

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teriflunomid (AUBAGIO[®])

sanofi-aventis groupe

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.09.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	14
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	14
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Wirkmechanismen anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet	11
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	14
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	15
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international	15

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Teriflunomid (Abbildung aus [5] mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)	8
Abbildung 2-2: Therapie-Stufenschema entsprechend der aktuellen Leitlinie zur MS-Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose [12]	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CIS	=KIS; klinisch isoliertes Syndrom
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DHODH	Dihydroorotat-Dehydrogenase
DNA	= DNS
DMD	Disease modifying drug
DMT	Disease modifying therapy
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAE	Experimentelle autoimmune Enzephalitis
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration
IFN-β	Beta-Interferon, Interferon-beta
IFN-γ	Gamma-Interferon, Interferon-gamma
i. m.	intramuskulär
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KKNMS	Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose
MHC	Major Histocompatibility Complex
MS	Multiple Sklerose
NF-κB	Nuklear Faktor κB
NGF	Neuronal growth factor
TNFα	Tumornekrosefaktor α
PML	progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	= RNS, Ribonukleinsäure
RMS	Schubförmige Multiple Sklerose (relapsing MS)
RRMS	Schubförmig-remittierende Multiple Sklerose (relapsing-remitting MS)
s. c.	subkutan
SPMS	Sekundär-progrediente Multiple Sklerose (secondary-progressive MS)
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

VLA-4	Very late antigen 4
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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Teriflunomid
Markenname:	AUBAGIO®
ATC-Code:	L04AA31

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
PZN: 03118096	EU/1/13/838/002	14 mg	28 Filmtabletten (2 x 14 St.)
PZN: 03118162	EU/1/13/838/003	14 mg	84 Filmtabletten (6 x 14 St.)

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.

Teriflunomid ist ein neuer, oral applizierter Wirkstoff zur krankheitsmodifizierenden Therapie (disease modifying therapy = DMT) der Multiplen Sklerose (MS). Teriflunomid wird aufgrund seiner immunmodulatorischen und antiinflammatorischen Eigenschaften zur Therapie der MS eingesetzt. Die Hauptwirkung besteht in der selektiven, reversiblen Hemmung des Enzyms Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH) im niedrigen mikromolaren Bereich ($IC_{50} = 1,3 \mu M$ [1]). Dies hat folgende Konsequenzen [2-5]:

- Die Hemmung des Enzyms führt zur Verminderung der De-novo-Pyrimidinsynthese.
- Das wiederum hat einen zytostatischen Effekt auf stimulierte Lymphozyten, darunter auch die autoreaktiven T- und B-Zellen, die für Entzündung und Schädigung der Myelinscheiden verantwortlich gemacht werden [1].
- Die Anzahl autoreaktiver T- und B-Zellen in der Peripherie wird gesenkt.
- Als Konsequenz können weniger autoreaktive T- und B-Zellen in das zentrale Nervensystem (ZNS) einwandern.
- Durch die Verminderung der Anzahl der T- und B-Zellen im ZNS werden die mit der MS einhergehende Schädigung der Myelinscheiden und die folgende Entzündungsreaktion verhindert oder zumindest eingedämmt.
- Zellen, die nicht auf die De-novo-Pyrimidinsynthese angewiesen sind, werden von Teriflunomid nicht oder kaum beeinflusst.
- Die homöostatische Proliferation von Lymphozyten und die reguläre Immunantwort bleiben erhalten.

Neben der Hemmung der DHODH werden für Teriflunomid noch weitere Wirkmechanismen diskutiert, z. B. Hemmung der Proteinkinase-Aktivität, Reduktion der Expression von induzierbarer Stickstoffmonooxidsynthase, Beeinflussung der Interaktion zwischen T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen, Hemmung von Cyclooxygenase-2-Aktivität, Zelladhäsionsmolekülen, Matrixmetalloproteasen und TNF- α vermittelter NF- κ B-

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aktivierung [4, 6]. Inwiefern diese Effekte therapeutische Konsequenzen bei MS haben, ist bisher unbekannt und bedarf der weiteren Erforschung.

