

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: 24.04.2023

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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	15
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

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	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg.....	8
Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg.....	9
Abbildung 3: Beteiligte Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese des Morbus Crohn	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
DMARDs	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drugs)
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
MC	Morbus Crohn
MRT	Magnetresonanztomografie
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
nM	Nanomol
nr-axSpA	Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
P	Phosphat
PMN	Polymorphkernige Leukozyten (Polymorphonuclear Leucozyte)
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
Th	T-Helferzelle
TNF	Tumornekrosefaktor
TPO	Thrombopoetin
Treg	Regulatorische T-Zelle
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 RINVOQ® 30 mg Retardtabletten RINVOQ® 45 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 wird angewendet zur Behandlung des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben. Des Weiteren ist Upadacitinib zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, der aktiven Psoriasis-Arthritis, der nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis, der aktiven ankylosierenden Spondylitis, 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).

Entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) sind chronische, in Schüben verlaufende Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, die pathologisch gekennzeichnet sind durch Entzündungen im Darm und Verletzungen des Darmepithels (1, 2). Bei MC-Patienten wechseln sich akute Schübe mit Phasen der Remission ab (3, 4). Im Vergleich zur CU ist MC dadurch charakterisiert, dass alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum After) sowie alle Gewebsschichten der Darmwand (transmural) betroffen sein können (1, 5). Die genauen Ursachen von MC sind noch nicht vollständig geklärt. An der Entstehung der Erkrankung ist ein komplexes Zusammenspiel aus genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, einer veränderten Zusammensetzung des intestinalen Mikrobioms und einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems beteiligt (2, 6, 7). Der Januskinase (JAK)-Signal Transducers and Activators of Transcription (STAT)-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der immunvermittelten, inflammatorischen Erkrankung MC und stellt einen wichtigen therapeutischen Angriffspunkt bei der Entwicklung neuartiger Therapien wie Upadacitinib dar.

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 (8, 9). Im Mittelpunkt entzündlicher Prozesse steht der JAK-STAT-Signalweg, da er die Informationsweitergabe durch zahlreiche Zytokine, Wachstumsfaktoren, Interferone und Interleukine vermittelt (8-11).

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 (11-15). 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 Desoxyribonucleinsäure (Deoxyribonucleic Acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können (8, 13, 16). 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 (15).

