

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Delgocitinib (Anzupgo[®])

LEO Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 14.10.2024

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 | 9 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2..... | 9 |

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 | 9 |

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: JAK/STAT-Signalweg basierend auf Informationen nach Virtanen et al. 7

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CHE | Chronisches Handekzem |
| IL | Interleukin |
| JAK | Januskinase |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STAT | Signal Transducers and Activators of Transcription |
| Th | T-Helfer |
| 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: | Delgocitinib |
| Handelsname: | Anzupgo® |
| ATC-Code: | D11AH11 |

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 |
|---------------------------|------------------|------------|---------------|
| 19375607 | EU/1/24/1851/002 | 20 mg/g | 60 g |

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.

Delgocitinib ist ein Pan-JAK-Inhibitor, der als 20 mg/g Creme (Anzupgo®) für die Behandlung des mittelschweren bis schweren chronischen Handekzems (CHE) entwickelt wurde, wenn topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind [1].

CHE ist eine multifaktorielle, fluktuierende, chronisch-entzündliche Hauterkrankung der Hände und Handgelenke. In der akuten Phase ist das Handekzem klinisch typischerweise durch Erythem, Ödeme, Bläschen und Nässen gekennzeichnet. In der chronischen Phase (Ekzeme, die länger als drei Monate anhalten oder mindestens 2-mal pro Jahr auftreten) schreitet die Morphologie fort und umfasst zudem Schuppung, Lichenifikation, Hyperkeratose und Fissuren. Zu den subjektiven Hauptsymptomen gehören Juckreiz und Schmerzen. Neben diesen körperlichen Symptomen werden auch hohe Raten an psychiatrischen Begleiterkrankungen, wie z. B. Depression oder Angsterkrankungen beobachtet [2, 3]. Die genannten Symptome sind stark beeinträchtigend und können bis zur Arbeitsunfähigkeit und zur Berufsaufgabe führen. Zudem ist die Krankheit häufig durch wiederkehrende Schübe und eine dementsprechend schlechte Prognose gekennzeichnet. CHE hat damit für Betroffene erhebliche und langanhaltende negative Auswirkungen auf die Lebensqualität [4-8].

Die Pathophysiologie des CHE ist komplex und umfasst verschiedene klinische Muster mit mehreren, teilweise sich auch überschneidenden Ätiologien und Risikofaktoren. Die multifaktorielle Pathogenese und die immunologischen Entzündungsmechanismen, die den klinischen Manifestationen des CHE zugrunde liegen, beruhen auf einer Kette komplexer Wechselwirkungen zwischen Zytokinen, Haut- und Immunzellen. Dieses Zusammenspiel wird durch die Freisetzung löslicher Mediatoren, einschließlich Zytokinen, orchestriert und stimuliert verschiedene Entzündungskaskaden, wie den JAK/STAT-Signalweg, die zu einer sich selbstverstärkenden proinflammatorischen Schleife führen [9].

JAKs (Januskinasen) sind intrazelluläre Enzyme, die spezifisch mit Zytokinrezeptoren in einem heterodimeren oder homodimeren Komplex assoziiert und für die Signalkaskade von wesentlicher Bedeutung sind. Derzeit sind über 50 Mediatoren bekannt, die ihre Wirkung durch spezifische Kombinationen von JAKs entfalten, darunter auch die für CHE relevanten Interleukine, Interferone und koloniestimulierende Faktoren. Die Bindung dieser Zytokine an ihre Rezeptoren führt zu einer Phosphorylierung der rezeptorassoziierten JAKs (siehe Abbildung 2-1). Die Phosphorylierung aktiviert die JAKs, welche wiederum intrazelluläre

Komponenten der Rezeptoren phosphorylieren und dadurch die Rekrutierung von Transkriptionsfaktoren der STAT-Familie (Signalüberträger und Aktivatoren der Transkription) ermöglichen. Durch Phosphorylierung aktivierte STATs stimulieren wiederum die Expression von Genen, die auf Zytokine ansprechen, um spezifische biologische Reaktionen – z. B. der angeborenen und adaptiven Immunantwort oder Entzündungsreaktionen – in den Zielzellen hervorzurufen. Die verschiedenen JAK/STAT-Signalwege sorgen somit für die Umsetzung extrazellulärer Signale in spezifische Transkriptionsreaktionen [10-13].