Die nachgewiesene antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkung von Teriflunomid hat einen positiven Effekt auf die der MS zugrunde liegenden pathologischen Veränderungen.

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Teriflunomid (Abbildung aus [5] mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlags)

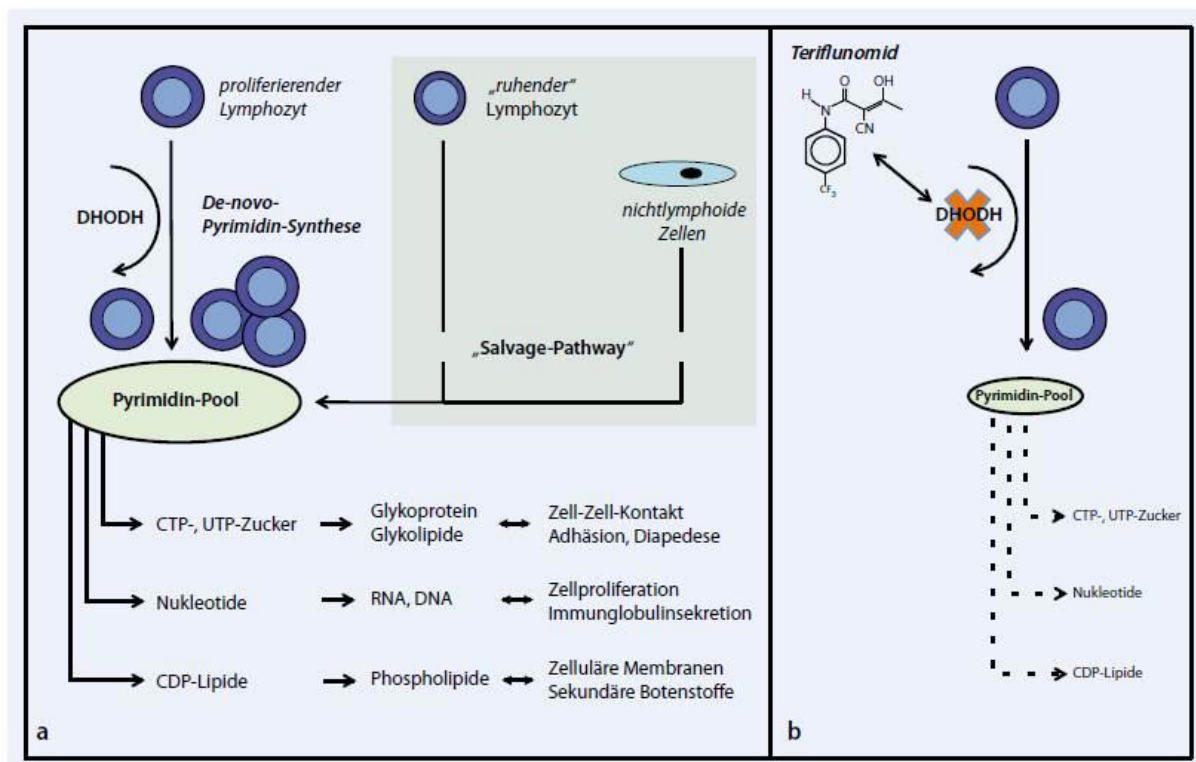


Abb. 2 ▲ Pyrimidinbedarf und Wirkmechanismus von Teriflunomid: **a** Während nichtaktive, „ruhende“ Lymphozyten bzw. nichtlymphoide Zellen ihren Bedarf an Pyrimidin über den sog. „Salvage-Pathway“ decken, benötigen aktivierte, proliferierende Lymphozyten einen höheren Bedarf an Pyrimidin, der durch eine enzymatische De-novo-Synthese gedeckt wird. Das dafür notwendige Enzym ist die sog. Dihydroorotat-Dehydrogenase (DHODH). Pyrimidin ist, insbesondere bei aktivierten Lymphozyten, wichtig für verschiedene Funktionen wie Zellproliferation, Zelladhäsion und die Produktion verschiedener Botenstoffe. **b** Teriflunomid blockiert selektiv die Funktion der DHODH und damit die De-novo-Synthese von Pyrimidin, was zu einer Einschränkung der Funktion proliferierender Lymphozyten führt

Die Hemmung der DHODH, aufgrund derer sich eine mögliche Anwendung in der MS-Therapie postulieren lässt, konnte in vitro gezeigt werden [7, 8].

