

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Baricitinib (Olumiant®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 16.11.2020

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	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

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	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Der JAK-STAT-Signalweg.....	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
EASI	Eczema Area and Severity Index
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
nM	Nanomolar
PZN	Pharmazentralnummer
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TSLP	Thymic Stromal Lymphopoietin
TYK2	Tyrosinkinase 2

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:	Baricitinib
Handelsname:	Olumiant®
ATC-Code:	L04AA37

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12652854	EU/1/16/1170/002	2 mg	28 Filmtabletten
12652908	EU/1/16/1170/008	2 mg	98 Filmtabletten
12652920	EU/1/16/1170/010	4 mg	28 Filmtabletten
12652943	EU/1/16/1170/016	4 mg	98 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Baricitinib gehört zur pharmakologischen Klasse der Januskinase (JAK)-Inhibitoren und weist eine hohe Wirkstärke sowie Selektivität für die Subtypen JAK1 und JAK2 auf. Die Inhibition der JAK-Enzyme stellt einen neuartigen Wirkansatz für die pharmakologische Intervention bei der atopischen Dermatitis dar. Entsprechend waren bislang in der Europäischen Union keine Arzneimittel aus dieser pharmakologischen Klasse zur Behandlung der atopischen Dermatitis zugelassen.

Der JAK-STAT-Signalweg und seine Rolle in der atopischen Dermatitis

Für die Pathogenese der atopischen Dermatitis spielen proinflammatorische Zytokine eine wichtige Rolle, einschließlich Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Interleukin (IL)-4, IL-13, IL-5, IL-22 und IL-31 [1]. Die Zytokine regulieren verschiedene Immunfunktionen und können zu einer fehlgeleiteten Typ-2-Immunantwort im Hautgewebe beitragen [1-3]. Letztere stellt ein wesentliches pathophysiologisches Merkmal in der Ätiologie der Erkrankung dar. Außerdem befördern Zytokine die Entstehung des Juckreizes – ein Leitsymptom der atopischen Dermatitis - sowie die Destabilisierung der Hautbarriere [1-7]. Auf zellulärer Ebene binden Zytokine an membranständige Zytokin-Rezeptoren, welche die extrazellulären Signale über den JAK-STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription)-Signalweg in den Zellkern weiterleiten, um dort die Gentranskription zu steuern. Hierbei phosphorylieren die rezeptor-assoziierten, zytoplasmatischen JAK-Enzyme sogenannte STAT-Transkriptionsfaktoren, welche daraufhin in ihrer phosphorylierten Form vom Zytoplasma in den Zellkern translozieren und dort die Gentranskription aktivieren (siehe Abbildung 1) [8].

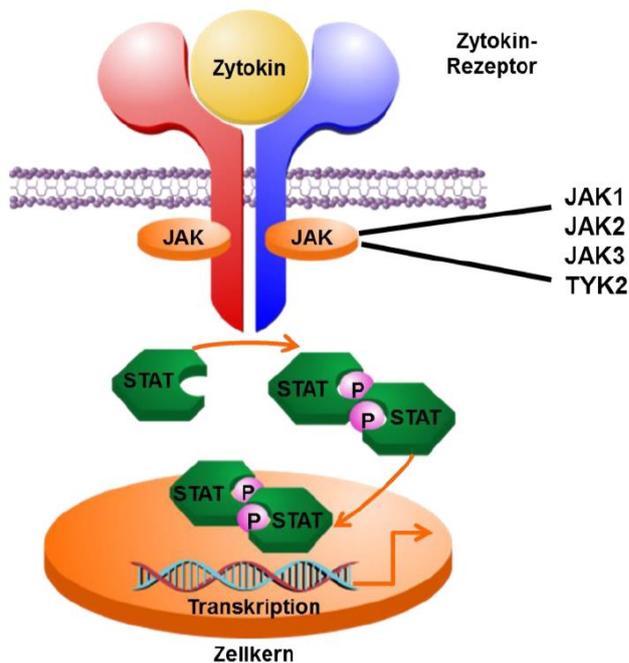


Abbildung 1: Der JAK-STAT-Signalweg

JAK: Januskinase; p: Phosphatgruppe; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription.

Insgesamt besteht die JAK-Familie aus vier verschiedenen Subtypen: JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK2). Sie weisen unterschiedliche Expressionsmuster und Spezifitäten zu den Zytokin-Rezeptoren auf [9].

In Hautbiopsien von Patienten mit atopischer Dermatitis wurde beobachtet, dass ein erhöhter Spiegel von phosphoryliertem STAT3 (kurz pSTAT3) mit einer stärkeren Entzündung assoziiert ist [10-12]. In diesem Zusammenhang lässt die Messung des Phosphorylierungsstatus des STAT3-Transkriptionsfaktors z.B. auch die Untersuchung des Wirkmechanismus von JAK-Inhibitoren in pharmakologischen Studien zu (siehe folgender Absatz zur Pharmakologie von Baricitinib).

