

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: 05.05.2025

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	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	12

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: JAK-STAT-Signalweg.	8
Abbildung 2-2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRP	C-reaktives Protein
GC	Glukokortikoide (Glucocorticoids)
DC	Dendritische Zellen (Dendritic Cells)
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-modifying Antirheumatic Drug)
EPO	Erythropoetin
GM-CSF	Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
IC50	Half Maximal Inhibitory Concentration
IFN	Interferon
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
MRT	Magnetresonanztomografie
NK	Natürliche Killerzellen
NSAR	Nicht steroidales Antirheumatikum
PZN	Pharmazentralnummer
RZA	Riesenzellararteriitis
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
Th	T-Helferzelle
TPO	Thrombopoetin
T _{RM} -Zellen	Tissue resident memory T cells
TYK	Tyrosinkinase

Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache

Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.

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:	L04AF03

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 der Riesenzellarteriitis (RZA) bei erwachsenen Patienten. Des Weiteren ist Upadacitinib zugelassen zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis, der aktiven ankylosierenden Spondylitis, der aktiven Psoriasis-Arthritis, der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis, der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa, der aktiven nicht röntgenologischen axialen Spondyloarthritis und des mittelschweren bis schweren aktiven Morbus Crohn. Eine genaue Übersicht über die weiteren zugelassenen Anwendungsgebiete findet sich in Tabelle 2-4.

Die RZA gehört zu den Großgefäßvaskulitiden. Hierbei handelt es sich um Systemerkrankungen, die sich durch eine Entzündung hauptsächlich der großen und mittelgroßen

arteriellen Gefäße, d. h. im Bereich der Aorta und der von ihr abgehenden Arterien manifestieren [1]. Eine RZA kann sich sowohl mit kraniellen als auch mit extrakraniellen Symptomen präsentieren [2]. Zu den kraniellen Symptomen gehören unter anderem Kopfschmerzen, eine berührungsempfindliche Kopfhaut, Verlust der Sehfähigkeit und belastungsabhängige Kieferschmerzen (Claudicatio masticatorica). Extrakranielle Symptome, die von einer Beteiligung der großen Gefäße ausgehen, umfassen z. B. Arterienstenosen und Aneurysmen, die zu Claudicatio-Symptomen, Ruheschmerzen und Parästhesien der Gliedmaßen und zu abgeschwächtem Puls führen können [2, 3]. Es handelt sich bei der RZA um eine schwere, multifaktorielle, chronische und rezidivierende Erkrankung, die akut auftritt und die bei unzureichender Kontrolle zu schwerwiegenden Komplikationen und Folgeschäden führt [1, 4]. Es besteht aufgrund der begrenzten Verfügbarkeit von langfristig wirksamen Therapieoptionen ein hoher therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet der RZA, der durch den neuen Wirkansatz von Upadacitinib adressiert wird. Der Januskinase (JAK)-Signal-Transducers-and-Activators-of-Transcription (STAT)-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der RZA und stellt daher 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 [5, 6]. Im Mittelpunkt entzündlicher Prozesse steht der JAK-STAT-Signalweg, da er die Informationsweitergabe durch zahlreiche Zytokine, wie Interferone und Interleukine, sowie Wachstumsfaktoren vermittelt [5-8].

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 [8-12]. Nach Bindung eines extrazellulären Liganden, in der Regel eines Zytokins oder Wachstumsfaktors, an eine Einheit eines transmembranen Typ-I- oder Typ-II-Zytokinrezeptors (Abbildung 2-1, Schritt 1) kommt es zur Dimerisierung zweier Rezeptoreinheiten. Die Rezeptordimerisierung bringt zwei 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 2-1, 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 2-1, Schritt 3), die anschließend vom Zytokinrezeptor dissoziieren und durch Dimerisierung in eine aktive Form übergehen (Abbildung 2-1, Schritt 4). Nur in dieser aktivierten Form ist den STAT-Proteinen die Translokation in den Zellkern möglich (Abbildung 2-1, Schritt 5), wo sie an ausgewählte Abschnitte der Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid, DNA) binden und so die Expression der betreffenden Genabschnitte regulieren können [5, 10, 13]. 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 [12].