Als Tiermodellsystem zum In-vivo-Nachweis der Effektivität von MS-Therapeutika dient die experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) [9]. Das Dark-Agouti-Ratten-Modell imitiert die schubförmige MS-Verlaufsform und kommt histopathologisch der humanen MS relativ nahe [6, 10]. In diesem Modell konnte mit der Gabe von Teriflunomid sowohl in prophylaktischer Dosierung ein Entstehen der Krankheit verhindert als auch in

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

therapeutischer Dosierung der Krankheitsverlauf abgeschwächt werden [10, 11]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Teriflunomid vor Demyelinisierung und Verlust von Axonen schützen kann [10].

Die experimentell ermittelten Daten zu der Wirkung von Teriflunomid im Krankheitsbild MS korrespondieren gut mit den in klinischen Studien gezeigten Ergebnissen bei der Anwendung am Menschen:

- In Entsprechung zu der im EAE-Modell beobachteten Verhinderung bzw. Abschwächung der Erkrankung und dem protektiven Effekt auf die Myelinscheiden und Axone lassen sich bei MS-Patienten eine Reduktion von Schüben und eine Verlangsamung der Behinderungsprogression beobachten.
- Der Erhalt der Lymphozyten-Homöostase kann ein Grund für das im Studienprogramm beobachtete sehr geringe Ausmaß an opportunistischen und schweren Infektionen sein.

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.

In der Therapie der MS gibt es vier verschiedene Ansatzpunkte: Therapie des akuten Schubes, symptomatische Therapie, krankheitsmodifizierende Therapie und Behandlung der emotionalen und sozialen Konsequenzen von Schüben und Behinderung [12, 13]. Da Teriflunomid ausschließlich zur krankheitsmodifizierenden Therapie der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (RRMS) zugelassen ist, soll im Folgenden nur auf diesen Bereich eingegangen werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abbildung 2-2: Therapie-Stufenschema entsprechend der aktuellen Leitlinie zur MS-Therapie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und des krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose [12]

Indikation	CIS ¹	RRMS ¹		SPMS ¹	
		1. Wahl	2. Wahl	mit aufgesetzten Schüben	ohne aufgesetzte Schübe
Eskalations-therapie			– Fingolimod ⁴ – Natalizumab ⁴	– Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵	
Basistherapie	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a i.m. – Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c.	– Glatirameracetat – Interferon-β 1a i.m. – Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c. (– Azathioprin) ² (– IVIg) ³		– Interferon-β 1a s.c. – Interferon-β 1b s.c. – Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵	– Mitoxantron (– Cyclophosphamid) ⁵
Schub-therapie	2. Wahl	– Plasmaseparation			
	1. Wahl	– Methylprednisolonpuls			

¹ = Substanzen in alphabetischer Reihenfolge. Die hier gewählte Darstellung impliziert KEINE Überlegenheit einer Substanz gegenüber einer anderen innerhalb einer Indikationsgruppe (dargestellt innerhalb eines Kastens).
² = Zugelassen, wenn IFN-β nicht möglich ist oder unter Azathioprin-Therapie ein stabiler Verlauf erreicht wird.
³ = Einsatz nur postpartal im Einzelfall gerechtfertigt, insbesondere vor dem Hintergrund fehlender Behandlungsalternativen.
⁴ = Fingolimod und Natalizumab haben neben der Zulassung zur Eskalationstherapie auch eine Zulassung zur Behandlung Therapie-naiver Patienten bei mindestens 2 behindernden Schüben mit Krankheitsprogression binnen der letzten 12 Monate und mindestens einer Gd+-Läsion bzw. einer signifikanten Zunahme der T2-Läsionen in der MRT.
⁵ = Zugelassen für bedrohlich verlaufende Autoimmunkrankheiten, somit lediglich nur für fulminante Fälle als Ausweichtherapie vorzusehen, idealerweise nur an ausgewiesenen MS-Zentren.

