

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Satralizumab (Enspryng[®])

Roche Pharma AG

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 05.07.2021

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

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Antikörper-Recycling-Technologie bei Satralizumab (eigene Darstellung). IL-6R: Interleukin-6-Rezeptor	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AK	Antikörper
AQP4	Aquaporin-4
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	European Medicines Agency
GFAP	Saures Gliafaserprotein (Glial fibrillary acidic protein)
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin 6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
mAK	Monoklonaler Antikörper
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (Neuromyelitis optica spectrum disorder)
PZN	Pharmazentralnummer
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:	Satralizumab
Handelsname:	Enspryng®
ATC-Code:	L04AC19

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
15638300	EU/1/21/1559/001	120 mg / 1 ml	1 Fertigspritze

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.

Satralizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (mAK), der zur Behandlung der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD, Neuromyelitis optica spectrum disorder) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren zugelassen ist, die Aquaporin-4-Antikörper-(AQP4-AK-)positiv sind (1). Satralizumab bindet an den Interleukin-6-Rezeptor (IL-6R) in seiner membranständigen und löslichen Form und inhibiert die proinflammatorischen Effekte von Interleukin 6 (IL-6), einem zentralen Faktor der NMOSD-Pathogenese.

Die Bedeutung der IL-6-Signalkaskade für die Pathogenese von NMOSD

IL-6 ist ein proinflammatorisches Zytokin, das wesentlich für die Immunregulation ist (2). Eine IL-6-Dysregulation wurde für zahlreiche Autoimmunerkrankungen beschrieben (3). In der Pathogenese der NMOSD – einer chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) mit Zerstörung von Sternzellen (Astrozytopathie) und Nervenfasern (Demyelinisierung) – nimmt die IL-6-Dysregulation eine zentrale Rolle ein.

Bei der Mehrzahl der NMOSD-Patienten ist die Pathogenese eng verknüpft mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen AQP4, einen Wasserkanal, der den Wasser- und Elektrolyttransport im ZNS reguliert (4–6). IL-6 steigert die Produktion dieser Antikörper, erhöht die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und ermöglicht somit den Übertritt von Antikörpern und proinflammatorischen Leukozyten in das ZNS (7, 8). Als Differenzierungsfaktor für proinflammatorische T-Helfer-17-Zellen induziert IL-6 die T-Zell-Aktivität (9, 10). Dies trägt durch Förderung der granulozytären Infiltration zur Ausbildung der NMOSD-Läsionen im ZNS bei (11–13). Gemeinsam mit einer Aktivierung des Komplementsystems führen diese IL-6-vermittelten Vorgänge zu einer Schädigung bzw. zu einem Verlust von Astrozyten, Oligodendrozyten und Neuronen und schließlich zur Demyelinisierung von ZNS-Strukturen wie Sehnerv, Area postrema und Rückenmark (6, 14–17). Das häufig bei NMOSD-Patienten beobachtete neuropathische Schmerzsyndrom wird von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-6 verstärkt (18, 19).

Patienten mit NMOSD weisen eine erhöhte IL-6-Konzentration im Serum und in der Zerebrospinalflüssigkeit auf (20–22). Die Konzentration des löslichen IL-6R ist in der Zerebrospinalflüssigkeit von NMOSD-Patienten ebenso erhöht (23). In der Zerebrospinalflüssigkeit korreliert die IL-6-Konzentration nicht nur mit dem Titer der AQP4-AK und mit einer erhöhten

Konzentration des sauren Gliafaserprotein (GFAP, Glial fibrillary acidic protein), sondern auch mit dem klinischen Bild der Patienten (20, 21, 24). So sind geringere IL-6-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit bei NMOSD-Patienten mit längeren Remissionsphasen, einer ausgeprägteren Besserung der neurologischen Ausfälle nach einem Schub und einer geringeren Behinderungsprogression assoziiert (25). Höhere IL-6-Konzentrationen in der Zerebrospinalflüssigkeit finden sich bei aktiver Erkrankung, insbesondere zum Zeitpunkt des Schubes (24, 26). Erste Hinweise zur Wirksamkeit einer Blockade des IL-6R bei Patienten mit NMOSD wurden bereits erbracht (27).