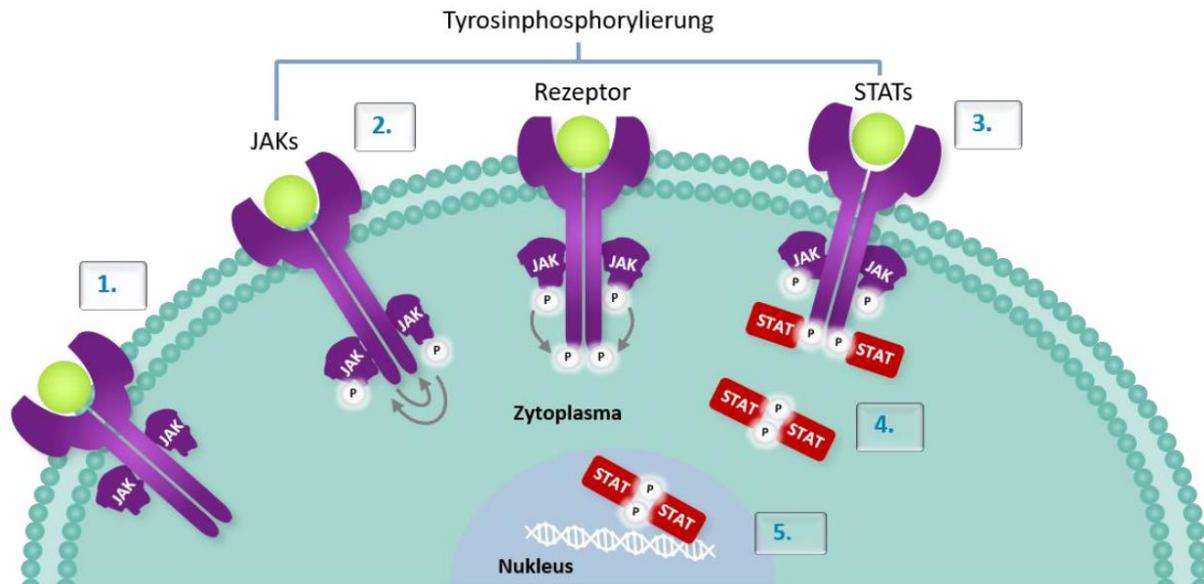


Abbildung 2-1: JAK-STAT-Signalweg.

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

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

Quelle: Modifiziert nach [9-11, 14, 15]

Je nach Ligand werden unterschiedliche JAK-Homo- und Heterodimere aktiviert (Abbildung 2-2), 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) [16-18]. 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 [17, 18]. Die Signale von Wachstumsfaktoren, wie dem Granulozyten-Monozyten-Koloniestimulierenden 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 [17, 18].

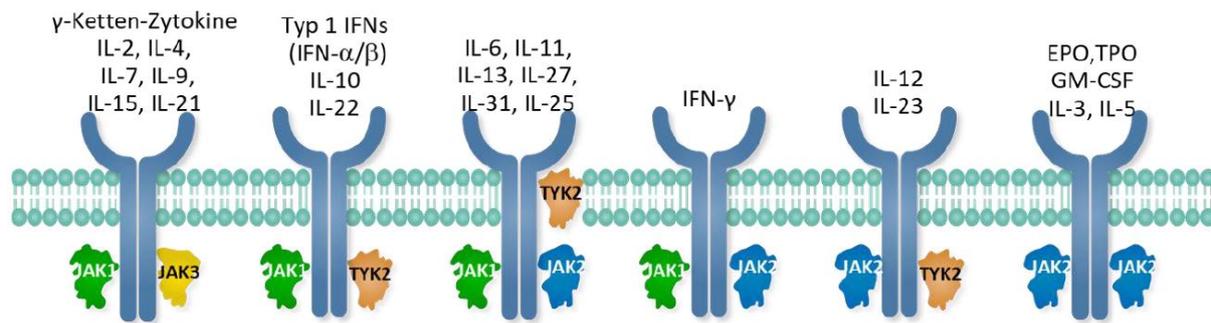


Abbildung 2-2: Übersicht zytokinvermittelter Signale durch den JAK-STAT-Signalweg

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 [5, 11, 12, 16, 19-22]