Nach der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) und des krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS) [12] wird RRMS nach einem Stufenschema behandelt. Das Anwendungsgebiet der Wirkstoffe unterscheidet sich je nachdem, ob sie als Basistherapie oder als Eskalationstherapie eingesetzt werden.

Basistherapie

Basistherapie der ersten Wahl bei der Behandlung der RRMS sind entsprechend der Leitlinie aus dem Jahr 2012 die vier Interferon beta-Präparate sowie Glatirameracetat.

Das in Abbildung 2-2 in Klammern aufgeführte Azathioprin besitzt nur eine eingeschränkte Zulassung bei der Behandlung der RRMS, „wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist, oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde“ [14], und ist nur von geringer klinischer Relevanz. Ebenfalls in Abbildung 2-2 in Klammern aufgeführt sind IVIg (= intravenöse Immunglobuline), die für die Behandlung der MS jedoch nicht zugelassen sind.

Eskalationstherapie

Zur Therapieeskalation der RRMS werden als erste Wahl Fingolimod und Natalizumab empfohlen, in Ausnahmefällen, bei sehr aktiven MS-Verläufen – können beide Präparate auch in der Behandlung therapienaiver Patienten eingesetzt werden. Mittel der zweiten Wahl in der

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Eskalationstherapie sind Mitoxantron und das nicht zur Behandlung der MS zugelassene Cyclophosphamid.

Krankheitsmodifizierende Wirkstoffe zur Behandlung der RRMS (Wirkmechanismen)

Damit sind als krankheitsmodifizierende Wirkstoffe der MS-Therapie (ungeachtet ihrer Positionierung im Therapieschema) derzeit in Deutschland zugelassen:

- Interferon beta
- Glatirameracetat
- Azathioprin
- Natalizumab
- Fingolimod
- Mitoxantron

Alle genannten Wirkstoffe haben gemeinsam, dass sie immunmodulierend und/oder immunsuppressiv wirken und auf diesem Wege die entzündlichen Prozesse, die bei der Pathogenese der MS eine Rolle spielen, beeinflussen. Die zugrunde liegenden immunologischen Prozesse sind sehr komplex und bedürfen noch intensiver Forschung, bis sie im Detail verstanden sind. Das spiegelt sich auch in der Tatsache wider, dass für viele Wirkstoffe noch Wissenslücken bezüglich der genauen Wirkmechanismen bestehen. Angaben über die bekannten molekularen Targets finden sich in der folgenden Tabelle 2-3.

Tabelle 2-3: Wirkmechanismen anderer Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff	Angaben zur Pharmakodynamik
Fertigarzneimittel	(entsprechend Abschnitt 5.1 der zugehörigen Fachinformationen)
Interferon beta Rebif [®] , Avonex [®] (Interferon beta-1a)	„Interferone sind Zytokine, die antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend wirken.“ [15] Der genaue Wirkmechanismus der Interferone beta bei Multipler Sklerose ist noch nicht im Detail verstanden und wird weiter untersucht [15-18].
Extavia [®] , Betaferon [®] (Interferon beta-1b)	Interferon beta „entwickelt seine biologische Wirkung durch Bindung an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der menschlichen Zellen. Diese Bindung leitet eine komplexe Kaskade intrazellulärer Reaktionen ein, die zur Expressierung zahlreicher Interferon-induzierter Genprodukte und Marker führt. Dazu gehören MHC-Klasse I-Antigene, Mx-Protein, 2',5'-Oligoadenylat-Synthetase, β_2 -Mikroglobulin und Neopterin“. [15]

