

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Sarilumab (Kevzara®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 03.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
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	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

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

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: IL-6-Signalweg	7
Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Sarilumab	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CRP	C-reaktives Protein
DMARD	Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum (Disease-Modifying Antirheumatic Drug)
ESR	Erythrozyten-Sedimentationsrate
gp130	Glykoprotein 130
IgG1	Immunglobulin G1
IL-6	Interleukin-6
IL-6R	Interleukin-6-Rezeptor
IL-6R α	Interleukin-6-Rezeptor (α -Untereinheit)
JAK	Januskinase
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
mIL-6R	Membrangebundener Interleukin-6-Rezeptor
MTX	Methotrexat
P	Phosphorylierung
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
pJIA	Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis
PKB	Proteinkinase B
PMR	Polymyalgia rheumatica
PZN	Pharmazentralnummer
RA	Rheumatoide Arthritis
sIL-6R	Löslicher Interleukin-6-Rezeptor
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
TYK2	Tyrosinkinase 2

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf die geschlechtsspezifische Darstellung verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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 0 (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:	Sarilumab
Handelsname:	Kevzara[®]
ATC-Code:	L04AC14

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12727256	EU/1/17/1196/005	150 mg	2 Fertigs pens
12727262	EU/1/17/1196/006	150 mg	6 Fertigs pens
12727227	EU/1/17/1196/001	150 mg	2 Fertigspritzen
12727233	EU/1/17/1196/002	150 mg	6 Fertigspritzen
12727204	EU/1/17/1196/007	200 mg	2 Fertigs pens
12727210	EU/1/17/1196/008	200 mg	6 Fertigs pens
12727173	EU/1/17/1196/003	200 mg	2 Fertigspritzen
12727196	EU/1/17/1196/004	200 mg	6 Fertigspritzen
Derzeit nicht verfügbar [†]	EU/1/17/1196/013	175 mg/ml	2 Durchstechflaschen ^{††}

[†] Da sich Sarilumab in der Wirkstärke 175 mg/ml Injektionslösung als Durchstechflasche in Deutschland noch nicht im Vertrieb befindet, ist das Produkt nicht in der Lauer-Taxe gelistet und es liegt zum aktuellen Zeitpunkt keine PZN vor.

^{††} Die Darreichungsform als Durchstechflasche ist nur für das Anwendungsgebiet der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) zugelassen.

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.

Sarilumab (Kevzara[®]) ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 (IgG1), der mit hoher Affinität an die α -Untereinheit sowohl löslicher als auch membrangebundener Interleukin-6-Rezeptoren (IL-6R α) bindet. Dadurch wird die Bindung von Interleukin-6 (IL-6) an seinen Rezeptor blockiert und die nachfolgende, über das Glykoprotein 130 (gp130) intrazellulär ausgelöste, Signalkaskade gehemmt (Sanofi 2024).

IL-6 ist ein pleiotropes, proinflammatorisches Zytokin, das von einer Vielzahl verschiedener Zelltypen, wie T- und B-Zellen, Monozyten und Fibroblasten produziert wird. Unter physiologischen Bedingungen spielt IL-6 eine grundlegende Rolle bei der Immunreaktion, Hämatopoese und Knochenhomöostase. Eine Dysregulation von IL-6 fördert jedoch die Entstehung entzündlicher und immunvermittelter Krankheiten (Hirano 1988; Katsume 2002).

Als aktivierender Ligand kann IL-6 an zwei Formen des Interleukin-6-Rezeptores (IL-6R) binden, wodurch sich zwei Varianten der Signalweiterleitung unterscheiden lassen. Bei der klassischen Signalübertragung, dem sogenannten cis-signaling (classic signaling), bindet IL-6 an den membrangebundenen IL-6R (mIL-6R), welcher ausschließlich auf Hepatozyten sowie Makrophagen, Neutrophilen und einigen T-Zell-Typen exprimiert wird (Dayer 2010; Scheller 2011). Im Gegensatz dazu bindet IL-6 beim sogenannten trans-signaling an die lösliche Form des IL-6R (sIL-6R), die entweder durch alternatives Spleißen oder begrenzte proteolytische