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

Die Ätiologie der RZA ist noch nicht abschließend geklärt. Die Erkrankung gilt pathophysiologisch als T-Zell-abhängige Autoimmunerkrankung bei deren Pathogenese sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem eine Rolle spielen [3, 23]. Aktivierte dendritische Zellen (dendritic cells, DC), CD4⁺-T-Zellen (T-Helferzellen, Th) und Makrophagen, die häufig zu vielkernigen Riesenzellen fusionieren, infiltrieren die Gefäßwand mittlerer und großer Arterien und lösen dort Entzündungen aus [3, 23, 24]. Aktivierte DC setzen im Gewebe diverse proinflammatorische Zytokine frei z. B. IL-1 β , IL-6, IL-23 und IL-12, welche die Differenzierung von T-Zellen durch die Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges fördern [25, 26]. Sekretiertes IL-1 β , IL-6 und IL-23 initiiert die Differenzierung zu Th17-Zellen, sekretiertes IL-12 zu Th1-Zellen. Diese spezialisierten T-Zellen produzieren ihrerseits IL-17 (Th17) und Interferon (IFN)- γ (Th1) [23, 27]. Beide Zytokine verstärken das entzündliche Geschehen, wobei IFN- γ ebenfalls den JAK-STAT-Signalweg aktiviert [26]. IFN- γ aktiviert das JAK1/JAK2-Heterodimer wodurch es wiederum zur Aktivierung von Makrophagen, NK-Zellen und T-Zellen kommt [16].

Neben den Th17- und Th1-Zellen ist eine weitere Untergruppe von T-Zellen bekannt, die an der Entstehung der RZA beteiligt ist. Diese tissue-resident memory T cells (T_{RM}-Zellen) migrieren nicht wie konventionelle T-Zellen in die sekundären lymphatischen Organe, sondern verbleiben in ihrem originären Gewebe und üben ebenfalls durch die Aktivierung des JAK-STAT-Signalweges einen proinflammatorischen Effekt aus [25]. Zusammen mit den Makrophagen, den DC und den Th1- und Th17-Zellen bilden die T_{RM}-Zellen die, für die RZA typischen, granulomatösen, entzündlichen Infiltrate in der Gefäßwand [26]. Zudem tragen die T_{RM}-Zellen dazu bei, dass sich T-Zellen in der Gefäßwand erneuern und somit dazu, dass die Infiltrate bestehen bleiben [25]. Die Infiltrate lösen schließlich die Remodellierung der Gefäßwand aus [27]. Es kommt zur Neoangiogenese, zum Verlust der glatten Muskelzellen sowie zur Zerstörung elastischer Membranlamellen und Elastinfasern in der Media (Tunica media, mittlere Schicht der Gefäßwand) und zum Wachstum von Neointima [25]. Der Begriff Neointima bezeichnet das „Narbengewebe“ der Intima (Tunica Intima, innerste Schicht der

Gefäßwand), das sich nach einer Gefäßverletzung bildet. Diese sogenannte Intimahyperplasie hat die Entstehung einer Stenose (Verengung) des Gefäßlumens zur Folge [23, 25].

Aufgrund der zentralen Rolle des JAK-STAT-Signalweges in der Pathogenese der RZA kommt diesem ebenfalls eine wichtige Bedeutung bei der Entwicklung von Therapieoptionen zu. Es handelt sich bei der RZA um eine chronische und rezidivierende Erkrankung, die mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen nur teilweise kontrolliert werden kann. Dementsprechend entwickelt sich bei bis zu 70 % der Patienten ein rezidivierender Verlauf der Erkrankung [1, 4]. Diese unvollständige Krankheitskontrolle und der hohe Anteil an Rezidiven sind darin begründet, dass die bisherigen Therapieoptionen nur die IL-6 bzw. die Th17-basierte Immunreaktion hemmen, nicht jedoch die INF- γ -vermittelte Immunreaktion [23, 27, 28]. Da die akuten Symptome der RZA hauptsächlich von einer Überproduktion von IL-17 und Th17-fördernden Zytokinen ausgelöst werden, kann durch die Hemmung der Th17-basierten Immunreaktion eine rasche Linderung der akuten Symptome der RZA erreicht werden [23, 27]. Aufgrund der maßgeblichen Rolle, die IL-6 bei der Differenzierung von T-Helferzellen zu Th17-Zellen spielt, wird durch die Hemmung von IL-6-Rezeptoren ebenfalls eine antiinflammatorische Wirkung erreicht [28]. Da jedoch die bisherigen Therapieoptionen die Aktivität der Th1-Zellen nicht inhibieren können, setzen diese weiterhin INF- γ frei, wodurch die Gefäßwandinfiltrate fortbestehen. Kommt es nun zu einer verminderten Hemmung der Th17-Zellen, z. B. aufgrund von Dosisreduktion der eingesetzten Therapieoption, treten häufig Krankheitsschübe bzw. Rezidive auf [23]. Es besteht daher ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen, die nicht nur die Bereiche des JAK-STAT-Signalwegs blockieren können, die die IL-6 bzw. die Th17-basierte Immunreaktion auslösen, sondern auch jene Bereiche, die an der Freisetzung von INF- γ beteiligt sind.

