

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: 13.11.2023

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	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	11
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

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	8
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Schematische Übersicht des JAKT-STAT-Signalwegs..... 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DMARD	Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drug (krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff)
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IL	Interleukin
JAK	Januskinase
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
nM	Nanomolar
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
RF (+, -)	Rheumafaktor (-positiv bzw. -negativ)
SGB	Sozialgesetzbuch
(p)STAT	(Phosphorylierte) Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription
TNF	Tumornekrosefaktor
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
18840456 ^a	EU/1/16/1170/018	1 mg	28 Filmtabletten
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
a: Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht in Verkehr gebracht.			

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. Der pharmakologischen Inhibition dieser Enzyme kommt bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) sowie der atopischen Dermatitis eine große Bedeutung zu [1; 2]. Das vorliegende Nutzenbewertungsdossier bezieht sich auf die Indikationserweiterung für Baricitinib zur Behandlung der JIA in der Altersgruppe der 2- bis einschließlich 17-jährigen. Das neu zugelassene Indikationsgebiet gemäß Fachinformation ist im Wortlaut in Tabelle 2-3 angegeben [3].

Biologie des JAK-STAT-Signalwegs

Die JAK-Familie besteht aus vier verschiedenen Subtypen, JAK1, JAK2, JAK3 und Tyrosinkinase 2 (TYK2). Sie weisen unterschiedliche Expressionsmuster und Spezifitäten zu den Zytokin-Rezeptoren auf [4]. Viele der inflammatorischen Zytokine, die an der Pathogenese von entzündlichen Erkrankungen beteiligt sind, übertragen die Signale mittels des JAK-STAT-(Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription) Signalwegs [5; 6]. Dabei binden die Zytokine an membranständige Zytokin-Rezeptoren, welche die extrazellulären Signale über den JAK-STAT-Signalweg in den Zellkern weiterleiten. 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 (Abbildung 2-1) [7].

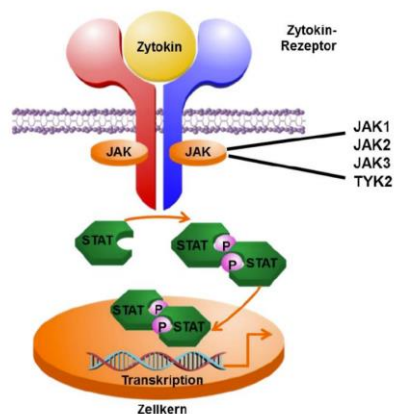


Abbildung 2-1: Schematische Übersicht des JAKT-STAT-Signalwegs.

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

Der JAK-STAT-Signalweg in der Pathophysiologie der juvenilen idiopathischen Arthritis

Die Pathogenese und die Ätiologie der JIA sind bisher nicht vollständig aufgeklärt. Generell ist die JIA gekennzeichnet durch chronische Entzündungsprozesse, wie sie auch bei der rheumatischen Arthritis auftreten [8]. Dazu gehört die Synovitis, eine Gelenkinnenhautentzündung, die mit einer ausgeprägten Hyperplasie der Gelenkkapsel sowie mit einer Infiltration der Gelenkschleimhaut, unter anderem mit immunologischen Zellen, einhergeht. Es zeigte sich, dass die Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL)-1, IL-6 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α in der Synovialflüssigkeit und im Serum erhöht ist [8-11]. Außerdem tritt bei der JIA ein erhöhter Spiegel von phosphoryliertem STAT3 (kurz pSTAT3) auf, welches eine Rolle beim IL-6 vermittelten Entzündungsprozess spielt [12].

In verschiedenen präklinischen Modellen der rheumatoiden Arthritis (RA) konnte ein bedeutender antiinflammatorischer sowie ein schützender Effekt von Baricitinib auf Knorpel und Knochen nachgewiesen werden. Weiterhin wurden in diesen Modellen keine negativen hämatologischen Effekte oder eine Unterdrückung der humoralen Immunität beobachtet [13].

Pharmakologie von Baricitinib

Baricitinib zeigt eine hohe Wirkstärke und Selektivität für die JAK-Subtypen JAK1 (mittlere inhibitorische Konzentration [IC₅₀]; IC₅₀ = 5,9 nanomolar [nM]) und JAK2 (IC₅₀ = 5,7 nM); für TYK2 und JAK3 sind die mittleren inhibitorischen Konzentrationen um das ca. 10- bzw. 70-fache höher (IC₅₀ = 53 nM bzw. IC₅₀ \geq 400 nM) [13].