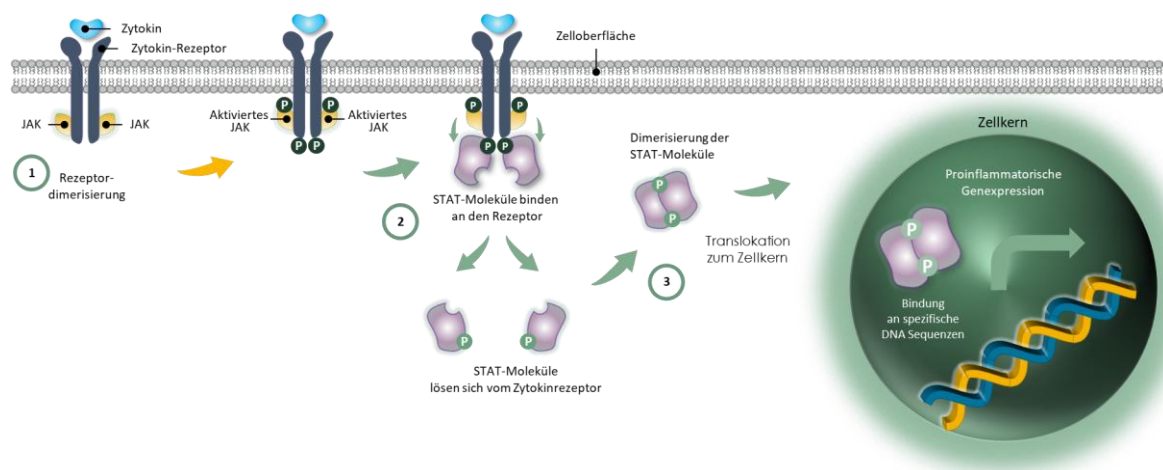


Abbildung 2-1: JAK/STAT-Signalweg basierend auf Informationen nach Virtanen et al. [14]

Als Pan-JAK-Inhibitor kann Delgocitinib die Aktivität aller vier Mitglieder der JAK-Enzymfamilie, bestehend aus JAK1, JAK2, JAK3 und TYK2, und somit eine Vielzahl der proinflammatorischen Signalkaskaden hemmen. Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und den unterschiedlichen für CHE relevanten Signalkaskaden über mehrere JAKs lässt diese breite Hemmung (Multizytokin-Inhibition) eine stärkere therapeutische Wirksamkeit im Vergleich zu einer Therapie erwarten, die beispielsweise nur auf der Hemmung eines einzelnen Zytokins beruht [10-12, 15]. Mit Hilfe der Multizytokin-Inhibition kann Delgocitinib die Entzündungsreaktionen vom T-Helfer-(Th-)1-, Th2-, Th17- und Th22-Typ übergreifend unterbinden. Weiterhin stärkt Delgocitinib die Barrierefunktion der Haut durch Modulation der Keratinozytendifferenzierung und lindert effektiv den Juckreiz, eines der Hauptsymptome bei CHE [16-19]. Aufgrund dieser breiten Wirkung wäre bei systemischer Gabe mit relevanten Risiken und Nebenwirkungen zu rechnen. Bei oralen JAK-Inhibitoren wurden diese Risiken auch vor kurzem in einem PRAC-Verfahren bestätigt [20]. Durch die topische Anwendung von Delgocitinib als 20 mg/g Creme (Anzupgo®) sind allerdings keine der bei oralen JAK-Inhibitoren beobachteten Risiken und Nebenwirkungen zu erwarten [21]. So kommt es bei Anwendung von Anzupgo® nur zu einer minimalen systemischen Exposition, sodass auch in den in Modul 4A beschriebenen klinischen Studien DELTA 1, DELTA 2 und DELTA FORCE keine relevanten systemischen Nebenwirkungen auftraten (siehe Modul 4A, [21]). Neben

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Delgocitinib selbst ist weiterhin auch das Vehikel sehr gut verträglich. Für Anzupgo® bestehen keine Hinweise auf Phototoxizitäten/-allergien oder Hautatrophie und lokale Hautreaktionen (SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort) traten nur bei 2,5 % der Patienten auf [1, 21].

Anzupgo® kombiniert somit die breite Wirksamkeit eines Multizytokin-Inhibitors mit der Sicherheit einer lokalen, topischen Anwendung. Dieses Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil ermöglicht mit einer Therapie nach Bedarf weiterhin ein einfaches und praktikables Anwendungsschema. So wird Anzupgo® kurzfristig bis zum (erneuten) Ansprechen angewendet und muss erst bei Wiederaufflammen der Symptome erneut angewendet werden. Als topischer Pan-JAK-Inhibitor ist Delgocitinib der erste zugelassene Vertreter dieser Wirkstoffklasse. Mit diesem innovativen Wirkstoff ist Anzupgo® weiterhin das erste explizit zugelassene Arzneimittel für die Behandlung des mittelschwerem bis schwerem CHE.