Wirkweise Satralizumab

Satralizumab ist das erste zur Therapie der AQP4-AK-positiven NMOSD zugelassene Arzneimittel, welches spezifisch für diese Erkrankung entwickelt wurde. Es bindet und internalisiert sowohl den membranständigen als auch den löslichen IL-6R und inhibiert damit den IL-6-Signalweg.

Satralizumab zeichnet sich durch die nachfolgenden Eigenschaften aus:

- Eine hohe Antigen-Affinität mit effektiver IL-6R-Neutralisierung.
- Lange terminale Halbwertszeit von ungefähr 30 Tagen (Bereich: 22 – 37 Tage (1)). Entscheidend dafür ist die innovative Antikörper-Recycling-Technologie, die auf der pH-abhängigen Bindungsaffinität von Satralizumab beruht und in Abbildung 2-1 schematisch dargestellt ist (28). Der mAK wurde so entwickelt, dass er nach Antigenbindung und Internalisierung des Satralizumab-/IL-6R-Komplexes im sauren Milieu der Endosomen (pH 5,5 – 6,0) vom IL-6R dissoziiert, ohne dass seine Bindungsaffinität beim neutralen pH-Wert des Plasmas beeinträchtigt wird (29). Die Dissoziation resultiert in der Degradierung des IL-6R, wohingegen der freie mAK wieder in das Plasma entlassen wird, wo er weitere IL-6R-Moleküle binden und neutralisieren kann (28). Die Antikörper-Recycling-Technologie verlängert die Plasmazirkulation des mAK (30). Daher wird Satralizumab in der Erhaltungsphase der Behandlung nur alle vier Wochen verabreicht (1).

Zusammenfassend inhibiert Satralizumab bei NMOSD-Patienten spezifisch und effektiv die IL-6-Signalkaskade, was sich in einem signifikant reduzierten Schubrisiko manifestiert und mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil einhergeht (31, 32).