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Glatirameracetat Copaxone®	<p>„Glatirameracetat ist das Acetatsalz von synthetischen Polypeptiden, die vier natürlich vorkommende Aminosäuren enthalten: L-Glutaminsäure, L-Alanin, L-Tyrosin und L-Lysin.“ [19]</p> <p>„Der (die) Mechanismus (Mechanismen), durch den (die) 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.“[19]</p>
Azathioprin z. B. Imurek®	<p>„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-Methylmercaptopurin-Ribonukleotide) hemmen die de-novo-Purin-Synthese und Purin-Nukleotid-Umwandlungen. TGN wird ebenfalls in Nucleinsäuren eingebaut, was zur immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels beiträgt. Weitere potenzielle Wirkmechanismen von Azathioprin sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemmung mehrerer Stufen der Nucleinsäuresynthese und dadurch Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter Zellen (B- und T-Lymphozyten).“ [14]
Natalizumab Tysabri®	<p>„Natalizumab ist ein selektiver Adhäsionsmolekül-Inhibitor und bindet an die α_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 vaskulären Zelladhäsionsmolekül-1 (VCAM-1) und dem Liganden Osteopontin sowie einer alternativ gesplittenen Domäne von Fibronectin, dem Connecting Segment-1 (CS-1), blockiert. Natalizumab blockiert die Wechselwirkung des $\alpha_4\beta_7$-Integrins mit dem Adhäsionsmolekül 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 α_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 entzündetem Gewebe.“ [20]</p>
Fingolimod Gilenya®	<p>„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 Zentralnervensystem 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.“ [21]</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mitoxantron z. B. Ralenova®	<p>„Mitoxantron ist ein wirksamer Inhibitor der DNA- und RNA-Synthese und verursacht Zellkern-Aberrationen 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.</p> <p>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 Cytokinen durch CD4-Zellen, einer Verringerung der Antikörperproduktion durch B-Zellen und zu einer Abnahme der Myelin-Zerstörung durch Makrophagen.“ [22]</p>
--------------------------------	---

Abgrenzung von Teriflunomid

Teriflunomid ist ein neuer krankheitsmodifizierender Wirkstoff (DMD), der im Gegensatz zur etablierten Basistherapie (Interferon-beta und Glatirameracetat) oral verabreicht werden kann. Teriflunomid hat immunmodulierende und antiinflammatorische Wirkung, es verhindert die Proliferation stimulierter Lymphozyten, wie z. B. autoreaktiver T- und B-Zellen. Diese Wirkung entfaltet es über eine selektive und reversible Hemmung der Dihydroorotat-Dehydrogenase im mikromolaren Bereich ($IC_{50} = 1,3 \mu M$ [1]). Teriflunomid ist der einzige in der MS-Therapie eingesetzte Wirkstoff, der dieses Enzym als molekulares Target hat.

Bei Teriflunomid handelt es sich um ein kleines synthetisches Molekül, das auch chemisch mit keinem anderen krankheitsmodifizierenden MS-Wirkstoff verwandt ist.

Die verschiedenen krankheitsmodifizierenden Wirkstoffe greifen an unterschiedlichen Stellen des Immunsystems ein. Dabei sind mögliche Ansatzpunkte die Proliferation der Lymphozyten, das Auswandern der Lymphozyten aus den sekundären Lymphgeweben, die Transmigration der Lymphozyten über die Blut-Hirn-Schranke oder die Produktion von Zytokinen. Die krankheitsmodifizierenden Effekte können, wie in den detaillierten Beschreibungen der einzelnen Wirkstoffe aufgeführt, über eine Modulation von verschiedenen Rezeptoren, Enzymen und Oberflächenproteinen erreicht werden. Keiner der bisher eingesetzten Wirkstoffe greift an der DHODH an. Der einzigartige Wirkmechanismus von Teriflunomid führt dazu, dass sich langsam teilende oder ruhende Lymphozyten nicht beeinflusst werden und daher die normale Funktion des Immunsystems weitestgehend erhalten bleibt.

