



## **Europäische Kommission erteilt UPLIZNA® (Inebilizumab) die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)**

*-- NMOSD ist eine schwerwiegende Autoimmunerkrankung, die in schweren, wiederkehrenden Schüben das zentrale Nervensystem angreift und zu Erblindung, Lähmungen und zum Tod führen kann --*

*-- UPLIZNA® ist als Monotherapie für die Behandlung Erwachsener mit NMOSD indiziert, deren Serum Antikörper gegen das Protein Aquaporin-4 (AQP4-IgG) aufweist. Das sind 80 % der NMOSD-Patienten --*

*-- Die Europäische Kommission stützt sich bei der Zulassung auf die Ergebnisse der größten jemals durchgeführten Zulassungsstudie bei NMOSD: „N-MOMentum“. Diese hatte gezeigt, dass bei 87,6 % der AQP4-IgG+-NMOSD-Patienten, die UPLIZNA® erhielten, Krankheitsschübe über einen Zeitraum von 28 Wochen ausblieben. Bei der überwiegenden Mehrheit der Betroffenen hielt dieser Effekt über mindestens vier Jahre an --*

*-- UPLIZNA® ist die erste und einzige zielgerichtete CD19+-B-Zell depletierende Monotherapie in der EU, die nachweislich Schübe bei erwachsenen AQP4-IgG+ NMOSD-Patienten reduziert --*

DUBLIN – 2. Mai 2022 – Horizon Therapeutics plc (Nasdaq: HZNP) gab heute bekannt, dass die Europäische Kommission die Zulassung für UPLIZNA® (Inebilizumab) als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) erteilt hat, in deren Serum Immunglobulin-G-Antikörper gegen das Wasserkanalprotein Aquaporin-4 nachweisbar sind (AQP4-IgG+). Damit folgte die Europäische Kommission der positiven Stellungnahme des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur EMA vom 11. November 2021.

„NMOSD ist eine schwerwiegende Erkrankung mit unvorhersehbaren Krankheitsschüben, die zur zunehmenden und oft irreversiblen Schädigung sowie dem potenziellen Verlust des Sehvermögens und der motorischen Funktionen führen, was für die Betroffenen eine tiefe Verunsicherung bedeutet“, sagte Vikram Karnani, Executive Vice President und President International von Horizon. „Die heutige Zulassung von UPLIZNA ist für die Betroffenen in Europa und für Horizon ein wichtiger Meilenstein, denn Menschen mit NMOSD steht damit eine neue, zielgerichtete Behandlungsoption zur Verfügung. Wir setzen nun unsere globale Expansion fort und konzentrieren uns dabei weiterhin darauf, wegweisende Medikamente für Menschen mit komplexen Krankheitsbildern zu entwickeln – und ihnen dadurch neue Hoffnung zu schenken. So können wir mit unseren Niederlassungen und Produktionsstätten auf vier Kontinenten eine Relevanz erzielen, die über unsere Medikamente hinausgeht.“

Menschen mit NMOSD leben mit dem Risiko unvorhersehbarer Krankheitsschübe. 90 % erleiden innerhalb von fünf Jahren nach dem ersten Schub einen weiteren Schub.<sup>1</sup> Schon ein einziger NMOSD-Schub kann zu erheblichen, bleibenden Schäden führen und jeder nachfolgende Schub vergrößert den Schaden, der durch den vorherigen Schub verursacht wurde.<sup>2</sup> Ursache dieser Schäden ist, dass CD19+-exprimierende B-Zell-Lymphozyten (Plasmablasten und einige Plasmazellen) AQP4-IgG frei setzen und so eine eskalierende Autoimmunreaktion auslösen. Die Depletion der CD19+ B-Zellen hat sich als wirksame Strategie erwiesen, um die Entzündungsreaktion, die Entstehung von Läsionen und den Verlust von Astrozyten aufzuhalten. Als zielgerichteter Antikörper gegen CD19+-B-Zellen bietet UPLIZNA einen einzigartigen Wirkmechanismus. Er wurde speziell entwickelt, um eine umfassende, tiefgreifende und dauerhafte Depletion von B-Zellen zu bewirken und somit Krankheitsschübe zu verhindern. Die anhaltende B-Zell-



Depletion und die Verhinderung von Schüben sind entscheidend für eine erfolgreiche Behandlung und die Verhinderung einer fortschreitenden Behinderung bei NMOSD.<sup>3,4,5</sup>

