Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ocrelizumab (OCREVUS®)

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zu-
gelassene Anwendungsgebiete

Stand: 10.01.2018

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	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummer und Zulassungsnummer für Ocrelizumab	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete von Ocrelizumab	14

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5'-NTase	5'-Nukleotidase
6-MP	6-Mercaptopurin
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintri-phosphat
CD	Cluster of differentiation
Cd-ATP	2-Chlordesoxyadenosin- 5'-triphosphat
DCK	Desoxycytidinkinase
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentelle allergische Enzephalomyelitis
IgG1	Immunglobulin G1
IL	Interleukin
kD	Kilodalton
NK	Natürliche Killerzellen
Nrf2	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2
PPMS	Primär progrediente Multiple Sklerose
PZN	Pharmazentralnummer
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose
S1P	Sphingosin-1-Phosphat
TGN	Thioguanin-Nukleotid
TH17	Typ-17-T-Helferzellen
ZNS	Zentrales Nervensystem

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:	Ocrelizumab
Handelsname:	OCREVUS
ATC-Code:	L04AA36

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: Pharmazentralnummer und Zulassungsnummer für Ocrelizumab

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11688732	EU/1/17/1231/001	Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat enthält 300 mg Ocrelizumab. Dies entspricht einer Konzentration von 30 mg/ml vor Verdünnung.	1 Durchstechflasche

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.

Ocrelizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich selektiv gegen CD20-exprimierende B-Zellen richtet. Ocrelizumab ist der erste Wirkstoff, der sowohl für die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose (RMS) als auch der primär-progredienten Multiplen Sklerose (PPMS) zugelassen ist. Für die Behandlung der PPMS ist Ocrelizumab das einzige zugelassene krankheitsmodifizierende Arzneimittel.

Die Bedeutung der B-Zellen für die Immunabwehr

B-Zellen sind Teil der erworbenen Immunabwehr und haben ihren Ursprung im Knochenmark. Die Aktivierung der B-Zellen erfolgt im peripheren Kreislauf durch die Bindung der jeweils spezifischen Antigene sowie durch eine T-Zell vermittelte Ko-Stimulation. Die aktivierten B-Zellen wandern zu den Keimzentren der Lymphknoten oder der Milz, wo eine starke Proliferation und Ausdifferenzierung der B-Zellen erfolgt. Ein Teil der B-Zellen differenziert sich zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen aus, ein weiterer Teil zu Gedächtniszellen. Gedächtniszellen speichern die erhaltenen Antigeninformationen, so dass bei einem erneuten Kontakt mit diesem Antigen eine schnellere und wirksamere Immunantwort möglich ist.

Die Bedeutung der B-Zellen für die Pathogenese der MS

Die Beteiligung der B-Zellen an der Pathogenese der MS wird durch zunehmende Evidenz gestützt (1–9). Über folgende Mechanismen können B-Zellen die Pathogenese der MS beeinflussen:

- Produktion von autoreaktiven Antikörpern
Die von den B-Zellen produzierten autoreaktiven Antikörper können im zentralen Nervensystem (ZNS) zu Gewebeschäden und zur Aktivierung von Makrophagen und natürlichen Killerzellen führen (4, 10).
- Präsentation von Autoantigenen
Die Präsentation von Autoantigenen durch B-Zellen führt zu einer Aktivierung von T-Zellen und damit zu einer Verstärkung von entzündlichen Prozessen im ZNS (2, 5).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- Produktion von immunregulatorischen Zytokinen
B-Zellen können durch die Produktion entzündungsfördernder Zytokine zu einer überschießenden Immunantwort beitragen (8, 7, 9) oder eine reduzierte Regulationsfähigkeit anderer Immunantworten bewirken (1, 3).
- Bildung von meningealen lymphoiden Follikeln
B-Zellen können meningeale lymphoide Follikel (Ansammlungen von B-Zellen, T-Zellen und folliculären dendritischen Zellen) bilden, die mit Aktivierung von Mikroglia, lokaler Entzündung und neuronalem Verlust im nahegelegenen Kortex verbunden sind (4, 10).