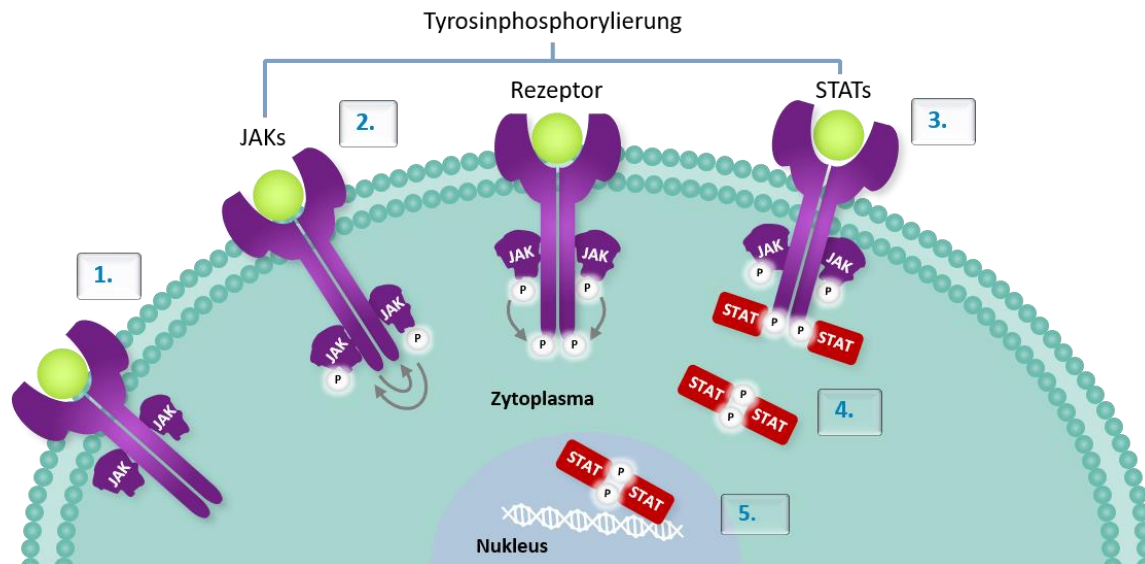


Abbildung 1: JAK-STAT-Signalweg

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

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

Quelle: Modifiziert nach (12-14, 17, 18)

Je nach Ligand werden unterschiedliche JAK-Homo- und Heterodimere aktiviert (Abbildung 2), wodurch unterschiedliche biologische Prozesse in Gang gesetzt werden. Die γ -Ketten-Zytokine Interleukin (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) (19-21). 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 (20, 21). 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 (20, 21).

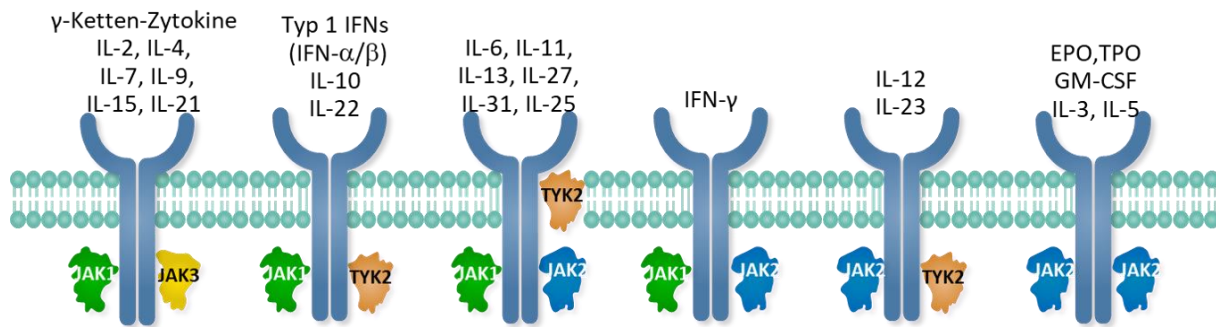


Abbildung 2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg
 EPO: Erythropoetin; GM-CSF: Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IFN: Interferon;
 IL: Interleukin; JAK: Januskinase; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription;
 TPO: Thrombopoetin; TYK: Tyrosinkinase
 Quelle: Modifiziert nach (8, 14, 15, 19, 22-25)

Die Bedeutung des JAK-STAT-Signalwegs in der Pathogenese des Morbus Crohn

Die Ätiologie des MC ist noch nicht vollständig geklärt. Die Pathogenese ist jedoch sehr komplex und wird u. a. von genetischen Faktoren, Umwelteinflüssen, einer Dysbiose und einer Fehlregulation des mukosalen Immunsystems bestimmt (2, 6, 7).

Beim MC verläuft die Entzündung durch alle Gewebsschichten der Darmwand (transmural), wobei es u. a. zu Darmwandschädigungen und Komplikationen wie Stenosen, Fisteln und Abszessen kommen kann (2, 5, 26, 27). MC zeigt typischerweise ein diskontinuierliches Befallsmuster, wobei prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (vom Mund bis zum After) in unterschiedlicher Kombination befallen sein können. Das Befallsmuster und das Ausmaß des Befalls variieren dabei stark (5). MC ist am häufigsten im terminalen Ileum (Ileitis) und Kolon (Crohn-Kolitis) lokalisiert, aber auch das Ileokolon (Ileokolitis) und der obere Gastrointestinaltrakt können betroffen sein (2, 26, 28). Die Krankheit ist in der Regel durch abdominale Schmerzen, Diarrhö, Gewichtsverlust und Fatigue gekennzeichnet (1, 5) und verläuft oftmals in Schüben. Dabei lösen sich Phasen akuter Schübe mit Phasen der Remission ab (3, 4).

