

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Upadacitinib (RINVOQ®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.08.2022

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| 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 | 11 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 11 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 12 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 13 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 14 |

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 | 12 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 13 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg..... | 8 |
| Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg..... | 9 |
| Abbildung 3: Unterschiedliche klinische Manifestationen der SpA und die involvierten Zytokine | 10 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AS | Ankylosierende Spondylitis |
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CRP | C-reaktives Protein |
| DMARD | Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug) |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid) |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EPO | Erythropoetin |
| GM-CSF | Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor) |
| IC ₅₀ | Mittlere inhibitorische Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration) |
| IFN | Interferon |
| IL | Interleukin |
| JAK | Januskinase |
| MRT | Magnetresonanztomografie |
| NK-Zellen | Natürliche Killerzellen |
| nM | Nanomol |
| nr-axSpA | Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis |
| NSAR | Nicht steroidales Antirheumatikum |
| P | Phosphat |
| PsA | Psoriasis-Arthritis |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| RA | Rheumatoide Arthritis |
| SpA | Spondyloarthritis |
| STAT | Signal Transducers and Activators of Transcription |
| TNF | Tumornekrosefaktor |
| TPO | Thrombopoetin |
| 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: | Upadacitinib |
| Handelsname: | RINVOQ® 15 mg Retardtabletten |
| ATC-Code: | L04AA44 |
| ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code | |

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Pharmazentralnummer (PZN) ^a | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------|--|
| Nicht im Vertrieb | EU/1/19/1404/001 | 15 mg | 28 (4 x 7) Retardtabletten in Blisterverpackung |
| 15620317 | EU/1/19/1404/002 | 15 mg | 30 Retardtabletten in Flasche |
| Nicht im Vertrieb | EU/1/19/1404/003 | 15 mg | 84 (3 x 28) Retardtabletten in Blisterverpackung |
| 15620369 | EU/1/19/1404/004 | 15 mg | 90 (3 x 30) Retardtabletten in Flasche |
| Nicht im Vertrieb | EU/1/19/1404/005 | 15 mg | 98 (2 x 49) Retardtabletten in Blisterverpackung |
| Nicht im Vertrieb | EU/1/19/1404/006 | 30 mg | 28 (4 x 7) Retardtabletten in Blisterverpackung |
| 17397645 | EU/1/19/1404/007 | 30 mg | 30 Retardtabletten in Flasche |
| 17397705 | EU/1/19/1404/008 | 30 mg | 90 (3 x 30) Retardtabletten in Flasche |
| Nicht im Vertrieb | EU/1/19/1404/009 | 30 mg | 98 (2 x 49) Retardtabletten in Blisterverpackung |
| Nicht im Vertrieb | EU/1/19/1404/010 | 45 mg | 28 (4 x 7) Retardtabletten in Blisterverpackung |
| 17903120 | EU/1/19/1404/011 | 45 mg | 28 Retardtabletten in Flasche |
| a: Es wurden nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht. PZN: Pharmazentralnummer | | | |

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.

Upadacitinib ist gemäß der Fachinformation angezeigt für die Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben (1). Des Weiteren ist Upadacitinib zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA), der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA), der aktiven ankylosierenden Spondylitis (AS), der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis und der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa (zur genauen Übersicht über die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete siehe Tabelle 2-4).

Bei der Entstehung chronischer, entzündlicher Erkrankungen wie der Spondyloarthritis (SpA; Überbegriff für eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder zu der die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis [nr-axSpA] sowie die AS zählen) und der RA spielen proinflammatorische Zytokine eine zentrale Rolle (2, 3). Eine Vielzahl dieser Zytokine nutzen für die intrazelluläre Informationsweitergabe den Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg, der eine wichtige Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse, einschließlich Immunreaktionen, Zellproliferation und -differenzierung sowie Apoptose und Hämatopoese, einnimmt (4, 5).

Der JAK-STAT-Signalweg

Die Übertragung zahlreicher extrazellulärer Signale wird durch den JAK-STAT-Signalweg vermittelt, der eine zentrale Rolle bei der Regulierung und Aufrechterhaltung grundlegender biologischer Prozesse einnimmt, darunter die Zellproliferation und -differenzierung, Migration und Apoptose (5, 6). Im Mittelpunkt entzündlicher Prozesse steht der JAK-STAT-Signalweg, da er die Informationsweitergabe durch zahlreiche Zytokine, Wachstumsfaktoren, Interferone (IFN) und Interleukine (IL) vermittelt (4-7).