Die Wirkung von Ocrelizumab auf B-Zellen

Die Ergebnisse der pivotalen Studien OPERA I/II und ORATORIO bestätigen die Annahme, dass die Depletion CD20-exprimierender B-Zellen sowohl die Pathogenese der RMS als auch der PPMS positiv beeinflusst (11, 12). CD20, das Zielprotein von Ocrelizumab, wird in Abhängigkeit vom Entwicklungsstadium nur auf einem Teil der B-Zelltypen exprimiert (Prä-B-Zellen, reife B-Zellen und Gedächtniszellen, nicht aber auf Stamm- und Plasmazellen) (13–15). Die gezielte Depletion erfolgt durch antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose, antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität, komplementabhängige Zytotoxizität und Apoptose (16). Durch die selektive Depletion von B-Zellen bleiben die Fähigkeit zur B-Zell-Rekonstitution und die angeborene Immunität erhalten (17, 18), zudem werden Anzahl und Funktion der T-Zellen nicht beeinträchtigt (16).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Ocrelizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Antikörper, der sich selektiv gegen CD20-exprimierende B-Zellen richtet. Ocrelizumab unterscheidet sich damit von allen anderen Wirkstoffen, die für die Behandlung der MS zugelassen sind.

Der Wirkmechanismus der anderen Wirkstoffe, die im Anwendungsgebiet der RMS grundsätzlich zugelassen sind, wird nachfolgend beschrieben. Die Darstellung beschränkt sich auf Wirkstoffe zur Behandlung der RMS, da Ocrelizumab im Anwendungsgebiet der PPMS der einzige zur Behandlung zugelassene Wirkstoff ist.

Wirkstoffe zur intramuskulären oder subkutanen Therapie

Folgende Wirkstoffe gehören zur Gruppe der intramuskulären oder subkutanen Therapien:

- Daclizumab (Zinbryta[®])
- Glatirameracetat (Copaxone[®])
- Interferon-beta 1a (Avonex[®], Rebif[®])
- Interferon-beta 1b (Betaferon[®], Extavia[®])
- Peginterferon-beta 1a (Plegridy[®])

Daclizumab ist ein humanisierter, monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper, der an CD25 (Interleukin (IL)-2R α) bindet und dadurch die Bindung von IL-2 an CD25 verhindert. Daclizumab moduliert die IL-2-Signalübertragung, indem es CD25-abhängige, hoch affine IL-2-Rezeptorsignale blockiert; dies führt zu höheren IL-2-Spiegeln, die dann für die Signalübertragung durch den intermediär affinen IL-2-Rezeptor zur Verfügung stehen. Die Haupteffekte dieser Modulation des IL-2-Signalwegs, die potenziell im Zusammenhang mit den therapeutischen Wirkungen von Daclizumab bei MS stehen, umfassen den selektiven Antagonismus von aktivierten T-Zell-Antworten und die Expansion der immunregulatorischen natürlichen Killerzellen (NK) CD56^{bright}, die nachweislich aktivierte T-Zellen selektiv reduzieren. Zugleich wird angenommen, dass diese immunmodulatorischen Effekte von Daclizumab die ZNS-Pathologie bei MS verringern und dadurch das Auftreten von Schüben und das Fortschreiten der Behinderung senken (19).

Glatirameracetat ist das Acetat von synthetischen Polypeptiden. Der (die) Mechanismus (Mechanismen), durch das Glatirameracetat seine Wirkung auf MS-Patienten entfaltet, ist (sind) nicht vollständig geklärt. Man geht jedoch davon aus, dass Glatirameracetat modifizierend in Immunprozesse eingreift, die für die Pathogenese von MS verantwortlich gemacht werden. Diese Hypothese wird durch Ergebnisse unterstützt, die sich aus Untersuchungen der Pathogenese der experimentellen allergischen Enzephalomyelitis (EAE) ergaben. Die EAE wird häufig als experimentelles Tiermodell für MS verwendet und kann bei verschiedenen Tierspezies durch Immunisierung gegen myelinhaltiges Material aus dem ZNS induziert werden. Studien an Tieren und MS-Patienten weisen darauf hin, dass nach Verabreichung von Glatirameracetat wirkstoffspezifische T-Suppressorzellen induziert und in der Peripherie aktiviert werden (20).

