

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Filgotinib (Jyseleca[®])

Galapagos Biopharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.12.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	7
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	7
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	8
2.4 Referenzliste für Modul 2	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	7
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CU	Colitis ulcerosa
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Anti-rheumatic Drug)
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal Inhibitory Concentration)
JAK	Januskinase
ml	Milliliter
MTX	Methotrexat
μM	Mikromolar
ng	Nanogramm
nM	Nanomolar
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
STAT	Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (Signal Transducers and Activators of Transcription)
TYK	Tyrosinkinase

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Filgotinib
Handelsname:	Jyseleca[®]
ATC-Code:	L04AA45

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16731438	EU/1/20/1480/001	100 mg	30 Filmtabletten
16731444	EU/1/20/1480/002	100 mg	90 Filmtabletten
16731450	EU/1/20/1480/003	200 mg	30 Filmtabletten
16731467	EU/1/20/1480/004	200 mg	90 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Filgotinib ist ein oraler Inhibitor der Januskinasen (JAK) mit einer 30-fachen Selektivität für die JAK1- (bestimmt als Interleukin-6-abhängige Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription (STAT) 1-Phosphorylierung mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (IC_{50}) von 629 nM) über die JAK2-abhängige Signalgebung (bestimmt als Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF)-abhängige STAT5-Phosphorylierung mit einer IC_{50} von 17.453 nM) im menschlichen Vollblut-Assay (1, 2).

Januskinasen sind Enzyme, die intrazelluläre Signale von Zelloberflächenrezeptoren für eine Reihe von Zytokinen und Wachstumsfaktoren weiterleiten, die an Hämatopoese, Entzündung und Immunabwehr beteiligt sind (3).

Vier Januskinasen, JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2 sind beim Menschen bekannt. Januskinasen gehören zu den Tyrosinkinasen (TYK) (3, 4). Diese Kinasen binden an Typ-I- und Typ-II-Zytokinrezeptoren und übertragen extrazelluläre Zytokinsignale. Innerhalb des intrazellulären Signalweges aktivieren JAK verschiedene STAT, die wiederum die Genexpression innerhalb der Zelle aktivieren und die proinflammatorische Maschinerie der zellulären Immunantwort antreiben (3-5).

JAK1 ist an der Signaltransduktion vieler inflammatorischer Typ-I- und Typ-II-Zytokinrezeptoren beteiligt. Die präklinischen Daten deuten darauf hin, dass die JAK1-Hemmung maßgeblich für die In-vivo-Wirksamkeit von JAK-Inhibitoren bei immunvermittelten inflammatorischen Erkrankungen verantwortlich sein könnte (6).

Präklinische Studien zeigen, dass Filgotinib durch Carboxylesterasen zu einem aktiven Metaboliten verstoffwechselt wird, der ein ähnliches JAK1-Selektivitätsprofil aufweist wie die Muttersubstanz und trotz geringerer pharmakologischer Potenz (IC_{50} : 11,9 μ M oder 4.529 ng/ml) zur therapeutischen Wirkung beitragen könnte (1). Die Bildung dieses Metaboliten wird über Carboxylesterasen vermittelt (1, 7).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder auf ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegen eine entsprechende Behandlung gezeigt haben.	Nein	12.11.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (8).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Jyseleca ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Jyseleca kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) angewendet werden.	24.09.2020
DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der aktuellen Fachinformation entnommen (8).

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die aufgeführten administrativen Angaben und Anwendungsgebiete sowie die Darstellung des Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurden die Fachinformation von Filgotinib sowie eine selektive Literaturrecherche mit dem Fokus auf Übersichtsarbeiten herangezogen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Namour F, Diderichsen PM, Cox E, Vayssiere B, Van der Aa A, Tasset C, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of filgotinib (GLPG0634), a selective JAK1 inhibitor, in support of phase IIB dose selection. *Clinical pharmacokinetics*. 2015;54(8):859-74.
2. Van Rompaey L, Galien R, van der Aar EM, Clement-Lacroix P, Nelles L, Smets B, et al. Preclinical characterization of GLPG0634, a selective inhibitor of JAK1, for the treatment of inflammatory diseases. *The Journal of Immunology*. 2013;191(7):3568-77.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2017;16(12):843.
4. Shivaji UN, Nardone OM, Cannatelli R, Smith SC, Ghosh S, Iacucci M. Small molecule oral targeted therapies in ulcerative colitis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020.
5. Pérez-Jeldres T, Tyler CJ, Boyer JD, Karuppuchamy T, Yarur A, Giles DA, et al. Targeting cytokine signaling and lymphocyte traffic via small molecules in inflammatory bowel disease: JAK inhibitors and S1PR agonists. *Frontiers in pharmacology*. 2019;10:212.
6. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*. 2015;66:311-28.
7. Namour F, Desrivot J, Van der Aa A, Harrison P, Tasset C, van't Klooster G. Clinical confirmation that the selective JAK1 inhibitor filgotinib (GLPG0634) has a low liability for drug-drug interactions. *Drug metabolism letters*. 2016;10(1):38-48.
8. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Jyseleca® (Filgotinib) 100 mg/ 200 mg Filmtabletten. Stand: November 2021.