Die JAK gehören zu einer Familie von intrazellulären Tyrosinkinase (TYK), bestehend aus den vier Mitgliedern JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2. Zusammen mit den sieben STAT-Proteinen, STAT-1, -2, -3, -4, -5a, -5b und 6 bilden sie den intrazellulären Teil des JAK-STAT-Signalwegs (7-11). Nach Bindung eines extrazellulären Liganden, in der Regel eines Zytokins oder Wachstumsfaktors, an eine Einheit eines transmembranen Typ-I- oder Typ-II-Zytokinrezeptors (Abbildung 1, Schritt 1) kommt es zur Dimerisierung zweier Rezeptoruntereinheiten. Die Rezeptordimerisierung bringt zwei oder mehr rezeptorassoziierte JAK in direkte räumliche Nähe, sodass diese über Auto- und/oder Transphosphorylierung zunächst sich selbst und in der Folge exponierte Tyrosinreste des Rezeptors phosphorylieren können (Abbildung 1, Schritt 2). Dieser Vorgang aktiviert eine Bindungsstelle am Rezeptor, die die Rekrutierung und Bindung von STAT-Proteinen erlaubt. Innerhalb des hieraus entstehenden Komplexes aus Rezeptoreinheiten mit aktivierten JAK und gebundenen STAT-Proteinen katalysieren die JAK die Tyrosinphosphorylierung der STAT-Proteine (Abbildung 1, Schritt 3), die anschließend vom Zytokinrezeptor dissoziieren und durch Dimerisierung in eine aktive Form übergehen (Abbildung 1, Schritt 4). Nur in dieser aktivierten Form ist den STAT-Proteinen die Translokation in den Zellkern möglich (Abbildung 1, Schritt 5), wo sie an ausgewählte Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (5, 9, 12). Entsprechend kann die gezielte Inhibierung der JAK zu einer Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und damit zu einer Unterbrechung der Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale genutzt werden. Durch die fehlende Autophosphorylierung der JAK und Tyrosinphosphorylierung des Rezeptors werden STAT-Moleküle nicht aktiviert und die Expression der betreffenden Gene unterbleibt (11).

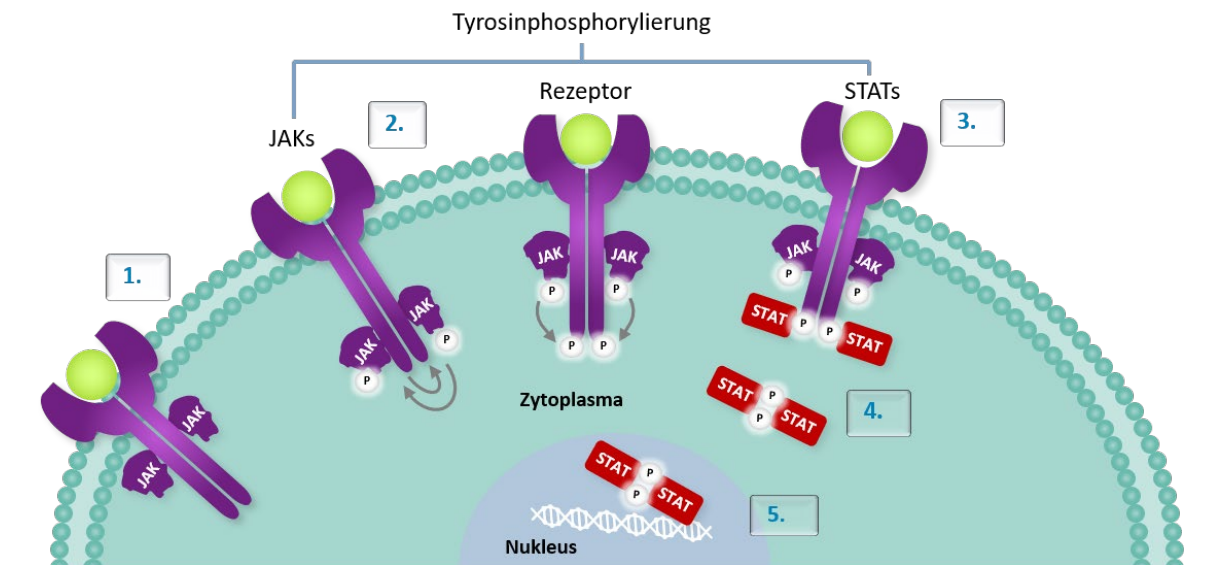


Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg

Die Schritte 1. bis 5. werden im Text erläutert.