Interferone sind eine Gruppe natürlich vorkommender Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. Interferone sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken. Die Bindung der Interferone an spezifische Rezeptoren leitet eine komplexe Kaskade intrazellulärer Reaktionen und die Expression von Mediatoren ein. Ob und in wie weit diese Mechanismen an der therapeutischen Wirkung der Interferone bei MS beteiligt sind, wird noch untersucht (21–24).

Wirkstoffe zur oralen Therapie

Folgende Wirkstoffe gehören zur Gruppe der oralen Therapien:

- Azathioprin (Imurek[®])
- Cladribin (Mavenclad[®])
- Dimethylfumarat (Tecfidera[®])
- Fingolimod (Gilenya[®])
- Teriflunomid (Aubagio[®])

Azathioprin ist ein Prodrug des 6-Mercaptopurins (6-MP). 6-MP ist inaktiv, wirkt allerdings als ein Purin-Antagonist und wirkt erst nach zellulärer Aufnahme und intrazellulärer Umwandlung zu Thioguanin-Nukleotiden (TGN) immunsuppressiv. TGN und andere Metaboliten (z. B. 6-Methylmercaptapurin-Ribonukleotide) hemmen die de-novo-Purin-Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN wird ebenfalls in Nukleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind die Hemmung mehrerer Stufen der Nukleinsäuresynthese und dadurch die Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten). Infolge dieser Mechanismen kann die therapeutische Wirkung von Azathioprin erst nach mehreren Wochen oder Monaten der Behandlung erkennbar sein. Die Aktivität des Azathioprin-Metaboliten 1-Methyl-4-nitro-5-thioimidazol wurde, im Gegensatz zu 6-MP, bisher noch nicht ganz geklärt. Im Vergleich zu 6-MP scheint es allerdings in verschiedenen Systemen die Azathioprin-Aktivität zu modifizieren (25).

Cladribin ist ein Nukleosid-Analogon des Desoxyadenosins. Eine Substitution durch ein Chloratom im Purinring schützt Cladribin vor dem Abbau durch die Adenosindesaminase, dadurch ist Cladribin als Prodrug intrazellulär länger verfügbar. Anschließend erfolgt die Phosphorylierung von Cladribin zum aktiven Triphosphat, 2-Chlordesoxyadenosin- 5'-triphosphat (Cd-ATP), vornehmlich in den Lymphozyten, da diese im Vergleich zu anderen Zelltypen hohe Spiegel an Desoxycytidinkinase (DCK) und verhältnismäßig geringe Spiegel an 5'-Nukleotidase (5'-NTase) aufweisen. Ein hoher Anteil von DCK im Vergleich zu 5'-NTase fördert die Anreicherung von Cd-ATP, was Lymphozyten besonders anfällig für Zelltod macht. Aufgrund des geringeren DCK/5'-NTase-Verhältnisses sind andere aus dem Knochenmark stammende Zellen weniger betroffen als die Lymphozyten. Die Umwandlungsrate des Prodrugs Cladribin in sein aktives Triphosphat wird durch das Enzym DCK bestimmt. Dadurch kommt es zu einer selektiven Reduktion von sich teilenden und nicht teilenden T- und B-Zellen. Der primäre Apoptose-induzierende Wirkmechanismus von Cd-ATP hat direkte und indirekte Auswirkungen auf die Desoxyribonukleinsäure (DNS)-Synthese und die Mitochondrienfunktion. In sich teilenden Zellen greift Cd-ATP in die DNS-Synthese ein, indem es die Ribonukleotidreduktase hemmt und mit Desoxyadenosintriphosphat um den Einbau in die DNS durch DNS-Polymerasen konkurriert. In ruhenden Zellen führt Cladribin zu DNS Einzelstrangbrüchen, raschem Verbrauch von Nikotinamid-Adenin-Dinukleotiden, Adenosintriphosphat (ATP)-Mangel und Zelltod. Es liegen Hinweise vor, dass Cladribin auch direkt zu Caspase-abhängigen und –unabhängigen Apoptose führen kann, indem Cytochrom C und