Verarbeitung entsteht (Calabrese 2014; Rose-John 2006). In beiden Fällen bindet der gebildete IL-6/IL-6R-Komplex an gp130 und induziert dessen Dimerisierung. Da gp130 ubiquitär exprimiert wird, hat IL-6 die Fähigkeit, auf alle Zellen zu wirken. Infolge der Homodimerisierung von gp130 werden die rezeptor-assoziierten Januskinasen 1 und 2 (JAK1 bzw. JAK2) und Tyrosinkinase 2 (TYK2) aktiviert (siehe Abbildung 2-1) (Scheller 2011; Wolf 2014). Nachfolgend kommt es zur Aktivierung der Transkriptionsfaktoren (Signal Transducers and Activators of Transcription, STAT) STAT1 und STAT3 sowie zur Aktivierung der Signalwege von Mitogen-activated protein kinase (MAPK) und Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) / Proteinkinase B (PKB) (Mihara 2012). Schließlich wird zelltypabhängig die Expression von verschiedenen Genen aktiviert, die die Differenzierung, Proliferation und Aktivierung der Zellen regulieren (Mihara 2012).

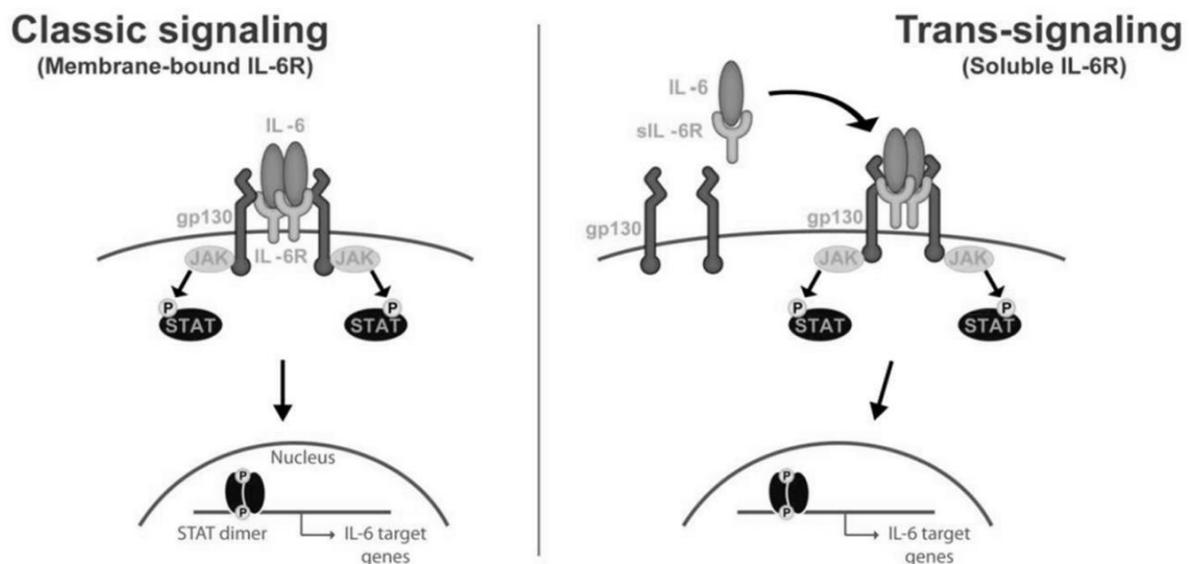


Abbildung 2-1: IL-6-Signalweg

Abkürzungen: gp130: Glykoprotein 130; IL-6: Interleukin-6; JAK: Januskinase; IL-6R: Membranständiger Interleukin-6-Rezeptor; sIL-6R: Löslicher Interleukin-6-Rezeptor; P: Phosphorylierung; STAT: Signal Transducers and Activators of Transcription.