Von den Interferonen beta und Glatirameracetat unterscheidet sich Teriflunomid neben einem anderen therapeutischen Target auch durch die pharmakokinetischen Parameter (rasche Absorption, hohe orale Bioverfügbarkeit, geringe Metabolisierung), die es erlauben, Teriflunomid als Filmtablette zu verabreichen. Nebenwirkungen, die mit einer Injektion verbunden sind, wie sie bei anderen Wirkstoffen (z. B. Interferonen beta und Glatirameracetat) erforderlich ist (intramuskulär = i. m. oder subkutan = s. c.), werden damit vermieden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Azathioprin, Natalizumab, Fingolimod und Mitoxantron sind im Unterschied zu Interferonen beta, Glatirameracetat und Teriflunomid nicht oder nur bedingt als Basistherapie empfohlen, weil ihre Anwendung mit dem Risiko schwerwiegender, teils letaler Nebenwirkungen wie z. B. Infektionen, Leukämie, progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) oder kardiovaskulären Komplikationen verbunden sein kann.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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 Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^{a)}
<p>„AUBAGIO ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (MS) angezeigt. Siehe Abschnitt 5.1 für weitere Informationen über die Patienten, bei denen die Wirksamkeit nachgewiesen wurde.“</p> <p>Wortlaut in Abschnitt 5.1:</p> <p>„Die Wirksamkeit von AUBAGIO wurde in zwei Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen, die TEMSO und die TOWER Studie, die einmal tägliche Gaben von Teriflunomid 7 mg und 14 mg bei Patienten mit RMS untersuchten.“</p> <p>„[...] TEMSO[...]. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (91,5 %)“</p> <p>„[...] TOWER [...]. Die Mehrheit der Patienten hatte eine schubförmig-remittierend verlaufende Multiple Sklerose (97,5 %)“</p>	26.08.2013	A
<p>^{a)} Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p>		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet beziehen sich auf den Wortlaut der Fachinformation zu Teriflunomid (Aubagio®).

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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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.

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassung- erteilung	Bezug zu Anwendungs- gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^{a)}
USA	“AUBAGIO® is indicated for the	12.09.2012	Anwendungsgebiet A ist

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	<p>treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis.” [23]</p> <p>Übersetzung: AUBAGIO® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose.</p>		eine Teilmenge des in den USA zugelassenen Anwendungsgebietes.
Australien	<p>“AUBAGIO is indicated for the treatment of patients with relapsing forms of Multiple Sclerosis to reduce the frequency of clinical relapses and to delay the progression of physical disability.” [24]</p> <p>Übersetzung: AUBAGIO® ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose, um die Häufigkeit klinischer Schübe zu reduzieren und die Behinderungsprogression hinauszuzögern.</p>	14.11.2012	Anwendungsgebiet A ist eine Teilmenge des in Australien zugelassenen Anwendungsgebietes.
Argentinien	<p>„Está indicado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple.” [25]</p> <p>Übersetzung: Indiziert zur Behandlung von Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose.</p>	21.03.2013	Anwendungsgebiet A ist eine Teilmenge des in Argentinien zugelassenen Anwendungsgebietes.
Chile	<p>Treatment of patients with relapsing forms of multiple sclerosis to reduce the frequency of clinical exacerbations and to delay the accumulation of physical disability.</p> <p>Übersetzung: Behandlung von Patienten mit schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose, um die Häufigkeit klinischer Schübe zu reduzieren und die Behinderungsprogression hinauszuzögern.</p>	01.08.2013	Anwendungsgebiet A ist eine Teilmenge des in Chile zugelassenen Anwendungsgebietes.
Südkorea	<p>Reduction of relapsing rate and delay of disability for relapsing forms of multiple sclerosis.</p> <p>Übersetzung: Reduktion der Schubrate und Hinauszögerung der Behinderungsprogression bei</p>	18.07.2013	Anwendungsgebiet A ist eine Teilmenge des in Südkorea zugelassenen Anwendungsgebietes.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

	schubförmigen Formen der Multiplen Sklerose.		
^{a)} Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nach Informationen des pU ist Teriflunomid derzeit in den folgenden Ländern zur Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassen: USA, Australien, Argentinien, Chile und Südkorea. Maßgebliche Produktinformationen können auf den Internetseiten der zulassenden Behörden FDA (Food and Drug Administration, USA), TGA (Therapeutic Good Administration, Australien) und ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentinien) eingesehen werden.

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 Beschreibung des Wirkmechanismus von Teriflunomid wurde eine Suche in MEDLINE durchgeführt. Darüber hinaus wurden Daten aus firmeneigenen Studien herangezogen [11].

Andere Arzneistoffe, die in dem Krankheitsgebiet eingesetzt werden, wurden über aktuelle Leitlinien, mit Schwerpunkt auf der Leitlinie der DGN/KKNMS [12], identifiziert. Informationen zur Pharmakodynamik der Wirkstoffe wurden auch den aktuellen Fachinformationen entnommen [14, 17, 19-22].