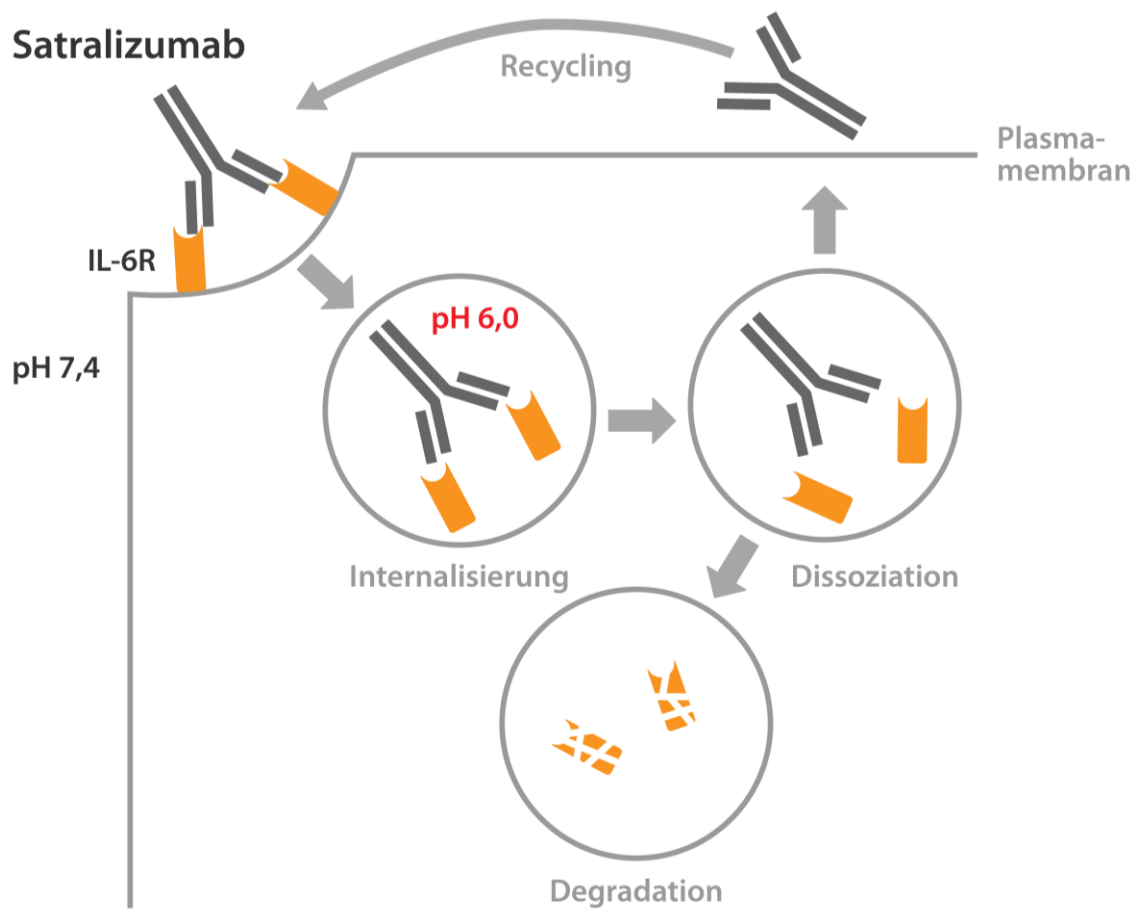


Abbildung 2-1: Schematische Darstellung der Antikörper-Recycling-Technologie bei Satralizumab (eigene Darstellung). IL-6R: Interleukin-6-Rezeptor

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 Dossiers 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
Enspr yng [®] wird als Monotherapie oder in Kombination mit einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung von Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren angewendet, die anti-Aquaporin-4-IgG-seropositiv sind	ja	24.06.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die in Tabelle 2-3 dargestellten Informationen wurden der Fachinformation von Satralizumab entnommen (1).

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 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.

Der Wirkmechanismus von Satralizumab wurde auf Basis der Fachinformation sowie Sekundärliteratur dargestellt (siehe Referenzliste). Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Literatursuche in PubMed identifiziert.

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. Roche. Fachinformation Enspryng®: Stand: Juni 2021.
2. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol*; 40(7):1830–5, 2010. doi: 10.1002/eji.201040391.
3. Lai Y, Dong C. Therapeutic antibodies that target inflammatory cytokines in autoimmune diseases. *International Immunology*; 28(4):181–8, 2015. doi: 10.1093/intimm/dxv063.
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet*; 364(9451):2106–12, 2004. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17551-X.
5. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*; 202(4):473–7, 2005. doi: 10.1084/jem.20050304.
6. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Continuum (Minneapolis)*; 16(5 Multiple Sclerosis):105–21, 2010.

7. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 108(9):3701–6, 2011. doi: 10.1073/pnas.1017385108.
8. Chihara N, Aranami T, Oki S, Matsuoka T, Nakamura M, Kishida H et al. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS ONE*; 8(12):e83036, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0083036.
9. Lin J, Li X, Xia J. Th17 cells in neuromyelitis optica spectrum disorder: a review. *Int J Neurosci*; 126(12):1051–60, 2016. doi: 10.3109/00207454.2016.1163550.
10. Wang HH, Dai YQ, Qiu W, Lu ZQ, Peng FH, Wang YG et al. Interleukin-17-secreting T cells in neuromyelitis optica and multiple sclerosis during relapse. *J Clin Neurosci*; 18(10):1313–7, 2011. doi: 10.1016/j.jocn.2011.01.031.
11. Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, Bruck W, Gleich G, Ransohoff RM et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*; 125(Pt 7):1450–61, 2002.
12. Saadoun S, Waters P, MacDonald C, Bell BA, Vincent A, Verkman AS et al. Neutrophil protease inhibition reduces neuromyelitis optica-immunoglobulin G-induced damage in mouse brain. *Ann Neurol*; 71(3):323–33, 2012. doi: 10.1002/ana.22686.
13. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest*; 123(5):2306–16, 2013. doi: 10.1172/JCI67554.
14. Jasiak-Zatonska M, Kalinowska-Lyszczarz A, Michalak S, Kozubski W. The Immunology of Neuromyelitis Optica—Current Knowledge, Clinical Implications, Controversies and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*; 17(3):273, 2016. doi: 10.3390/ijms17030273.
15. Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*; 6(9):805–15, 2007. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70216-8.
16. Long Y, Liang J, Wu L, Lin S, Gao C, Chen X et al. Different Phenotypes at Onset in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patients with Aquaporin-4 Autoimmunity. *Front Neurol*; 8:62, 2017. doi: 10.3389/fneur.2017.00062.
17. Hinson SR, Romero MF, Popescu BFG, Lucchinetti CF, Fryer JP, Wolburg H et al. Molecular outcomes of neuromyelitis optica (NMO)-IgG binding to aquaporin-4 in astrocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*; 109(4):1245–50, 2012. doi: 10.1073/pnas.1109980108.
18. Vallejo R, Tilley DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract*; 10(3):167–84, 2010. doi: 10.1111/j.1533-2500.2010.00367.x.
19. Arruda JL, Sweitzer S, Rutkowski MD, DeLeo JA. Intrathecal anti-IL-6 antibody and IgG attenuates peripheral nerve injury-induced mechanical allodynia in the rat: possible immune modulation in neuropathic pain