Defekte in der Integrität der epithelialen Barriere und eine Fehlregulation der angeborenen und adaptierten Immunantwort gegenüber der intestinalen Darmflora und/oder pathogenen Antigenen, welche die intestinale Barriere überwunden haben, sind von zentraler Bedeutung in der Entwicklung der chronischen Entzündungskaskade des MC in genetisch prädisponierten Personen (7, 29, 30). Zahlreiche Komponenten des mukosalen Immunsystems, u. a. lymphoide Zellen, Makrophagen, dendritische Zellen, T- und B-Zellen der adaptiven Immunantwort und proinflammatorische Zytokine, sind an der Manifestierung der intestinalen Entzündung beteiligt und spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des MC (7, 20, 30-36). Diese Zytokine übertragen anti- und proinflammatorische Signale über den JAK-STAT-Signalweg und bedingen u. a. die Ausdifferenzierung von CD4⁺-T-Helferzellen (Th0) in Th1-, Th2-, Th17- und regulatorischen T-Zellen (Treg) (14, 29, 37). MC ist gekennzeichnet durch eine erhöhte

Aktivierung und Bildung von Th1- und Th17-Zellen sowie einer unzureichenden Aktivität der Treg-Zellen (37-39).

Ein Ungleichgewicht zwischen den proinflammatorischen Signalen der Th1-, Th2- und Th17-T-Zellen gegenüber den antiinflammatorischen Signalen der Treg-Zellen führt zu einem Überschuss an proinflammatorischen Zytokinen, was die Entzündung bei Patienten mit MC manifestiert (30, 31, 33, 39).

In Abbildung 3 sind nachfolgend die wichtigsten beteiligten Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese des MC dargestellt. Auf molekularer Ebene sekretieren aktivierte Zellen der Lamina propria eine Vielzahl proinflammatorischer Zytokine (u. a. Tumornekrosefaktor- [TNF-] α , Interferon- [IFN-] γ , IL-4, IL-6, IL-12, IL-21, IL-23), aber auch antiinflammatorische Zytokine werden am lokalen Entzündungsort sezerniert (38) (Abbildung 3). Das überwiegend von Makrophagen und CD4⁺-Zellen produzierte IL-6 aktiviert JAK1, JAK2 und TYK2. Die Signaltransduktion von IL-6 über JAK1/JAK2/TYK2 führt zur Differenzierung von CD4⁺-Zellen zu Th17-Zellen sowie deren Proliferation. Auch die Signaltransduktion von IL-23 über JAK2/TYK2 hat die Differenzierung von CD4⁺-T-Zellen zu Th17- und Th1-T-Zellen sowie die Produktion von IFN- γ , IL-17, IL-21, IL-22 und IL-26 zur Folge (38-40). Th17-Zellen werden in pathogene und nicht pathogene Th17-Zellen unterteilt. In der pathogenen Form exprimieren diese Zellen überwiegend den IL-23-Rezeptor und reagieren stärker auf IL-23, was zu einer übermäßigen Entzündungsreaktion beiträgt (41). Weiter hemmt IL-23 die Entwicklung von Treg-Zellen, die die Immunantwort pathogener T-Zellen unterdrücken (42). Über die von Th17-Zellen sezernierten proinflammatorischen Zytokine kommt es u. a. zur Hochregulation von TNF, IL-6 und IL-8, Rekrutierung von Neutrophilen und Sekretion von Matrixmetalloproteinasen aus intestinalen Fibroblasten, wodurch es zur Gewebeschädigung kommen kann (38). Die IL-6-abhängige Signalkaskade über JAK1/JAK2/TYK2 stimuliert zudem die Rekrutierung von polymorphkernigen Leukozyten (Polymorphonuclear Leukozyte, PMN) in die Lamina propria. Diese Vorläuferzellen differenzieren anschließend zu eosinophilen, basophilen und neutrophilen Granulozyten und tragen so zur chronischen Entzündung des Darms bei MC-Patienten bei (29, 37, 43, 44). Antiinflammatorische zytokinabhängige Signalwege sind über die von Th17-Zellen sekretierten Zytokine IL-22 und IL-17 maßgeblich an der Aufrechterhaltung und Stärkung der epithelialen Barriere beteiligt und somit ursächlich für eine intakte Darmmukosa (Abbildung 3) (4, 38, 39)