JAK: Januskinase; P: Phosphat; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription

Quellen: Modifiziert nach (8-10, 13, 14)

Je nach Ligand werden unterschiedliche JAK-Homo- und Heterodimere aktiviert (Abbildung 2), wodurch unterschiedliche biologische Prozesse in Gang gesetzt werden. Die γ -Ketten-Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 und IL-21, die das JAK1/JAK3-Heterodimer aktivieren, modulieren beispielsweise das adaptive Immunsystem sowie natürliche Killerzellen (NK-Zellen) (15-17). Die Signale von Wachstumsfaktoren, wie dem Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor, GM-CSF), Erythropoetin (EPO) und Thrombopoetin (TPO), werden durch JAK2-Homodimere weitergeleitet und sind insbesondere für die hämatopoetische Regulation wichtig (16, 17). Ausgehend von IL-12 oder IL-23 werden durch JAK2/TYK2-Heterodimere Signale vermittelt, die für die Regulation von Immunzellen, etwa für die T-Zelldifferenzierung sowie weitere lymphozytäre Funktionen bedeutsam sind (16, 17).

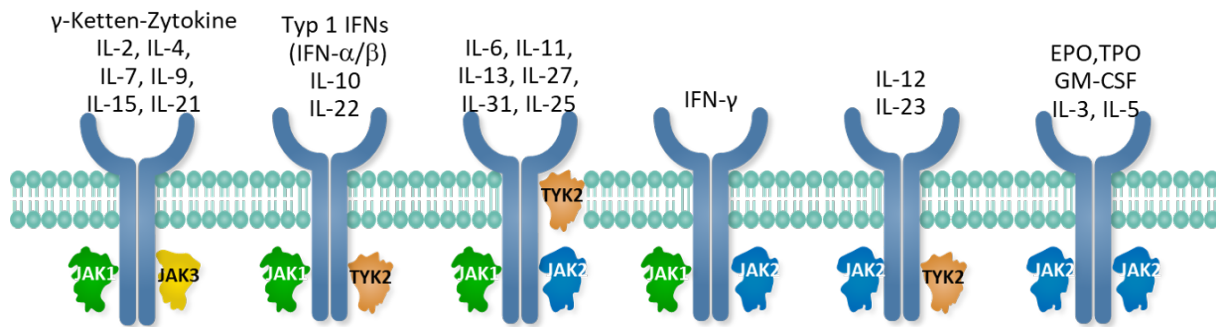


Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg
 EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon;
 IL: Interleukin; JAK: Januskinase; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription;
 TPO: Thrombopoetin; TYK: Tyrosinkinase
 Quellen: Modifiziert nach (5, 10, 11, 15, 18-21)

Die Bedeutung des JAK-STAT-Signalwegs in der Pathogenese der SpA

Die SpA stellt eine heterogene Gruppe rheumatischer Erkrankungen dar (22-25), die sich abhängig von ihrer anatomischen Lokalisation in die axiale und periphere SpA unterteilt (26, 27). Die Gruppe der peripheren SpA umfasst u. a. die PsA sowie die reaktive Arthritis. Zur axialen SpA zählt neben der AS auch deren Frühform, die nr-axSpA (28). Die einzelnen Erkrankungen der SpA sind durch ähnliche klinische Ausprägungen und gemeinsame genetische Merkmale gekennzeichnet (28, 29). Die Pathogenese beinhaltet ein Zusammenspiel von Umweltfaktoren und genetischen Faktoren, die Entzündungsreaktionen an verschiedenen Stellen im Körper auslösen können (u. a. axiale Manifestation mit Umbauprozessen wie Erosionen und Knochenneubildung, Befall der peripheren Gelenke, Enthesitis und Psoriasis der Haut) (30, 31). Den unterschiedlichen klinischen Manifestationen liegt ein komplexes Entzündungsgeschehen zu Grunde, an welchem verschiedene Zelltypen des angeborenen und adaptiven Immunsystems sowie eine Vielzahl von Zytokinen beteiligt sind (Abbildung 3).