In Modul 3 findet sich eine ausführliche Beschreibung der Entwicklung und Manifestation der atopischen Dermatitis, insbesondere des zugrundeliegenden komplexen Zusammenspiels von pathophysiologischen Prozessen in der Haut und im Immunsystem.

Pharmakologie von Baricitinib

Baricitinib zeigt eine hohe Wirkstärke und Selektivität für die JAK-Subtypen JAK1 (mittlere inhibitorische Konzentration; $IC_{50} = 5,9 \text{ nM}$) und JAK2 ($IC_{50} = 5,7 \text{ nM}$); für TYK2 und JAK3 sind die mittleren inhibitorischen Konzentrationen um das ca. 10- bzw. 70-fache höher ($IC_{50} = 53 \text{ nM}$ bzw. $IC_{50} \geq 400 \text{ nM}$) [13].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Baricitinib blockiert reversibel die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche der JAK1/2-Enzyme und unterbricht somit die Weiterleitung von Signalen über den JAK-STAT-Signalweg. Die Eliminierungshalbwertszeit für Baricitinib bei Patienten mit atopischer Dermatitis beträgt im Mittel ca. 12,9 Stunden [14]. Mit der vorteilhaften Pharmakokinetik von Baricitinib und der Art des Wirkmechanismus wird eine gute Kontrollierbarkeit von Wirkeintritt und -dauer erreicht [9].

Der Wirkmechanismus von Baricitinib in der atopischen Dermatitis wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mittels zweier experimenteller Ansätze detaillierter untersucht:

In der Phase 2 Studie JAHG wurde jeweils zu Baseline und in Woche 4 der pSTAT3-Spiegel in Biopsien läsionaler Haut von Patienten mit atopischer Dermatitis untersucht. In Woche 4 ließ sich unter Baricitinib eine größere Reduktion des pSTAT3-Spiegel bei solchen Patienten beobachten, bei denen die flächenhafte Ausdehnung und die Intensität der Hautveränderungen um 50% abnahm (auch als EASI 50-Ansprechen bezeichnet), als bei den Patienten, die kein EASI 50-Ansprechen erreichten [15].

In einem ex-vivo Hautmodell konnte gezeigt werden, dass die Exposition des Hautmodells mit einer Kombination aus IL-4, IL-13 und IL-31 zu pathologischen, an die atopische Dermatitis-erinnernde Veränderungen führte. Dies ging einher mit einem Anstieg des pSTAT3-Spiegels und einer Reduktion der Filaggrin-Expression, einem für die Hautbarriere wichtigen Strukturprotein. Durch die Zugabe von Baricitinib konnte die Phosphorylierung von STAT3 reduziert und die Expression von Filaggrin verstärkt werden [15].

Diese Resultate untermauern die Schlussfolgerung, dass Baricitinib über die Inhibition des JAK-STAT-Signalwegs die durch proinflammatorische Zytokine ausgelösten, pathologischen Veränderungen, welche für die atopischen Dermatitis kennzeichnend sind, verringert.

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
<p>Olumiant[®] ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen.^b</p> <p><i>Teilpopulation a: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie nicht angezeigt ist^c.</i></p> <p><i>Teilpopulation b: Erwachsene Patienten mit mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis, für die eine dauerhaft/kontinuierlich systemische Therapie angezeigt ist.</i></p>	nein	19.10.2020	A+B A B
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Anwendungsgebiet gemäß Zulassung.</p> <p>c: Eine nicht dauerhafte/nicht kontinuierliche Anwendung von Baricitinib in Teilpopulation^a ist nicht von der Zulassung abgedeckt [16], daher ist nach Auffassung des pU die Fragestellung a für die frühe Nutzenbewertung von Baricitinib nicht relevant.</p> <p>Kursiver Text: Aufteilung des Anwendungsgebiets gemäß G-BA [17].</p>			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation von Baricitinib und der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-169 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
Olumiant® ist angezeigt zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Olumiant kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat eingesetzt werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen ^a).	13.02.2017
a. Abschnitt 4.4, 4.5 und 5.1 gemäß Fachinformation [18].	

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 in Tabelle 2-4 genannten Informationen sind der Fachinformation von Baricitinib entnommen [18].

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.

Zur Darstellung des Wirkmechanismus von Baricitinib im Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen, und es wurde eine orientierende Literaturrecherche in PubMed durchgeführt.