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 |
|---|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Anzupgo wird angewendet zur Behandlung von mittelschwerem bis schwerem chronischem Handekzem (CHE) bei Erwachsenen, bei denen topische Kortikosteroide nicht ausreichen oder nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 5.1). | nein | 19.09.2024 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

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

Die Angaben wurden der aktuellen Fachinformation von Anzupgo® 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.

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

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|----------------------------------|
| Kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet | - |

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.

Nicht zutreffend.

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 Angaben zum Zulassungsstatus und zur Wirkung von Delgocitinib entstammen der Fachinformation. Allgemeine Informationen zum Wirkmechanismus von Delgocitinib sowie zu CHE entstammen ebenfalls der Fachinformation oder den durch eine orientierende Literaturrecherche identifizierten Publikationen. Diese sind als Quelle an der entsprechenden Stelle im Text zitiert und im folgenden Abschnitt referenziert.

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. LEO Pharma A/S (2024): Anzupgo[®] 20 mg/g Creme; Fachinformation. Stand: September 2024 [Zugriff: 08.10.2024]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

2. Marron SE, Tomas-Aragones L, Navarro-Lopez J, Gieler U, Kupfer J, Dalgard FJ, et al. (2018): The psychosocial burden of hand eczema: Data from a European dermatological multicentre study. *Contact Dermatitis*; 78(6):406-12.
3. Zalewski A, Krajewski PK, Szepietowski JC (2023): Psychosocial Consequences of Hand Eczema-A Prospective Cross-Sectional Study. *J Clin Med*; 12(17):5741.
4. Elsner P, Agner T (2020): Hand eczema: a 'neglected' disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*; 34 (Suppl) 1:3.
5. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Agner T, Bissonnette R, Cohen DE, Simpson E, et al. (2021): Chronic Hand Eczema Guidelines From an Expert Panel of the International Eczema Council. *Dermatitis*; 32(5):319-26.
6. Grant L, Seiding Larsen L, Burrows K, Belsito DV, Weisshaar E, Diepgen T, et al. (2020): Development of a Conceptual Model of Chronic Hand Eczema (CHE) Based on Qualitative Interviews with Patients and Expert Dermatologists. *Adv Ther*; 37(2):692-706.
7. Bauer A, et al. (2023): S2k-Leitlinie Diagnostik, Prävention und Therapie des Handekzems. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-053>.
8. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM, et al. (2022): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*; 86(5):357-78.
9. Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JP, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, et al. (2021): Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 7(1):38.
10. 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.
11. 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. *Nature reviews Drug discovery*; 16(12):843-62.
12. Xin P, Xu X, Deng C, Liu S, Wang Y, Zhou X, et al. (2020): The role of JAK/STAT signaling pathway and its inhibitors in diseases. *Int Immunopharmacol*; 80 (2020):106210.
13. Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W (2021): The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*; 6(1):402.
14. Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O (2019): Selective JAKinibs: Prospects in Inflammatory and Autoimmune Diseases. *BioDrugs*; 33(1):15-32.
15. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K (2019): Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol*; 10:2847.
16. Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, Kimoto Y, Nozawa K, Amano W, et al. (2015): Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res*; 64(1):41-51.
17. Yamamoto Y, Otsuka A, Nakashima C, Amano W, Tanimoto A, Hayashi M, et al. (2016): 518 The effect of janus kinase inhibitor on pruritus in an atopic dermatitis murine model. *Journal of Investigative Dermatology*; 136(5):S92.
18. Tanimoto A, Shinozaki Y, Yamamoto Y, Katsuda Y, Taniai-Riya E, Toyoda K, et al. (2018): A novel JAK inhibitor JTE-052 reduces skin inflammation and ameliorates chronic dermatitis in rodent models: Comparison with conventional therapeutic agents. *Exp Dermatol*; 27(1):22-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

19. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. (2015): The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*; 136(3):667-77.
20. European Medicines Agency (EMA) (2023): EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. [Zugriff: 09.10.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/janus-kinase-inhibitors-jaki-article-20-procedure-ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side_en-0.pdf.
21. European Medicines Agency (EMA) (2024): Assessment report Anzupgo. [Zugriff: 30.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/anzupgo-epar-public-assessment-report_en.pdf.