In der klinischen Zulassungsstudie N-MOmentum ([2014-000253-36](#)), der bisher größten NMOSD-Studie, konnte UPLIZNA® nach den ersten Initialdosen mit nur zwei Infusionen pro Jahr das Risiko, einen NMOSD-Schub zu erleiden, signifikant verringern. Darüber hinaus blieben 89 % der Patienten in der AQP4-IgG+-Gruppe innerhalb ihres Beobachtungszeitraums schubfrei. Bei mehr als 83 % hielt dieser Effekt sogar vier Jahre und länger an.<sup>3,4</sup>

„Unser Verständnis für die Pathogenese der NMOSD und die Entdeckung neuer, wirksamer Behandlungsansätze wie UPLIZNA hat große Fortschritte gemacht. Für Menschen in Europa, die mit den verheerenden Auswirkungen dieser Krankheit leben, kann das eine entscheidende Wende bedeuten“, sagte Prof. Dr. Friedemann Paul vom NeuroCure Clinical Research Center an der Charité-Universitätsmedizin in Berlin. „Schon ein einziger Schub kann lebensverändernde Auswirkungen, Schmerzen und Beeinträchtigungen bis hin zum möglichen Verlust des Sehvermögens verursachen. Es ist von größter Bedeutung, dass wir in der Lage sind, diese Krankheit frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, um die Betroffenen vor fortschreitenden Schäden und einer dauerhaften Behinderung zu bewahren.“

Weltweit liegt die Prävalenz von NMOSD bei etwa 0,5-4/100.000 Menschen,<sup>6,7</sup> wobei Frauen neunmal häufiger betroffen sind als Männer.<sup>8</sup> Die Auswirkungen dieser Krankheit gehen über rein medizinische Aspekte hinaus; auch die Lebensqualität der Betroffenen ist in körperlicher, funktioneller und psychologischer Hinsicht beeinträchtigt.<sup>9,10</sup> In Europa leben schätzungsweise mindestens 7.300 Menschen mit NMOSD,<sup>11</sup> von denen etwa 80 % den Antikörper AQP4-IgG aufweisen.<sup>12</sup> Jedes Jahr werden europaweit etwa 370 Patienten neu diagnostiziert.<sup>11</sup>

Die EU-Zulassung von UPLIZNA® führt zur Erteilung einer für alle EU-Mitgliedstaaten sowie für Island, Liechtenstein und Norwegen gültigen zentralisierten Marktzulassung. Horizon arbeitet eng mit den lokalen Behörden der jeweiligen Länder zusammen, um den infragekommenden Patienten so schnell wie möglich Zugang zu UPLIZNA® zu ermöglichen. Deutschland wird das erste Land sein, in dem Horizon entsprechende kommerzielle Aktivitäten aufnimmt.

UPLIZNA® wurde im Juni 2020 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und im März 2021 vom japanischen Ministerium für Gesundheit, Arbeit und Soziales als zielgerichteter CD19-B-Zellen depletierender Antikörper für erwachsene Patienten mit AQP4-IgG+ NMOSD zugelassen, um das Risiko für Krankheitsschübe zu verringern.

Die Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation hält die Rechte zur Entwicklung und Vermarktung von UPLIZNA® in Japan, Thailand, Südkorea, Indonesien, Vietnam, Malasia, den Philippinen, Singapur und Taiwan. Hansoh Pharmaceutical Group Company Limited, ein weiterer strategischer Partner von Horizon, hat ebenfalls kürzlich die Herstellungs- und Vermarktungsgenehmigung für UPLIZNA® von der National Medical Products Administration der Volksrepublik China erhalten.

### Über die Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD)

NMOSD ist ein Sammelbegriff für die Neuromyelitis optica (NMO) und verwandte Syndrome. NMOSD ist eine seltene, schwere, rezidivierende, neuroinflammatorische Autoimmunerkrankung, die den Sehnerv, das Rückenmark, das Gehirn und den Hirnstamm angreift.<sup>13,14</sup> Etwa 80 % aller Patienten mit NMOSD werden positiv auf Antikörper gegen AQP4 getestet.<sup>12</sup> AQP4-IgG bindet vor allem an Astrozyten im Zentralen Nervensystem und löst eine eskalierende Immunreaktion aus, die zur Bildung von Läsionen und zum Absterben von Astrozyten führt.<sup>15</sup> Klinisch äußert sich diese Schädigung als NMOSD-Schub, der den Sehnerv, das Rückenmark und das Gehirn betreffen kann.<sup>15,16</sup> Sehstörungen, Lähmungen, Gefühlsstörungen, Blasen- und Darmfunktionsstörungen, Nervenschmerzen und Atemstillstand können Symptome der Krankheit sein.<sup>10</sup> Jeder weitere NMOSD-Schub kann kumulativ zu zusätzlichen Schäden und Behinderungen führen.<sup>17,18</sup> NMOSD betreffen wesentlich häufiger Frauen als Männer und können bei Menschen afrikanischer und asiatischer Abstammung verbreiteter sein.<sup>8,19</sup>

Anti-AQP4-Autoantikörper werden von Plasmablasten und einigen Plasmazellen gebildet. Diese B-Zell-Populationen sind von zentraler Bedeutung für die Pathogenese der NMOSD, ein großer Teil von ihnen exprimiert CD19. Es ist anzunehmen, dass die Depletion dieser CD19+ B-Zellen einen wichtigen Faktor für die Entstehung von Entzündungen, Läsionen und Astrozytenschäden ausschaltet.