Apoptose-induzierender Faktor in das Zytosol von sich nicht teilenden Zellen ausgeschüttet werden. Die Pathologie der MS beruht auf einer komplexen Abfolge von Ereignissen, bei denen verschiedene Immunzellen einschließlich autoreaktive T- und B-Zellen eine Schlüsselrolle spielen. Der Mechanismus, durch den Cladribin seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird jedoch vermutet, dass durch seine vorwiegende Wirkung auf B- und T-Lymphozyten die Kaskade von Immunereignissen, die eine zentrale Rolle bei MS spielen, unterbrochen wird. Unterschiede in der Expression von DCK und 5'-NTasen in den Immunzell-Subtypen erklären möglicherweise die unterschiedliche Empfindlichkeit der Immunzellen gegenüber Cladribin. Aufgrund dieser unterschiedlichen Expression sind Zellen des angeborenen Immunsystems weniger betroffen als Zellen des adaptiven Immunsystems (26).

Dimethylfumarat ist ein niedermolekularer Wirkstoff aus der Gruppe der Fumarate. Der Mechanismus, durch den Dimethylfumarat die therapeutischen Wirkungen bei MS ausübt, ist nicht vollständig bekannt. Präklinische Studien weisen darauf hin, dass pharmakodynamische Dimethylfumarat-Reaktionen anscheinend primär durch die Aktivierung des Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2)-Transkriptionswegs vermittelt werden. Es wurde nachgewiesen, dass Dimethylfumarat Nrf2-abhängige antioxidative Gene bei Patienten hochreguliert (27).

Fingolimod ist ein Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor-Modulator und wird durch Sphingosin-Kinase zum aktiven Metaboliten Fingolimod-Phosphat metabolisiert. Fingolimod-Phosphat bindet in geringen nanomolaren Konzentrationen an den Sphingosin-1-Phosphat (S1P-) Rezeptor 1 auf den Lymphozyten und überwindet leicht die Blut-Hirn-Schranke, wo es an den S1P-Rezeptor 1 auf den Nervenzellen im ZNS bindet. Fingolimod-Phosphat wirkt als funktioneller Antagonist auf die S1P-Rezeptoren der Lymphozyten und blockiert so die Migration von Lymphozyten aus den Lymphknoten. Dadurch wird eher eine Umverteilung als eine Depletion der Lymphozyten bewirkt. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass durch diese Umverteilung die Infiltration pathogener Lymphozyten, einschließlich pro-inflammatorischer Typ-17-T-Helferzellen¹⁷ (TH17), in das ZNS reduziert wird, wo sie an neuronaler Entzündung und der Zerstörung von Nervengewebe beteiligt wären. Tierexperimentelle Studien und In-vitro-Untersuchungen deuten darauf hin, dass Fingolimod auch über die Interaktion mit S1P-Rezeptoren einen Einfluss auf Nervenzellen hat (28).

Teriflunomid ist ein immunmodulatorischer Wirkstoff mit entzündungshemmenden Eigenschaften, der selektiv und reversibel das mitochondriale Enzym Dihydroorotat-Dehydrogenase hemmt, das für die de-novo-Pyrimidinsynthese erforderlich ist. Infolgedessen blockiert Teriflunomid die Proliferation sich teilender Zellen, die auf eine de-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, um sich zu vermehren. Der genaue Mechanismus, durch den Teriflunomid seine therapeutische Wirkung bei der MS entfaltet, ist nicht vollständig geklärt, könnte aber durch eine reduzierte Anzahl an aktivierten Lymphozyten vermittelt sein (29).