Quelle: Modifiziert nach Dayer 2010

Die durch IL-6 ausgelöste JAK/STAT-Signalkaskade ist einer der zentralen Mechanismen bei der Übertragung extrazellulärer Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren in das Zellinnere und damit ein Regulator der Expression von IL-6-Zielgenen, welche maßgeblich für Entzündungsreaktionen und die Immunantwort verantwortlich sind (Aliyu 2022; Mihara 2012). Somit stellt die gezielte Beeinflussung des IL-6-Signalwegs einen therapeutischen Ansatz für die Behandlung verschiedener immunologischer Erkrankungen wie der Polymyalgia rheumatica (PMR) dar.

Die PMR ist eine entzündlich-rheumatische immunvermittelte Erkrankung, bei der Patienten wie bei anderen rheumatischen Erkrankungen eine erhöhte Konzentration von IL-6 im Serum (Cutolo 2006) aufweisen. Die IL-6-Konzentration korreliert dabei signifikant mit den beiden

Entzündungsmarkern Erythrozyten-Sedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP) sowie der Krankheitsaktivität (Carvajal Alegria 2020; van der Geest 2015). In einer Studie wurde gezeigt, dass eine genetisch bedingte IL-6-Rezeptorhemmung mit einem geringeren PMR-Risiko verbunden ist (Zhao 2022).

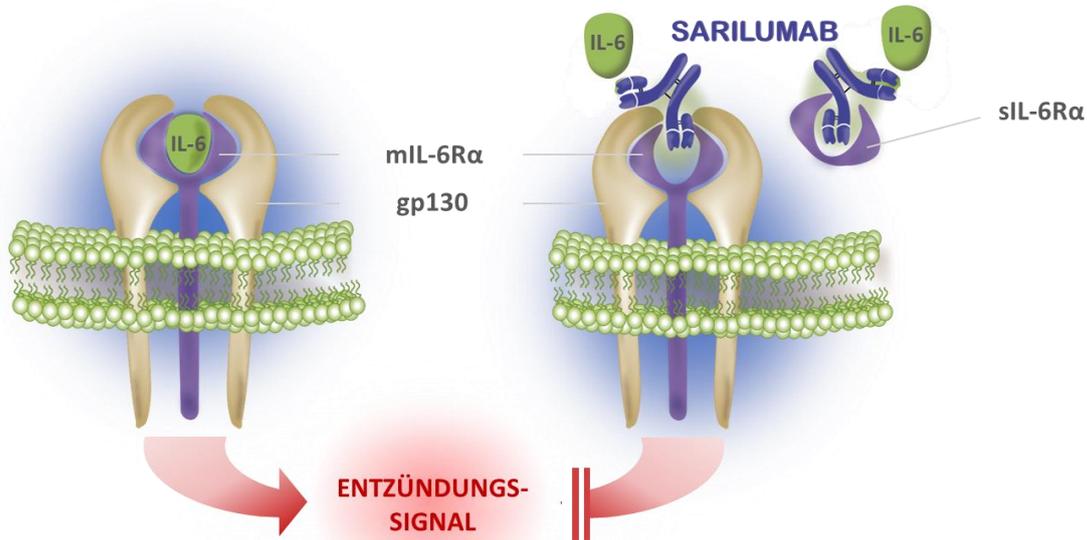


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Sarilumab

Abkürzungen: gp130: Glykoprotein 130; IL-6: Interleukin-6; mIL-6Rα: Membranständiger Interleukin-6-Rezeptor (α-Untereinheit); sIL-6Rα: Löslicher Interleukin-6-Rezeptor (α-Untereinheit).

Quelle: Modifiziert nach Astrakhantseva 2014

Sarilumab bindet sowohl an sIL-6R als auch an mIL-6R und inhibiert damit die sIL-6R- bzw. mIL-6R-vermittelte Signaltransduktion (siehe Abbildung 2-2) (Astrakhantseva 2014; Dayer 2010). Aufgrund der spezifischen Hemmung der IL-6-vermittelten proinflammatorischen Signale besitzt Sarilumab eine entzündungshemmende Wirkung, die eine bedeutende Verbesserung der Symptomatik entzündlicher Erkrankungen wie der PMR bewirken kann.