### Über die klinische Studie N-MOMentum

N-MOMentum war eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-2/3-Studie, die in 25 Ländern durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 230 Teilnehmer eingeschlossen: 213 waren AQP4-IgG-seropositiv und 17 waren AQP4-IgG-seronegativ. Die Teilnehmer in einem Verhältnis von 3 (Verum) zu 1 (Placebo) randomisiert. Die Studie bestand aus einem 28-wöchigen randomisiert-kontrollierten Zeitraum (RCP), gefolgt von einer optionalen offenen Erweiterungsphase (OLP) von mindestens zwei Jahren. Letztere dauerte etwa vier Jahre und lieferte Langzeitdaten für eine Untergruppe von 75 AQP4-IgG-seropositiven Patienten.<sup>3,4</sup>

Der primäre Endpunkt der Studie war:

- **Zeit bis zum Auftreten eines erneuten NMOSD-Schubs nach 197 Tagen oder früher**

Die wichtigsten sekundären Endpunkte der Studie waren:

- **Prozentsatz der Patienten mit einer Verschlechterung auf der Schweregradskala (EDSS) vom Ausgangswert bis zur letzten Kontrolle innerhalb der RCP:** Der EDSS und der dazugehörige Funktionsscore (FS) bieten ein System zur Quantifizierung von Beeinträchtigungen und zur Beobachtung von Veränderungen des Beeinträchtigungsgrades im Laufe der Zeit.
- **Veränderung des LCVAB-Wertes (Low-Contrast Visual Acuity Binocular) vom Ausgangswert bis zum letzten Besuch des RCP:** Der Test zur Bestimmung der Sehschärfe bei geringem Kontrast dient dazu, die Anzahl der Buchstaben zu ermitteln, die auf einer standardisierten, kontrastarmen Landolt C-Bruchringtafel in drei Metern Entfernung gelesen werden können. Der binokulare Score ist die Anzahl der Buchstaben, die auf einer Sehtafel mit beiden Augen gleichzeitig richtig gelesen werden.
- **Anzahl der aktiven Magnetresonanztomographie-Läsionen während des RCP:** Die Anzahl der neuen Läsionen wurde mittels MRT des Gehirns, des Sehnervs und des Rückenmarks ermittelt.
- **Anzahl der NMOSD-bedingten stationären Krankenhausaufenthalte während des RCP:** Studienteilnehmer mit NMOSD haben immer wiederkehrende Schübe, die schwerwiegend



sein und zu Erblindung, Lähmungen und sogar zum Tod führen können, so dass solche Schübe häufig zu stationären Krankenhausaufenthalten führen (definiert als Krankenhausaufenthalt, der über Mitternacht des ersten Aufnahmetages hinausgeht).

In der N-MOMentum-Studie wies UPLIZNA® ein günstiges Sicherheitsprofil auf. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (bei mindestens 10 % der mit UPLIZNA® behandelten Patienten und häufiger als bei Placebo) waren Harnwegsinfektionen und Gelenkschmerzen. Das vollständige Sicherheitsprofil ist in der Zusammenfassung der Produktmerkmale (SmPC) zu finden.

Während der Studie wurde die Anzahl der B-Zellen mittels hochauflösender Durchflusszytometrie bestimmt (erfasst als Zellen/ $\mu$ l). Die Krankheitsaktivität wurde anhand der annualisierten Schubraten (AAR) und der Anzahl neuer oder sich ausdehnender T2-Läsionen in Gehirn oder Wirbelsäule gemessen.

Aufgrund der nachgewiesenen überlegenen Wirksamkeit in der UPLIZNA-Behandlungsgruppe im Vergleich zu Placebo wurde die N-MOMentum-Studie auf Empfehlung des unabhängigen Datenkontrollausschusses vorzeitig beendet.