Wirkstoffe zur intravenösen Therapie

Folgende Wirkstoffe gehören zur Gruppe der intravenösen Therapien:

- Alemtuzumab (Lemtrada®)
- Mitoxantron (Ralenova®)
- Natalizumab (Tysabri®)

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, aus DNS abgeleiteter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab ist ein IgG1-Kappa-Antikörper mit humanem variablem Gerüst und konstanten Regionen und komplementär-determinierenden Regionen eines murinen (Ratte) monoklonalen Antikörpers. Der Antikörper hat ein ungefähres Molekulargewicht von 150 kD. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3 +) und B-Lymphozyten (CD19 +) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorkommt. Es ist wenig oder kein CD52 auf Neutrophilen, Plasmazellen oder Knochenmarkstammzellen nachweisbar. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten. Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen auf MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Allerdings weist die Forschung in Richtung immunmodulatorischer Wirkungen durch die Depletion und Repopulation von Lymphozyten, einschließlich: 1) Veränderungen in der Anzahl, den Anteilen und Eigenschaften einiger Lymphozytenuntergruppen nach der Behandlung, 2) Erhöhte Anteile an regulatorischen T-Zell-Untergruppen, 3) Erhöhte Anteile an Gedächtnis-T- und B-Lymphozyten und 4) Vorübergehende Wirkungen auf Bestandteile der angeborenen Immunität (d. h. Neutrophile, Makrophagen, NK-Zellen). Die Senkung der Spiegel der zirkulierenden B- und T-Zellen durch Alemtuzumab und die darauf folgende Repopulation können das Potential für einen Schub verkleinern, was letztlich die Progression der Erkrankung verzögert (30).

Mitoxantron ist ein synthetisches Anthracendion. Mitoxantron ist ein wirksamer Inhibitor der DNA- und RNA-Synthese und verursacht Zellkernaberrationen und ein chromosomales „Scattering“. Mitoxantron interkaliert in die DNA und führt durch Bindung an den Topoisomerase II-DNA-Komplex zu DNA Einzel- und Doppelstrangbrüchen. Diese Wirkungen können den Zelltod oder eine Blockierung des Zellzyklus in der G2-Phase mit einer Zunahme an zellulärer RNA und Polyploidie zur Folge haben. Der Wirkungsmechanismus von Mitoxantron bei Multipler Sklerose ist noch nicht völlig geklärt. Mitoxantron ist ein starkes, unselektives Immunsuppressivum. Es führt zu einer Verminderung der Sekretion von entzündungsspezifischen Zytokinen durch CD4-Zellen, einer Verringerung der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen (31).

Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die $\alpha 4$ -Untereinheit von humanen Integrinen, die in hohem Maße auf der Oberfläche aller Leukozyten mit Ausnahme der Neutrophilen exprimiert werden. Natalizumab bindet spezifisch an das $\alpha 4\beta 1$ -Integrin, wobei es die Wechselwirkung mit seinem verwandten Rezeptor, dem vaskulä-