JAK-Inhibitoren wie Upadacitinib ermöglichen eine gezielte Inhibierung der JAK zur Unterbrechung der intrazellulären Phosphorylierungskaskade und können hierdurch die Weiterleitung ausgewählter zellulärer Signale unterbrechen [12]. Die Inhibition der JAK-Signalwege, die an der Produktion von IL-17 und INF- γ beteiligt sind und somit eine maßgebliche Rolle in der Pathogenese der RZA spielen, stellt daher einen innovativen Wirkansatz dar. Upadacitinib inhibiert aufgrund seines neuartigen Wirkmechanismus sowohl die IL-6 / Th17-basierte als auch die INF- γ -vermittelte Immunreaktion und kann so im Vergleich zu bisher bestehenden Therapieoptionen das Rezidivrisiko senken.

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 [29]. 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 [30, 31]. 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 [31, 32].

Mit einer mittleren inhibitorischen Konzentration (Half Maximal Inhibitory Concentration, IC50) von 14 Nanomol (nM) bezüglich JAK1-Inhibierung zeigte sich Upadacitinib über 40-fach potenter im Vergleich zu JAK2 (IC50 = 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 [31].

Mit Upadacitinib steht erwachsenen Patienten mit einer RZA nun ein selektiver und reversibler, hoch wirksamer und gut verträglicher JAK1-Inhibitor zur Verfügung, der den therapeutischen Bedarf der Patienten mit dieser stark belastenden Erkrankung adressiert. In der zulassungsbegründenden Studie SELECT-GCA zeigten sich unter der Behandlung mit der Glukokortikoid (GC)-einsparenden Therapie Upadacitinib zahlreiche deutliche, statistisch signifikante patientenrelevante Vorteile im direkten Vergleich zu einer Monotherapie mit GC. Die GC-einsparende Therapie Upadacitinib weist eine Überlegenheit bezüglich des Erreichens von mehreren patientenrelevanten Therapiezielen, wie z. B. Remission, Steroidreduktion, Vermeidung von Rezidiven und der Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes auf. Diese Ergebnisse belegen, dass Upadacitinib eine wichtige GC-einsparende Therapieoption mit deutlichen patientenrelevanten Vorteilen für Patienten mit einer RZA darstellt und den hohen therapeutischen Bedarf in der Behandlung dieser chronisch belastenden Erkrankung decken kann. Upadacitinib erwies sich bei Patienten mit RZA im Allgemeinen als sicher und gut verträglich. Insgesamt entsprach das beobachtete Sicherheitsprofil bei Patienten mit RZA im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von Upadacitinib. Aufgrund der hohen Wirksamkeit und dem günstigen Nutzen-Risiko-Profil bietet die GC-einsparende Therapie Upadacitinib einen erheblichen Mehrwert für die Behandlung von Patienten mit RZA 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“)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

[Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers 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 Riesenzellarteriitis bei erwachsenen Patienten.	nein	04.04.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Das Anwendungsgebiet wurde der aktuellen Fachinformation von RINVOQ[®] entnommen [29].

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.

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 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.	12.04.2023
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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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 (Disease-modifying Antirheumatic Drug); MRT: Magnetresonanztomografie; NSAR: Nicht steroidales 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 Informationen zu den weiteren zugelassenen Anwendungsgebieten wurden der aktuellen Fachinformation von RINVOQ[®] entnommen [29].

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 allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und das Anwendungsgebiet sind der aktuellen Fachinformation von RINVOQ[®] entnommen. Für die Beschreibung der RZA und dem Wirkmechanismus von RINVOQ[®] wurden Leitlinien sowie weitere wissenschaftliche

Publikationen herangezogen. Zusätzliche Informationen zu anderen im Anwendungsgebiet angewandten Wirkstoffen stammen aus Leitlinien bzw. den jeweiligen Fachinformationen.