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. Weidinger, S. & Novak, N. 2016. Atopic dermatitis. *Lancet (London, England)*, 387, 1109-22.
2. Guttman-Yassky, E., Nograles, K. E. & Krueger, J. G. 2011. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis--part I: clinical and pathologic concepts. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 1110-8.

3. Suarez-Farinas, M., Tintle, S. J., Shemer, A., Chiricozzi, A., Nogralas, K., Cardinale, I., Duan, S., Bowcock, A. M., Krueger, J. G. & Guttman-Yassky, E. 2011. Nonlesional atopic dermatitis skin is characterized by broad terminal differentiation defects and variable immune abnormalities. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 127, 954-64.e1-4.
4. Batista, D. I., Perez, L., Orfali, R. L., Zaniboni, M. C., Samorano, L. P., Pereira, N. V., Sotto, M. N., Ishizaki, A. S., Oliveira, L. M., Sato, M. N. & Aoki, V. 2015. Profile of skin barrier proteins (filaggrin, claudins 1 and 4) and Th1/Th2/Th17 cytokines in adults with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 29, 1091-5.
5. Cevikbas, F., Wang, X., Akiyama, T., Kempkes, C., Savinko, T., Antal, A., Kukova, G., Buhl, T., Ikoma, A., Buddenkotte, J., Soumelis, V., Feld, M., Alenius, H., Dillon, S. R., Carstens, E., Homey, B., Basbaum, A. & Steinhoff, M. 2014. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 133, 448-60.
6. Cornelissen, C., Marquardt, Y., Czaja, K., Wenzel, J., Frank, J., Luscher-Firzlauff, J., Luscher, B. & Baron, J. M. 2012. IL-31 regulates differentiation and filaggrin expression in human organotypic skin models. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 129, 426-33, 33.e1-8.
7. Morizane, S., Yamasaki, K., Kajita, A., Ikeda, K., Zhan, M., Aoyama, Y., Gallo, R. L. & Iwatsuki, K. 2012. TH2 cytokines increase kallikrein 7 expression and function in patients with atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 130, 259-61.e1.
8. O'Shea, J. J., Schwartz, D. M., Villarino, A. V., Gadina, M., McInnes, I. B. & Laurence, A. 2015. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annual review of medicine*, 66, 311-28.
9. Shi, J. G., Chen, X., Lee, F., Emm, T., Scherle, P. A., Lo, Y., Punwani, N., Williams, W. V. & Yeleswaram, S. 2014. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of baricitinib, an oral JAK 1/2 inhibitor, in healthy volunteers. *Journal of clinical pharmacology*, 54, 1354-61.
10. Lee, C. H., Hong, C. H., Yu, W. T., Chuang, H. Y., Huang, S. K., Chen, G. S., Yoshioka, T., Sakata, M., Liao, W. T., Ko, Y. C. & Yu, H. S. 2012. Mechanistic correlations between two itch biomarkers, cytokine interleukin-31 and neuropeptide beta-endorphin, via STAT3/calcium axis in atopic dermatitis. *The British journal of dermatology*, 167, 794-803.
11. Lee, H., Ryu, W. I., Kim, H. J., Bae, H. C., Ryu, H. J., Shin, J. J., Song, K. H., Kim, T. W. & Son, S. W. 2016. TSLP Down-Regulates S100A7 and ss-Defensin 2 Via the JAK2/STAT3-Dependent Mechanism. *The Journal of investigative dermatology*, 136, 2427-35.
12. Mitamura, Y., Nunomura, S., Nanri, Y., Ogawa, M., Yoshihara, T., Masuoka, M., Tsuji, G., Nakahara, T., Hashimoto-Hachiya, A., Conway, S. J., Furue, M. & Izuhara, K. 2018. The IL-13/periostin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy*, 73, 1881-91.
13. Fridman, J. S., Scherle, P. A., Collins, R., Burn, T. C., Li, Y., Li, J., Covington, M. B., Thomas, B., Collier, P., Favata, M. F., Wen, X., Shi, J., McGee, R., Haley, P. J., Shepard, S., Rodgers, J. D., Yeleswaram, S., Hollis, G., Newton, R. C., Metcalf, B., Friedman, S. M. & Vaddi, K. 2010. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 184, 5298-307.
14. Eli Lilly and Company 2020. EPAR Product Information Baricitinib.
 15. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company 2019. 2.5. Clinical Overview - Baricitinib Atopic Dermatitis.
 16. Straeter Rechtsanwälte 2020. Gutachten zum Inhalt des Anwendungsgebietes „atopische Dermatitis“ des Arzneimittels Olumiant®.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss 2020. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-169.
 18. Lilly Deutschland GmbH 2020. Fachinformation - Olumiant® 2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2020). Verfügbar unter: www.fachinfo.de [Zugriff am 09. November 2020].