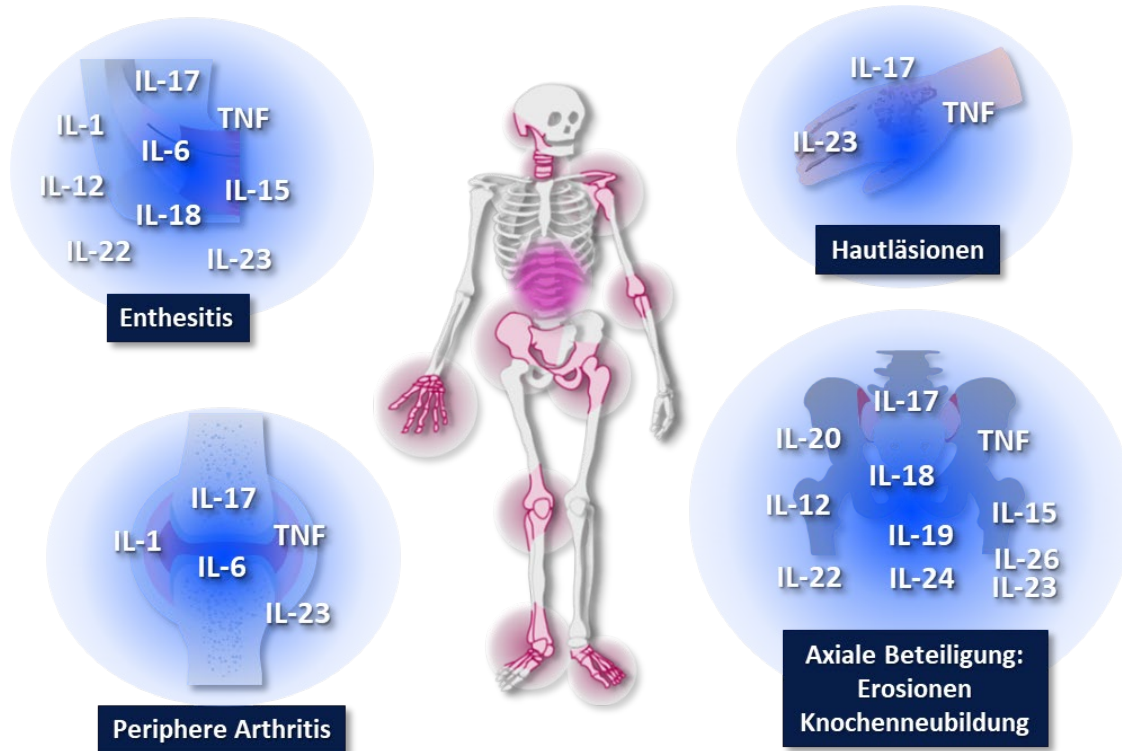


Abbildung 3: Unterschiedliche klinische Manifestationen der SpA und die involvierten Zytokine

IL: Interleukin; SpA: Spondyloarthritis; TNF: Tumornekrosefaktor

Quellen: Modifiziert nach (3, 32-39)

Viele der proinflammatorischen Zytokine, die mit der Pathogenese der SpA in Verbindung gebracht werden, aktivieren die JAK-abhängige Signaltransduktion. Zu diesen gehören IL-15 (JAK1/JAK3), IL-7 (JAK1/JAK3), IL-12 (JAK2/TYK2), IFN- γ (JAK1/JAK2), IL-6 (JAK1/JAK2/TYK2), IL-22 (JAK1/TYK2) und IL-23 (JAK2/TYK2). Weitere wichtige Zytokine sind der Tumornekrosefaktor (TNF), IL-1 und IL-17, die zwar nicht direkt über JAK Entzündungssignale weiterleiten, deren Expression jedoch über JAK-abhängige Zytokine reguliert wird (3).