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. Schirmer JH, Aries PM, Balzer K, Berlit P, Bley TA, Buttgerit F, et al. (2020): S2k-Leitlinie: Management der Großgefäßvaskulitiden. Zeitschrift für Rheumatologie; 79(3):67-95.
2. Maz M, Chung SA, Abril A, Langford CA, Gorelik M, Guyatt G, et al. (2021): 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Giant Cell Arteritis and Takayasu Arteritis. Arthritis Rheumatol; 73(8):1349-65.
3. Kraemer M, Becker J, Bley TA, Steinbrecher A, Minnerup J, Hellmich B (2022): Diagnostik und Therapie der Riesenzellarteriitis. Der Nervenarzt; 93(8):819-27.
4. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgerit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. (2020): 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Ann Rheum Dis; 79(1):19-30.
5. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, McInnes IB, Laurence A (2015): The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. Annu Rev Med; 66:311-28.
6. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, Hernández-Parada J, Isla-Tejera B, et al. (2019): Scoping Review on the Use of Drugs Targeting JAK/STAT Pathway in Atopic Dermatitis, Vitiligo, and Alopecia Areata. Dermatol Ther (Heidelb); 9(4):655-83.
7. Kiu H, Nicholson SE (2012): Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. Growth Factors; 30(2):88-106.
8. Sideris N, Vakirlis E, Tsentemidou A, Kourouklidou A, Ioannides D, Sotiriou E (2020): Under Development JAK Inhibitors for Dermatologic Diseases. Mediterr J Rheumatol; 31(Suppl 1):137-44.
9. Levy DE, Darnell JE, Jr. (2002): Stats: transcriptional control and biological impact. Nat Rev Mol Cell Biol; 3(9):651-62.
10. Shuai K, Liu B (2003): Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. Nat Rev Immunol; 3(11):900-11.
11. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB (2014): Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem; 57(12):5023-38.
12. Schwartz DM, Bonelli M, Gadina M, O'Shea JJ (2016): Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. Nat Rev Rheumatol; 12(1):25-36.
13. Schindler C, Levy DE, Decker T (2007): JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem; 282(28):20059-63.
14. Bonilla-Hernán MG, Miranda-Carús ME, Martín-Mola E (2011): New drugs beyond biologics in rheumatoid arthritis: the kinase inhibitors. Rheumatology (Oxford); 50(9):1542-50.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Semerano L, Decker P, Clavel G, Boissier MC (2016): Developments with investigational Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*; 25(12):1355-9.
16. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ (2009): Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*; 228(1):273-87.
17. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ (2017): JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov*; 16(12):843-62.
18. Gao Q, Liang X, Shaikh AS, Zang J, Xu W, Zhang Y (2018): JAK/STAT Signal Transduction: Promising Attractive Targets for Immune, Inflammatory and Hematopoietic Diseases. *Curr Drug Targets*; 19(5):487-500.
19. Guschin D, Rogers N, Briscoe J, Witthuhn B, Watling D, Horn F, et al. (1995): A major role for the protein tyrosine kinase JAK1 in the JAK/STAT signal transduction pathway in response to interleukin-6. *Embo j*; 14(7):1421-9.
20. Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M, Flavell RA (2009): Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-beta, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Curr Opin Pharmacol*; 9(4):447-53.
21. Adachi K, Davis MM (2011): T-cell receptor ligation induces distinct signaling pathways in naive vs. antigen-experienced T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 108(4):1549-54.
22. Ivashkiv LB, Donlin LT (2014): Regulation of type I interferon responses. *Nat Rev Immunol*; 14(1):36-49.
23. Deng J, Younge BR, Olshen RA, Goronzy JJ, Weyand CM (2010): Th17 and Th1 T-cell responses in giant cell arteritis. *Circulation*; 121(7):906-15.
24. Neshar G (2014): Autoimmune aspects of giant cell arteritis. *Isr Med Assoc J*; 16(7):454-5.
25. Watanabe R, Berry GJ, Liang DH, Goronzy JJ, Weyand CM (2020): Cellular Signaling Pathways in Medium and Large Vessel Vasculitis. *Frontiers in Immunology*; 11:587089.
26. Bursi R, Cafaro G, Perricone C, Riccucci I, Calvacchi S, Gerli R, et al. (2021): Contribution of Janus-Kinase/Signal Transduction Activator of Transcription Pathway in the Pathogenesis of Vasculitis: A Possible Treatment Target in the Upcoming Future. *Frontiers in Pharmacology*; 12:635663.
27. Weyand CM, Younge BR, Goronzy JJ (2011): IFN- γ and IL-17: the two faces of T-cell pathology in giant cell arteritis. *Curr Opin Rheumatol*; 23(1):43-9.
28. Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, Arvikar S, Khosroshahi A, Keroack B, et al. (2012): Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care & Research*; 64(11):1720-9.
29. AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (2025): RINVOQ® 15 mg/30 mg/45 mg Retardtabletten; Fachinformation. Stand: April/2025 [Zugriff: 10.04.2025]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
30. Friedman M, Frank KE, Aguirre A, Argiriadi MA, Davis H, Edmunds JJ, et al. (2015): 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*; 25(20):4399-404.
31. Parmentier JM, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. (2018): In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*; 2:23.

32. Williams NK, Bamert RS, Patel O, Wang C, Walden PM, Wilks AF, et al. (2009): 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*; 387(1):219-32.