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].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Kevzara [®] ist indiziert zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) bei erwachsenen Patienten, die auf Corticosteroide unzureichend angesprochen haben oder bei denen ein Rezidiv während des Ausschleichens der Corticosteroide auftritt.	nein	25.11.2024	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. PMR: Polymyalgia rheumatica.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Kevzara[®] entnommen (Sanofi 2024).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kevzara® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Kevzara® kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitt 5.1).	23.06.2017
Kevzara® ist indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positive oder -negative Polyarthritis und ausgedehnte Oligoarthritis) bei Patienten ab 2 Jahren, die auf eine vorangegangene Therapie mit konventionellen synthetischen DMARDs (csDMARDs) nur unzureichend angesprochen haben. Kevzara kann als Monotherapie oder in Kombination mit MTX angewendet werden.	13.01.2025
csDMARD: Konventionelles synthetisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; DMARD: Krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; MTX: Methotrexat; pJIA: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis; RA: Rheumatoide Arthritis.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben in Tabelle 2-4 wurden der Fachinformation von Kevzara® entnommen (Sanofi 2024).

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.

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von Sarilumab (Kevzara®) herangezogen. Diese Quelle wurde auch für die Beschreibung des Wirkmechanismus von Sarilumab verwendet, hier wurden jedoch ergänzend verschiedene Fachartikel hinzugezogen.

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. Aliyu M., Zohora F. T., Anka A. U. et al. 2022. *Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach*. International immunopharmacology 111, S. 109130.
2. Astrakhantseva I. V., Efimov G. A., Drutskaya M. S. et al. 2014. *Modern anti-cytokine therapy of autoimmune diseases*. Biochemistry. Biokhimiia 79 (12), S. 1308–1321.
3. Calabrese L. H. und Rose-John S. 2014. *IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease*. Nature reviews. Rheumatology 10 (12), S. 720–727.
4. Carvajal Alegria G., Boukhilal S., Cornec D. et al. 2020. *The pathophysiology of polymyalgia rheumatica, small pieces of a big puzzle*. Autoimmunity reviews 19 (11), S. 102670.
5. Cutolo M., Montecucco C. M., Cavagna L. et al. 2006. *Serum cytokines and steroidal hormones in polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis*. Annals of the rheumatic diseases 65 (11), S. 1438–1443.
6. Dayer J.-M. und Choy E. 2010. *Therapeutic targets in rheumatoid arthritis: the interleukin-6 receptor*. Rheumatology (Oxford, England) 49 (1), S. 15–24.
7. Hirano T., Matsuda T., Turner M. et al. 1988. *Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis*. European journal of immunology 18 (11), S. 1797–1801.
8. Katsume A., Saito H., Yamada Y. et al. 2002. *Anti-interleukin 6 (IL-6) receptor antibody suppresses Castleman's disease like symptoms emerged in IL-6 transgenic mice*. Cytokine 20 (6), S. 304–311.
9. Mihara M., Hashizume M., Yoshida H. et al. 2012. *IL-6/IL-6 receptor system and its role in physiological and pathological conditions*. Clinical science (London, England : 1979) 122 (4), S. 143–159.
10. Rose-John S., Scheller J., Elson G. et al. 2006. *Interleukin-6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer*. Journal of leukocyte biology 80 (2), S. 227–236.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Fachinformation Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze / Kevzara® 150 mg/200 mg Injektionslösung im Fertigpen: Stand November 2024*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.01.2025.
12. Scheller J., Chalaris A., Schmidt-Arras D. et al. 2011. *The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6*. Biochimica et biophysica acta 1813 (5), S. 878–888.

13. van der Geest K. S. M., Abdulahad W. H., Rutgers A. et al. 2015. *Serum markers associated with disease activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica*. *Rheumatology* (Oxford, England) 54 (8), S. 1397–1402.
14. Wolf J., Rose-John S. und Garbers C. 2014. *Interleukin-6 and its receptors: a highly regulated and dynamic system*. *Cytokine* 70 (1), S. 11–20.
15. Zhao S. S. und Gill D. 2022. *Genetically proxied IL-6 receptor inhibition and risk of polymyalgia rheumatica*. *Annals of the rheumatic diseases* Vol 81 No 10, S. 1480–1482.