Somit zeichnet sich die SpA durch ein multifaktorielles Krankheitsgeschehen mit einer heterogenen Pathophysiologie aus, an welcher eine Vielzahl von Zytokinen beteiligt ist. Die Inhibierung von JAK bietet die Möglichkeit viele inflammatorische Signalwege, die an der Pathogenese der SpA beteiligt sind, zu modulieren (3) und stellt somit einen multizytokin-orientierten Ansatz zur Begegnung des facettenreichen Krankheitsgeschehens der SpA dar.

Upadacitinib als selektiver und reversibler JAK-Inhibitor

Upadacitinib ist ein selektiver und reversibler JAK-Inhibitor. In humanzellbasierten Assays inhibiert Upadacitinib bevorzugt JAK1- oder JAK1/3-Signalwege im Vergleich zu anderen Zytokin-Signalwegen, die über JAK2-Paare vermittelt werden (1). Ziel der Entwicklung war ein optimiertes Nutzen-Risikoprofil, um eine hohe klinische Wirksamkeit durch eine gezielte

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Hemmung von Entzündungssignalen mit gleichzeitig geringen Effekten auf die Hämatopoese sowie Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion zu erreichen (40, 41). Dabei stellte aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit der aktiven Zentren der unterschiedlichen JAK gerade das Erreichen einer Selektivität beim Design eines entsprechenden Inhibitors eine große Herausforderung dar (41, 42).

Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC_{50}) von 14 Nanomol (nM) bezüglich der JAK1-Inhibierung zeigte sich Upadacitinib über 40-fach potenter im Vergleich zur JAK2-Inhibierung ($IC_{50} = 593$ nM) und jeweils deutlich über 100-fach potenter im Vergleich zur JAK3- und TYK2-Inhibierung. Darüber hinaus ist Upadacitinib inaktiv gegenüber einem Spektrum von mehr als 70 Kinasen. Die Selektivität gegenüber anderen JAK spiegelte sich in physiologisch relevanten Experimenten zur STAT-Phosphorylierung wider. Hierbei zeigte sich, dass eine durch JAK1 katalysierte STAT3-Phosphorylierung (induziert durch IL-6, IL-2, Oncostatin-M und IFN- γ) im Vergleich zu einer JAK2-abhängigen STAT5-Phosphorylierung (induziert durch EPO) durch Upadacitinib 60-fach stärker gehemmt wurde. Diese Ergebnisse decken sich auch mit Beobachtungen anhand eines Rattenmodells mit adjuvanzinduzierter Arthritis, denen zufolge durch den Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib die Bildung von Retikulozyten (undifferenzierte Vorläuferzellen von Erythrozyten) sehr viel stärker gehemmt wurde als durch Upadacitinib. Hierfür verantwortlich ist möglicherweise die erhöhte Selektivität des Inhibitors Upadacitinib bezüglich JAK1 gegenüber JAK2 (41).

Mit Upadacitinib steht erwachsenen Patienten mit nr-axSpA nun ein selektiver, hoch wirksamer JAK1-Inhibitor zur Verfügung, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit nr-axSpA adressiert. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Wirksamkeit und Sicherheit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3).

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 |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis bei erwachsenen Patienten mit objektiven Anzeichen einer Entzündung, angezeigt durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Nachweis durch Magnetresonanztomografie (MRT), die unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) angesprochen haben. | nein | 27.07.2022 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. CRP: C-reaktives Protein; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum | | | |

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation (1) sowie den regulatorischen Mitteilungen an den pharmazeutischen Unternehmer entnommen.

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 |
|---|--|
| RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. | 22.07.2022 |
| RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen. | 20.08.2021 |
| RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere DMARDs unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. | 22.01.2021 |
| RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. | 22.01.2021 |
| RINVOQ wird angewendet zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RINVOQ kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden. | 16.12.2019 |
| DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum | |

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 zu weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation (1) sowie der offiziellen Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) entnommen.

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.

Die Informationen des pharmazeutischen Unternehmers in Bezug auf die regulatorischen Angaben stehen in Form von Zulassungsdokumenten zur Verfügung. Die Beschreibung des Wirkmechanismus von Upadacitinib beruht auf präklinischen und klinischen Studien des pharmazeutischen Unternehmers und weiteren Publikationen zu diesen Themen sowie der aktuellen Fachinformation.