Baricitinib blockiert reversibel die Adenosintriphosphat-Bindungstasche der JAK1/2-Enzyme und unterdrückt somit die Weiterleitung von Signalen über den JAK-STAT-Signalweg.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Eliminierungshalbwertszeit für Baricitinib bei Patienten mit JIA beträgt in Abhängigkeit des Körpergewichts (< 30 kg vs. ≥ 30 kg) im Mittel 7,6 bzw. 8,8 Stunden [14].

Mit der vorteilhaften Pharmakokinetik von Baricitinib und der Art des Wirkmechanismus wird eine gute Kontrollierbarkeit von Wirkeintritt und -dauer erreicht [4].

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>Baricitinib wird angewendet zur Behandlung der aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab 2 Jahren, die zuvor unzureichend auf eines oder mehrere herkömmlich synthetische oder biologische DMARDs angesprochen oder diese nicht vertragen haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (polyartikulärer Rheumafaktor positiv [RF+] oder negativ [RF-], erweitert oligoartikulär), • Enthesitis-assoziierte Arthritis, und • Juvenile Psoriasis-Arthritis. <p>Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet werden.^b</p>	nein	15.09.2023	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; RF (+, -): Rheumafaktor (-positiv bzw. -negativ). a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemäß Fachinformation [3].			

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

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen sind der Fachinformation von Baricitinib entnommen [3].

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
<u>Rheumatoide Arthritis</u> Baricitinib wird angewendet 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. Baricitinib kann als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat angewendet (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten verschiedener Kombinationen). ^a	13.02.2017
<u>Atopische Dermatitis</u> Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren, die für eine systemische Therapie infrage kommen.	Erwachsene Patienten: 19.10.2020 Pädiatrische Patienten: 18.10.2023
<u>Alopecia areata</u> Baricitinib wird angewendet zur Behandlung von schwerer Alopecia areata bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 5.1). ^{a, b}	20.06.2022
DMARD: krankheitsmodifizierender anti-rheumatischer Wirkstoff; SGB: Sozialgesetzbuch. a: Siehe entsprechende Abschnitte in der Fachinformation [3]. b: Da Baricitinib für diese Indikation nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig ist, wurde für diese Indikationserweiterung keine Nutzenbewertung durchgeführt. Baricitinib wird für diese Indikation als Lifestyle Arzneimittel gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V in der Anlage II der Arzneimittel-Richtlinie aufgeführt [15].	

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 [3].

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 oben genannten Anwendungsgebiet wurden publizierte Untersuchungen des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen sowie 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. Deutsche Dermatologische Gesellschaft e.V. (DDG) 2015. S2k-Leitlinie Neurodermitis (Registernummer 013 - 027).
2. Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. (DgRh) 2018. S2e-Leitlinie Therapie der rheumatoiden Arthritis mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (Registernummer 060 - 004).
3. Lilly Deutschland GmbH 2023. Fachinformation - Olumiant® 1 mg/2 mg/4 mg Filmtabletten (Stand Oktober 2023).
4. 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. *J Clin Pharmacol*, 54, 1354-61.
5. Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., Gottlieb, A., Koo, J. Y., Lebwohl, M., Leonardi, C. L., Lim, H. W., Van Voorhees, A. S., Beutner, K. R., Ryan, C. & Bhushan, R. 2011. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65, 137-74.
6. Schwartz, D. M., Bonelli, M., Gadina, M. & O'Shea, J. J. 2016. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nature reviews. Rheumatology*, 12, 25-36.
7. 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. *Annu Rev Med*, 66, 311-28.
8. Ravelli, A. & Martini, A. 2007. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet (London, England)*, 369, 767-78.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. De Benedetti, F., Ravelli, A. & Martini, A. 1997. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, 9, 428-33.
10. Mangge, H., Kenzian, H., Gallistl, S., Neuwirth, G., Liebmann, P., Kaulfersch, W., Beaufort, F., Muntean, W. & Schauenstein, K. 1995. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis and rheumatism*, 38, 211-20.
11. Rooney, M., David, J., Symons, J., Di Giovine, F., Varsani, H. & Woo, P. 1995. Inflammatory cytokine responses in juvenile chronic arthritis. *British journal of rheumatology*, 34, 454-60.
12. Li, H. W. & Zeng, H. S. 2020. Regulation of JAK/STAT signal pathway by miR-21 in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *World journal of pediatrics : WJP*, 16, 502-13.
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 efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 184, 5298-307.
14. Lilly Research Laboratories Eli Lilly and Company 2022. 2.5. Clinical Overview - Baricitinib - Juvenile Idiopathic Arthritis.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Anlage II zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen - Verordnungsausschluss von Arzneimitteln zur Erhöhung der Lebensqualität gemäß § 34 Abs. 1 Satz 7 SGB V (Lifestyle Arzneimittel).