ren Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem Liganden Osteopontin sowie einer alternativ gespleißten Domäne von Fibronectin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des $\alpha\beta 7$ -Integrins mit dem Zelladhäsionsmolekül MadCAM-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1). Durch die Unterbindung dieser molekularen Interaktionen wird die transendotheliale Migration von mononukleären Leukozyten in entzündliches Parenchymgewebe verhindert. Ein weiterer Wirkungsmechanismus von Natalizumab liegt möglicherweise in der Unterdrückung von bestehenden entzündlichen Reaktionen in erkrankten Geweben durch Hemmung der Wechselwirkung von $\alpha 4$ -exprimierenden Leukozyten mit ihren Liganden in der extrazellulären Matrix und auf den Parenchymzellen. So unterdrückt Natalizumab möglicherweise auch eine bestehende Entzündungsaktivität in den erkrankten Bereichen und hemmt eine weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündetes Gewebe. Es wird angenommen, dass es bei der MS zu Läsionen kommt, wenn aktivierte T-Lymphozyten die Blut-Hirn-Schranke (BHS) passieren. Die Leukozytenwanderung durch die BHS beinhaltet eine Interaktion zwischen Adhäsionsmolekülen auf Entzündungszellen und Rezeptoren auf den Endothelzellen der Gefäßwand. Die Interaktion zwischen $\alpha\beta 1$ und seinen Zielzellen ist eine wichtige Komponente der pathologischen Entzündung im Gehirn und die Unterbindung dieser Wechselwirkungen führt zu einer Abnahme des entzündlichen Geschehens. Unter normalen Bedingungen wird VCAM-1 im Hirnparenchym nicht exprimiert. In Anwesenheit von proinflammatorischen Zytokinen wird VCAM-1 jedoch auf Endothelzellen und möglicherweise auch auf Gliazellen in der Nähe des Entzündungsgeschehens hochreguliert. Wenn bei der MS das zentrale Nervensystem (ZNS) von dem Entzündungsgeschehen betroffen ist, vermittelt die Interaktion von $\alpha\beta 1$ mit VCAM-1, CS-1 und Osteopontin die feste Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten in das Gehirngewebe und kann möglicherweise die Entzündungskaskade im zentralnervösen Gewebe fortsetzen. Die Blockade der molekularen Interaktionen von $\alpha\beta 1$ mit seinen Zielzellen reduziert die bei MS im Gehirn vorhandene Entzündungsaktivität und hemmt die weitere Rekrutierung von Immunzellen in entzündliches Gewebe, wodurch die Bildung oder Vergrößerung von MS-Läsionen eingeschränkt wird (32).

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 Zulassung	Kodierung im Dossier^a
<p>OCREVUS ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Wortlaut 5.1</p> <p>(...) Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrevus wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, double-dummy, aktiv kontrollierten klinischen Studien (WA21092 und WA21093) mit identischem Design bei Patienten mit schubförmiger MS (gemäß den McDonald-Kriterien von 2010) und nachweisbarer Krankheitsaktivität (definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung) innerhalb der letzten 2 Jahre untersucht. (...)</p> <p>Das Anwendungsgebiet umfasst nach G-BA-Beratung folgende Patientenpopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RMS1: Patienten, die bislang noch keine krankheitsmodifizierende Therapie erhalten haben, und Patienten, die mit krankheitsmodifizierender Therapie vorbehandelt sind, deren Erkrankung nicht hochaktiv ist, • RMS2: Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einer krankheitsmodifizierenden Therapie. 	nein	08.01.2018	A
<p>OCREVUS ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit früher primär progredienter Multipler Sklerose (PPMS), charakterisiert anhand der Krankheitsdauer und dem Grad der Behinderung, sowie mit Bildgebungsmerkmalen, die typisch für eine Entzündungsaktivität sind (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Wortlaut 5.1</p> <p>(...) Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ocrevus wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie bei Patienten mit primär progredienter MS (Studie WA25046) untersucht. Die Patienten befanden sich gemäß der Haupteinschlusskriterien in einem frühen Krankheitsstadium, (...). Demographische und Ausgangscharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen ausgewogen. Kraniale MRT-Aufnahmen zeigten die für eine Entzündungsaktivität charakteristischen Läsionsmuster (Gd-aufnehmenden T1-Läsionen oder T2-Läsionen). (...)</p>	nein	08.01.2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Quelle, die für die Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegt wurde, ist die Fachinformation für das Arzneimittel Ocrelizumab (16).

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 von Ocrelizumab

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	

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 Quellen, die für die administrativen Angaben zugrunde gelegt wurden, sind interne Datenbanken der F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Der Wirkmechanismus von Ocrelizumab und die Wirkmechanismen anderer in Deutschland zugelassener Arzneimittel wurden auf Grundlage der Fachinformationen sowie Sekundärliteratur dargestellt (siehe Quellenangaben).