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. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: Juli 2022.
2. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* 1996;14:397-440.
3. Veale DJ, McGonagle D, McInnes IB, Krueger JG, Ritchlin CT, Elewaut D, et al. The rationale for Janus kinase inhibitors for the treatment of spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(2):197-205.
4. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors.* 2012;30(2):88-106.
5. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med.* 2015;66:311-28.
6. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, Hernández-Parada J, Isla-Tejera B, et al. Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(4):655-83.
7. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E. Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. *Mediterr J Rheumatol.* 2020;31(Suppl 1):137-44.
8. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002;3(9):651-62.
9. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(11):900-11.
10. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014;57(12):5023-38.
11. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12(1):25-36.
12. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem.* 2007;282(28):20059-63.
13. Bonilla-Hernan MG, Miranda-Carus ME, Martin-Mola E. New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(9):1542-50.

14. Semerano L, Decker P, Clavel G, Boissier MC. Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(12):1355-9.
15. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-87.
16. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ. JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16:843-62.
17. Gao Q, Liang X, Shaikh AS, Zang J, Xu W, Zhang Y. JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. *Curr Drug Targets*. 2018;19(5):487-500.
18. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, Witthuhn B, Watling D, Horn F, et al. A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. *EMBO J*. 1995;14(7):1421-9.
19. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2009;9(4):447-53.
20. Adachi K, Davis MM. T-cell receptor ligation induces distinct signaling pathways in naive vs. antigen-experienced T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(4):1549-54.
21. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36-49.
22. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care*. 2018;45(2):271-87.
23. Nash P, Mease PJ, Braun J, van der Heijde D. Seronegative spondyloarthropathies: to lump or split? *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2:ii9-13.
24. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Lupoli G, Di Minno MN. Extra-articular manifestations in psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol*. 2015;34(4):745-53.
25. Taurog JD, Chhabra A, Colbert RA. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1303.
26. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
27. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
28. Kiltz U, Braun J, Becker A, Chenot JF, Dreimann M, Hammel L, et al. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019: Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und der beteiligten medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften und weiterer Organisationen. *Z Rheumatol*. 2019;78(Suppl 1):3-64.
29. Syrbe U. Neues zur Pathophysiologie der Spondyloarthritis. *Akt Rheumatol*. 2019;44:315-20.
30. Furst DE, Louie JS. Targeting inflammatory pathways in axial spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):135.
31. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

32. Kragstrup TW, Andersen T, Heftdal LD, Hvid M, Gerwien J, Sivakumar P, et al. The IL-20 Cytokine Family in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2018;9:Article 2226.
33. Lories RJ, McInnes IB. Primed for inflammation: enthesis-resident T cells. *Nat Med.* 2012;18(7):1018-9.
34. Lubberts E. The IL-23-IL-17 axis in inflammatory arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(7):415-29.
35. McGonagle DG, McInnes IB, Kirkham BW, Sherlock J, Moots R. The role of IL-17A in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: recent advances and controversies. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1167-78.
36. Orsolini G, Bertoldi I, Rossini M. Osteoimmunology in rheumatoid and psoriatic arthritis: potential effects of tofacitinib on bone involvement. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):727-36.
37. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-70.
38. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, Elewaut D, Kirkham B, Soriano ER, et al. Enthesitis: from pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(12):731-41.
39. Sieper J, Poddubnyy D, Miossec P. The IL-23-IL-17 pathway as a therapeutic target in axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(12):747-57.
40. Friedman M, Frank KE, Aguirre A, Argiriadi MA, Davis H, Edmunds JJ, et al. Structure activity optimization of 6H-pyrrolo[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazines as Jak1 kinase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2015;25(20):4399-404.
41. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatology.* 2018;2(23):1-11.
42. Williams NK, Bamert RS, Patel O, Wang C, Walden PM, Wilks AF, et al. Dissecting specificity in the Janus kinases: the structures of JAK-specific inhibitors complexed to the JAK1 and JAK2 protein tyrosine kinase domains. *J Mol Biol.* 2009;387(1):219-32.