### **Über Horizon**

Horizon konzentriert sich auf die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von Arzneimitteln, die auf die essenziellen Bedürfnisse von Menschen mit seltenen, autoimmunen und schweren entzündlichen Erkrankungen ausgerichtet sind. Wir glauben, dass Wissenschaft und Mitgefühl zusammenwirken müssen, um das Leben von Patienten wirklich zu verändern. Weitere Informationen darüber, welche Anstrengungen wir in diesem Sinn unternehmen, finden Sie unter [www.horizontherapeutics.com](http://www.horizontherapeutics.com). Folgen Sie uns auch gern auf [Twitter](#), [LinkedIn](#), [Instagram](#) und [Facebook](#).

### **Zukunftsgerichtete Aussagen**

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Aussagen bezüglich einer Verfügbarkeit von Inebilizumab in den Zulassungsländern. Diese zukunftsgerichteten Aussagen basieren auf den Erwartungen und Annahmen des Managements zum Zeitpunkt dieser Pressemitteilung. Die tatsächlichen Ergebnisse können aufgrund verschiedener Faktoren von jenen in diesen zukunftsgerichteten Aussagen abweichen. Zu diesen Faktoren zählen der tatsächliche Zeitpunkt und der Prozess der Überprüfung von Anträgen von Horizon auf eine Erstattung von Inebilizumab und die Risiken, die von Zeit zu Zeit unter dem Titel „Risikofaktoren“ und an anderer Stelle in den Anträgen und Berichten von Horizon aufgeführt werden. Horizon übernimmt keine Verpflichtung, zukunftsgerichtete Aussagen in dieser Pressemitteilung aufgrund neuer Informationen zu aktualisieren.

**Quellen:**

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53(5):1107-1114. doi:10.1212/wnl.53.5.1107.
2. Jiwon O and Levy M. Neuromyelitis optica: An Antibody-Mediated Disorder of the Central Nervous System. *Neurology Research International*. 2012;2012:460825.
3. Rensel M, Zabeti A, Mealy M et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for  $\geq 4$  years in the N-MOMentum trial. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021:135245852110472.
4. Cree BA, Bennett JL et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-Momentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *The Lancet*. 2019;394:1352-63.
5. Contetti EC, Correale J. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Journal of Neuroinflammation*. 2021;18:208.
6. Etemadifar M, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the world: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Int*. 2015;2015:174720.
7. Mori M, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2018;89:555-556.
8. Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: effect of gender. *J. Neurol Sci*. 2009;286(1-2):18-23
9. Kazuo Fujihara, et al, Patient-reported burden of symptoms in neuromyelitis optica: A secondary analysis on pain and quality of life, *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 428, 2021, 117546, ISSN 0022-510X, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117546>
10. Beekman J, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;6(4):e580. Published 2019 Jun 20. doi:10.1212/NXI.0000000000000580
11. Data on file. Horizon, June 2021.
12. Illés Z. Treatment and new evidences in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ideggyogy Sz*. 2021;74(9-10):309-321.
13. Ajmera MR, Boscoe A, Mauskopf J, Candrilli SD, Levy M. Evaluation of comorbidities and health care resource use among patients with highly active neuromyelitis optica. *J Neurol Sci*. 2018; 384:96-103.
14. What is NMO? GuthyJacksonFoundation.org. [www.guthyjacksonfoundation.org/neuromyelitis-optica-nmo/](http://www.guthyjacksonfoundation.org/neuromyelitis-optica-nmo/) Accessed March 15, 2022.
15. Liu Y, et al. A tract-based diffusion study of cerebral white matter in neuromyelitis optica reveals widespread pathological alterations. *Mult Scler*. 2011;18(7):1013-1021.
16. Duan T, Smith AJ, Verkamn AS. Complement-independent bystander injury in AQP4-IgG seropositive cytotoxicity. *Acta Neuropathologica Comm*. 2019;7(112).
17. Kimbrough DJ, et al. Treatment of neuromyelitis optica: review recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(4):180-187.
18. Baranello RJ, Avasarala JR. Neuromyelitis optica spectrum disorders with and without aquaporin 4 antibody: Characterization, differential diagnosis, and recent advances. *J Neuro Ther*. 2015;1(1):9-14.
19. Flanagan EP, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol*. 2016;79(5):775-783.



**Kontakt:**

**Tina Ventura**

Senior Vice President, Chief Investor Relations Officer

[Investor-relations@horizontherapeutics.com](mailto:Investor-relations@horizontherapeutics.com)

**Erin Linnihan**

Executive Director, Investor Relations

[Investor-relations@horizontherapeutics.com](mailto:Investor-relations@horizontherapeutics.com)

**Agenturkontakt Deutschland:**

**Franziska Schmidt**

Account Manager fischerAppelt, relations GmbH

[Franziska.schmidt@fischerappelt.de](mailto:Franziska.schmidt@fischerappelt.de)