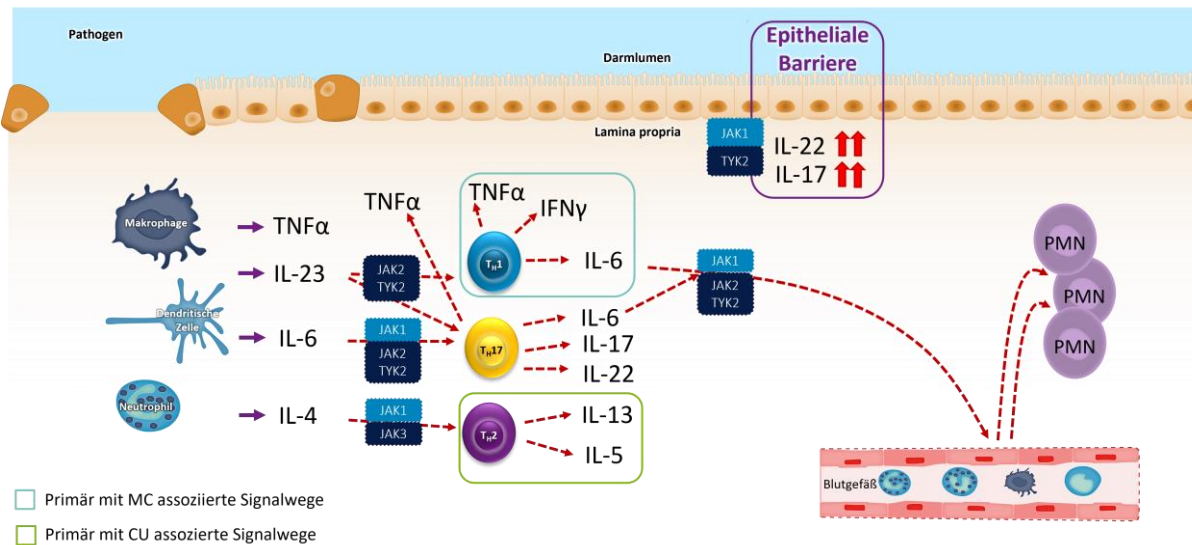


Abbildung 3: Beteiligte Zytokine und deren Signaltransduktion in der Pathogenese des Morbus Crohn

CU: Colitis ulcerosa; IFN: Interferon; IL: Interleukin; JAK: Januskinase; MC: Morbus Crohn; PMN: Polymorphkernige Leukozyten; T_H: T-Helferzellen; TNF- α : Tumornekrosefaktor- α ; TYK: Tyrosinkinase
Quelle: Modifiziert nach (1, 14, 29, 37, 45).

Der JAK-STAT-Signalweg hat, durch die Regulation von zytokinvermittelten Signalen, großen Einfluss auf die T-Zell-Differenzierung und somit auf die intestinale Immunantwort (31-34, 37, 46, 47). Die selektive Inhibierung des JAK-STAT-Signalwegs, durch die vorrangige Bindung von Upadacitinib an die Adenosintriphosphat-Bindetasche von JAK1, unterbricht somit die proinflammatorische Signalkaskade mehrerer Zytokine (u. a. IL-4, IL-6 und IL-22) und ist im Vergleich zu monoklonalen Antikörpern, die zumeist nur eine zytokinvermittelte Signalkaskade inhibieren, wesentlich effektiver (31, 48). Ziel dieser selektiven Hemmung bestimmter Komponenten des JAK-STAT-Signalwegs ist die Verbesserung des klinischen Ansprechens bei MC bei einem gleichzeitig optimierten Sicherheitsprofil (37). Insgesamt führt die Blockade des JAK-STAT-Signalwegs zur Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen anti- und proinflammatorischen Reaktionen im Verdauungssystem bei Patienten mit MC und dadurch zum Erreichen des obersten Therapieziels einer klinischen und endoskopischen Remission (5, 37, 49).