- August 2000. *Brain Research*; 879(1-2):216–25, 2000. doi: 10.1016/S0006-8993(00)02807-9.
20. Uzawa A, Mori M, Ito M, Uchida T, Hayakawa S, Masuda S et al. Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J Neurol*; 256(12):2082–4, 2009. doi: 10.1007/s00415-009-5274-4.
 21. Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler*; 16(12):1443–52, 2010. doi: 10.1177/1352458510379247.
 22. Melamed E, Levy M, Waters PJ, Sato DK, Bennett JL, John GR et al. Update on biomarkers in neuromyelitis optica. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*; 2(4):e134, 2015. doi: 10.1212/NXI.0000000000000134.
 23. Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Qiu W, Wu A et al. Notable increased cerebrospinal fluid levels of soluble interleukin-6 receptors in neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation*; 19(5):304–8, 2012. doi: 10.1159/000339302.
 24. Barros PO, Cassano T, Hygino J, Ferreira TB, Centurião N, Kasahara TM et al. Prediction of disease severity in neuromyelitis optica by the levels of interleukin (IL)-6 produced during remission phase. *Clin Exp Immunol*; 183(3):480–9, 2016. doi: 10.1111/cei.12733.
 25. Uzawa A, Mori M, Sato Y, Masuda S, Kuwabara S. CSF interleukin-6 level predicts recovery from neuromyelitis optica relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 83(3):339–40, 2012. doi: 10.1136/jnnp.2011.241760.
 26. Matsushita T., Tateishi T., Isobe N., Yonekawa T., Yamasaki R., Matsuse D. et al. Characteristic Cerebrospinal Fluid Cytokine/Chemokine Profiles in Neuromyelitis Optica, Relapsing Remitting or Primary Progressive Multiple Sclerosis. *PLoS ONE*; 8(4), 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0061835.
 27. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, Kusinoki S, Okamoto T, Murata M et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica: A pilot study. *Neurology*; 82(15):1302–6, 2014.
 28. Igawa T, Ishii S, Tachibana T, Maeda A, Higuchi Y, Shimaoka S et al. Antibody recycling by engineered pH-dependent antigen binding improves the duration of antigen neutralization. *Nat Biotechnol*; 28(11):1203–7, 2010. doi: 10.1038/nbt.1691.
 29. Maxfield FR, McGraw TE. Endocytic recycling. *Nat Rev Mol Cell Biol*; 5(2):121–32, 2004. doi: 10.1038/nrm1315.
 30. Paul F, Murphy O, Pardo S, Levy M. Investigational drugs in development to prevent neuromyelitis optica relapses. *Expert Opin Investig Drugs*; 27(3):265–71, 2018. doi: 10.1080/13543784.2018.1443077.
 31. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, Palace J, Greenberg B, Zakrzewska-Pniewska B et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*; 381(22):2114–24, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1901747.
 32. Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, Szczechowski L, Fox E, Shkrobot S et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum

disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Neurology*; 19(5):402–12, 2020.