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

1. Gold R., Wolinsky J. S. (2011): Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta neurologica Scandinavica*; 124(2):75-84.
2. sanofi-aventis groupe (2013): Fachinformation Aubagio.
3. Tallantyre E., Evangelou N., Constantinescu C. S. (2008): Spotlight on teriflunomide. *International MS journal / MS Forum*; 15(2):62-8.
4. Warnke C., Meyer zu Hörste G., Hartung H. P., Stüve O., Kieseier B. C. (2009): Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatric disease and treatment*; 5:333-40.
5. Warnke C., Meyer zu Hörste G., Menge T., Stüve O., Hartung H. P., Wiendl H., et al. (2013): [Teriflunomide for treatment of multiple sclerosis].(Teriflunomid zur Behandlung der Multiplen Sklerose.). *Der Nervenarzt*; 84(6):724-31.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

6. Claussen M. C., Korn T. (2012): Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. *Clinical immunology* (Orlando, Fla); 142(1):49-56.
7. Bruneau J. M., Yea C. M., Spinella-Jaegle S., Fudali C., Woodward K., Robson P. A., et al. (1998): Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *The Biochemical journal*; 336 (Pt 2):299-303.
8. Williamson R. A., Yea C. M., Robson P. A., Curnock A. P., Gadher S., Hambleton A. B., et al. (1995): Dihydroorotate dehydrogenase is a high affinity binding protein for A77 1726 and mediator of a range of biological effects of the immunomodulatory compound. *The Journal of biological chemistry*; 270(38):22467-72.
9. Gold R., Linington C., Lassmann H. (2006): Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain : a journal of neurology*; 129(Pt 8):1953-71.
10. Merrill J. E., Hanak S., Pu S. F., Liang J., Dang C., Iglesias-Bregna D., et al. (2009): Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of neurology*; 256(1):89-103.
11. Sanofi (2003): Clinical Study Report CLN-F-2003-0012. Internal document.
12. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (2012): DGN / KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS. [Zugriff: 05.08.2013]. URL: http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/LL_MS_Neu/DGN-KKNMS_MS-LL_20120412_final.pdf.
13. Clar C., Velasco-Garrido M., Gericke C. (2008): HTA-Bericht 77: Interferone und Natalizumab in der Behandlung der multiplen Sklerose (MS) (DIMDI). Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. [Zugriff: 01.03.2012]. URL: http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta213_bericht_de.pdf.
14. aspen (2011): Imurek; Fachinformation. Stand: 11/2011 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. biogen idec (2011): Avonex 30 Mikrogramm/0,5 ml (Interferon beta-1a) Injektionslösung; Fachinformation. Stand: 12/2011 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
16. Bayer (2012): Betaferon 250 Mikrogramm/ml; Fachinformation. Stand: 05/2012 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
17. Merck (2013): Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Novartis Pharma (2013): Extavia; Fachinformation. Stand: 05/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Teva (2013): Copaxone 20 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. biogen idec (2013): Tysabri 300 mg; Fachinformation. Stand: 02/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Novartis Pharma (2013): Gilenya; Fachinformation. Stand: 04/2013 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. MEDA Pharma (2008): Ralenova 2 mg/ml; Fachinformation. Stand: 01/2008 [Zugriff: 05.08.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

23. FDA (2012): NDA 202992 – FDA Approved Labeling Text dated September 12, 2012. [Zugriff: 22.07.2013]. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202992s000lbl.pdf.
24. TGA (Therapeutic Good Administration Australien) (2012): ARTG ID 192672 - public ARTG summary. [Zugriff: 22.07.2013]. URL: <https://www.ebs.tga.gov.au/servlet/xmlmillr6?dbid=ebs/PublicHTML/pdfStore.nsf&docid=F3957680FCA54D56CA257B0F003CDA10&agid=%28PrintDetailsPublic%29&actionid=1>.
25. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica) (2013): Disposición ANMAT No 1723. [Zugriff: 22.07.2013]. URL: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2013/Dispo_1723-13.pdf.