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 (50). Ziel der Entwicklung war ein optimiertes Nutzen-Risiko-Profil, um eine hohe klinische Wirksamkeit durch eine gezielte Hemmung von Entzündungssignalen mit gleichzeitig geringen Effekten auf die Hämatopoese sowie Immunüberwachung und Lymphozytenfunktion zu erreichen (51, 52). 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 (52, 53).

Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC_{50}) von 14 Nanomol (nM) bezüglich JAK1-Inhibierung zeigte sich Upadacitinib über 40-fach potenter im Vergleich zu JAK2 ($IC_{50} = 593$ nM) und jeweils deutlich über 100-fach potenter im Vergleich zu 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 deckten sich auch mit Beobachtungen anhand eines Rattenmodells mit adjuvanzinduzierter Arthritis, denen zufolge die Bildung von Retikulozyten (undifferenzierte Vorläuferzellen von Erythrozyten) durch den Pan-JAK-Inhibitor Tofacitinib sehr viel stärker gehemmt wurde als durch Upadacitinib. Hierfür verantwortlich ist möglicherweise die erhöhte Selektivität des Inhibitors Upadacitinib bezüglich JAK1 gegenüber JAK2 (52).

Mit Upadacitinib steht erwachsenen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem aktivem MC nun ein selektiver, hoch wirksamer und sehr gut verträglicher JAK1-Inhibitor zur Verfügung, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert. Ein umfangreiches Studienprogramm zur Sicherheit und Wirksamkeit zeigt ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil von Upadacitinib. Daten aus den Induktionsstudien U-EXCEED (M14-431), und U-EXCEL (M14-433) sowie der Erhaltungsstudie U-ENDURE (M14-430) belegen eindeutig die langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität und eine Mukosaheilung durch eine Upadacitinib-Therapie. Aufgrund dieser überlegenen Wirksamkeit und eines günstigen Nutzen-Risiko-Profiles bietet Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit MC in Deutschland.

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 des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben.	nein	12.04.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“			

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

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der aktuellen Fachinformation (50) 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 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.	27.07.2022
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
CRP: C-reaktives Protein; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales Antirheumatikum; nr-axSpA: Nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis	

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zu weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten und zum Datum der Zulassungserteilung wurden der Fachinformation (50) 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 auf 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. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(5):329-42.
2. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet.* 2012;380(9853):1590-605.
3. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(1):3-12.
4. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):22.
5. Sturm A, Atreya R, Bettenworth D, Bokemeyer B, Dignaß A, Eehalt R, et al. Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS). 2021. Verfügbar unter: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2022/04/ZfG_Leitlinie-LL-MC_05.04.22.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
6. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. Role of the IL23/IL17 Pathway in Crohn's Disease. *Front Immunol.* 2021;12:622934.
7. Casalegno Garduno R, Dabritz J. New Insights on CD8(+) T Cells in Inflammatory Bowel Disease and Therapeutic Approaches. *Front Immunol.* 2021;12:738762.
8. 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.
9. 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.

10. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors*. 2012;30(2):88-106.
11. 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.
12. Levy DE, Darnell JE, Jr. Stats: transcriptional control and biological impact. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(9):651-62.
13. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(11):900-11.
14. 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.
15. 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.
16. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. *J Biol Chem*. 2007;282(28):20059-63.
17. 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.
18. 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.
19. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-87.
20. 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(12):843-62.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(1):36-49.
26. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the development of new medicinal products for the treatment of Crohn's Disease. CPMP/EWP/2284/99 Rev. 2. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-development-new-medicinal-products-treatment-crohns-disease-revision-2_en.pdf. [Zugriff am: 18.01.2023]
27. Marinelli C, Savarino E, Inferrera M, Lorenzon G, Rigo A, Ghisa M, et al. Factors Influencing Disability and Quality of Life during Treatment: A Cross-Sectional Study on IBD Patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:5354320.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Burisch J, Kiudelis G, Kupcinkas L, Kievit HAL, Andersen KW, Andersen V, et al. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study. *Gut*. 2019;68(3):423-33.
29. Degasperi GR. Mucosal Immunology in the Inflammatory Bowel Diseases. Stand: 11. November. 2019. Verfügbar unter: <https://www.intechopen.com/chapters/70005>. [Zugriff am: 18.01.2023]
30. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity*. 2017;46(4):562-76.
31. Ben Ghezala I, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M. Small Molecule Drugs in Inflammatory Bowel Diseases. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(7):637.
32. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Pharmacol Res*. 2013;76:1-8.
33. Harris C, Cummings JRF. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(Suppl 2):ii45-ii51.
34. O'Shea J J. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:ii67-ii71.
35. Salas A, Hernandez-Rocha C, Duijvestein M, Faubion W, McGovern D, Vermeire S, et al. JAK-STAT pathway targeting for the treatment of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(6):323-37.
36. Wang L, Hu Y, Song B, Xiong Y, Wang J, Chen D. Targeting JAK/STAT signaling pathways in treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Res*. 2021;70(7):753-64.
37. Cordes F, Foell D, Ding JN, Varga G, Bettenworth D. Differential regulation of JAK/STAT-signaling in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2020;26(28):4055-75.
38. Mahapatro M, Erkert L, Becker C. Cytokine-Mediated Crosstalk between Immune Cells and Epithelial Cells in the Gut. *Cells*. 2021;10(1).
39. Perez-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. *Front Pharmacol*. 2019;10:212.
40. Flamant M, Rigai J, Paul S, Roblin X. Advances in the Development of Janus Kinase Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease: Future Prospects. *Drugs*. 2017;77(10):1057-68.
41. Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations (*). *Annu Rev Immunol*. 2010;28:445-89.
42. Eken A, Oukka M. Interleukin 23 in IBD Pathogenesis. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease*. 2016.
43. Nemeth ZH, Bogdanovski DA, Barratt-Stopper P, Paglinco SR, Antonioli L, Rolandelli RH. Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles. *Cureus*. 2017;9(4):e1177.
44. Mortha A, Burrows K. Cytokine Networks between Innate Lymphoid Cells and Myeloid Cells. *Front Immunol*. 2018;9:191.
45. Danese S, Peyrin-Biroulet L. Selective Tyrosine Kinase 2 Inhibition for Treatment of Inflammatory Bowel Disease: New Hope on the Rise. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;27(12):2023-30.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

46. Galien R. Janus kinases in inflammatory bowel disease: Four kinases for multiple purposes. *Pharmacol Rep.* 2016;68(4):789-96.
47. Wang A, Singh K, Ibrahim W, King B, Damsky W. The Promise of JAK Inhibitors for Treatment of Sarcoidosis and Other Inflammatory Disorders with Macrophage Activation: A Review of the Literature. *Yale J Biol Med.* 2020;93(1):187-95.
48. Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, Nielsen OH. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. *Pharmacol Ther.* 2018;192:100-11.
49. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1570-83.
50. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation für RINVOQ® 15 mg Retardtabletten, RINVOQ® 30 mg Retardtabletten, RINVOQ® 45 mg Retardtabletten Stand: April 2023.
51. 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.
52. 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 Rheumatol.* 2018;2:23.
53. 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.