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. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998; 43(4):465–71.
2. Constant SL. B lymphocytes as antigen-presenting cells for CD4+ T cell priming in vivo. *J Immunol* 1999; 162(10):5695–703.
3. Genain CP, Cannella B, Hauser SL, Raine CS. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. *Nat Med* 1999; 5(2):170–5.
4. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stigliano E, Aloisi F. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2004; 14(2):164–74.
5. Crawford CL, Hardwicke PMD. Characterizing the mechanisms and progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions. *Archives of Neurology* 2006; 63(5):786-7; author reply 787-8.
6. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain* 2007; 130(Pt 4):1089–104.
7. Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, Darlington PJ, Rieger A, Ghorayeb C et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? *Ann Neurol* 2010; 67(4):452–61.
8. Duddy M, Niino M, Adatia F, Hebert S, Freedman M, Atkins H et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. *J Immunol* 2007; 178(10):6092–9.
9. Claes N, Fraussen J, Vanheusden M, Hellings N, Stinissen P, van Wijmeersch B et al. Age-Associated B Cells with Proinflammatory Characteristics Are Expanded in a Proportion of Multiple Sclerosis Patients. *J Immunol* 2016; 197(12):4576–83.
10. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68(4):477–93.
11. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3):221–34.
12. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017; 376(3):209–20.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Stashenko P, Nadler LM, Hardy R, Schlossman SF. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol* 1980; 125(4):1678–85.
14. Loken MR, Shah VO, Dattilio KL, Civin CI. Flow cytometric analysis of human bone marrow. II. Normal B lymphocyte development. *Blood* 1987; 70(5):1316–24.
15. Tedder TF, Engel P. CD20: A regulator of cell-cycle progression of B lymphocytes. *Immunol Today* 1994; 15(9):450–4.
16. Roche Pharma AG. Fachinformation OCREVUS: Stand Januar 2018.
17. Martin F, Chan AC. B cell immunobiology in disease: evolving concepts from the clinic. *Annual review of immunology* 2006; 24:467–96.
18. DiLillo DJ, Hamaguchi Y, Ueda Y, Yang K, Uchida J, Haas KM et al. Maintenance of long-lived plasma cells and serological memory despite mature and memory B cell depletion during CD20 immunotherapy in mice. *J Immunol* 2008; 180(1):361–71.
19. Biogen Idec Ltd. Fachinformation Zinbryta® 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze/-150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand Juli 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021125>.
20. TEVA GmbH. Fachinformation Copaxone® 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Dezember 2016; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/008311>.
21. Merck. Fachinformation Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze: Stand Juli 2015; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/000801>.
22. Biogen Idec Ltd. Fachinformation AVONEX® 30 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung: Stand Mai 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/009775>.
23. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Betaferon® 250 Mikrogramm/ml: Stand März 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/007716>.
24. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Extavia: Stand Dezember 2015; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011473>.
25. Aspen Pharma Trading Limited. Fachinformation Imurek®: Stand Februar 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/001038>.
26. Merck. Fachinformation MAVENCLAD 10 mg Tabletten: Stand Dezember 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021696>.
27. Biogen Idec Ltd. Fachinformation Tecfidera® 120 mg/240 mg magensaftresistente Hartkapseln: Stand November 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020023>.
28. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation GILENYA® 0,5 mg Hartkapseln: Stand Mai 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/012954>.
29. sanofi-aventis groupe. Fachinformation AUBAGIO® 14 mg Filmtabletten: Stand Juni 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014876>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30. Genzyme Therapeutics Ltd. Fachinformation LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand Dezember 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/014861>.
31. Meda Pharma. Fachinformation Ralenova® 2 mg/ml: Stand Januar 2008; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000145>.
32. Biogen Idec Ltd. Fachinformation TYSABRI® 300 mg: Stand Februar 2017; [aufgerufen am 28.12.2017]; URL: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/010007>.