

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 25.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
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	17
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	17
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	18
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	18

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Normale („gesunde“) Erythrozyten sind durch die Komplement-inhibierenden Oberflächenproteine CD55 und CD59 vor einer Komplement-vermittelten Hämolyse geschützt.....	9
Abbildung 2-2: PNH-Erythrozyten sind durch das Fehlen Komplement-inhibierender Membranproteine charakterisiert und hierdurch anfällig für Komplement-vermittelte Zellyse	10
Abbildung 2-3: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung/Spaltung in die Produkte C5a und C5b und hierdurch die Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC).	11
Abbildung 2-4: Verbesserte Eigenschaften von Ravulizumab führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit.....	13
Abbildung 2-5: Repräsentatives Konzentrations-Zeit Profil der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie ALXN-PNH-301.	14
Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit für Ravulizumab (oben, rot) und Eculizumab (unten, blau), repräsentative Darstellung aus der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie ALXN-PNH-301.	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
aHUS	atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD55	<i>Decay Accelerating Factor (DAF)</i>
CD59	<i>Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL)</i>
CDR	<i>Complementarity-Determining Region</i>
CL	zentrale Ausscheidung, <i>central clearance</i>
Fc	<i>Fragment crystallizable</i>
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
h	Stunde
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
kg	Kilogramm
L	Liter
MAC	Membranangriffskomplex (<i>Membrane Attack Complex</i>)
PIGA	Phosphatidylinositol-Glykan Klasse-A
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
Q	periphere Ausscheidung, <i>peripheral clearance</i>
TMDD	<i>Target Mediated Drug Disposition</i>
Vc	zentrales Verteilungsvolumen, <i>central volume of distribution</i>
Vp	interkompartimentelles Verteilungsvolumen, <i>intercompartmental volume of distribution</i>

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:	Ravulizumab
Handelsname:	Ultomiris®
ATC-Code:	L04AA43

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
15246480	EU/1/19/1371/001	Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 300 mg Ravulizumab.	Packungsgröße mit einer 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.

Ravulizumab (Ultomiris®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der zur Therapie der hämatologischen Erkrankung Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) entwickelt wurde.

PNH ist eine sehr seltene und potentiell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine somatische Mutation auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen verursacht wird. Die Mutation bewirkt in den betroffenen daraus hervorgehenden Zellreihen das Fehlen eines Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Moleküls. GPI, ein Glykolipid, ist verantwortlich für die Verankerung zahlreicher Oberflächenproteine, u.a. Komplementinhibitoren, in die Zellmembran von Blutzellen und wird daher auch als GPI-Anker bezeichnet. In den von PNH betroffenen Zellen kommt es durch das Fehlen des GPI-Ankers zu einem Fehlen der Komplementinhibitoren auf der Zelloberfläche. Die Zellen sind so einem Angriff des Komplementsystems schutzlos ausgesetzt und werden durch einen Lyse-Prozess zerstört, der durch den Membranangriffskomplex (*Membrane Attack Complex*, MAC, terminales Komplement) vermittelt wird. Insbesondere Erythrozyten sind hiervon betroffen. Der Vorgang der Zerstörung von Erythrozyten wird als Hämolyse bezeichnet (1-3). Unbehandelt führt PNH bedingt durch eine chronische Hämolyse und deren Konsequenzen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (4). 20% aller PNH-Patienten versterben trotz supportiver Behandlung innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose der Erkrankung (5). Das mediane Alter bei Diagnose liegt hierbei in den frühen 30ern, jedoch tritt die Erkrankung bei Menschen jeden Alters, einschließlich bei Kindern, auf (6, 7). Mit einer Prävalenz von etwa 16 Patienten pro einer Million Einwohnern zählt PNH zu den sehr seltenen Erkrankungen (8, 9). Da die klinischen Symptome in ihrer Ausprägung und den betroffenen Organsystemen sehr unterschiedlich sein können, scheinbar in keinem Zusammenhang zueinander stehen und PNH gleichzeitig weitgehend klinisch heterogen auftritt, ist die Erkrankung vermutlich deutlich unterdiagnostiziert (9-11).

Ravulizumab wirkt als Komplementinhibitor und setzt unmittelbar an dem der PNH zugrundeliegenden Prozess, der unkontrollierten Zerstörung durch terminales Komplement, an. Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird im Folgenden zunächst die Rolle des Komplementsystems im gesunden Menschen und im nächsten Schritt der

Pathomechanismus im Anwendungsgebiet PNH beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird anschließend der Wirkmechanismus dargestellt.

Die Rolle des Komplementsystems

Das Komplementsystem stellt als Teil des angeborenen Immunsystems einen wichtigen Mechanismus zur Abwehr von pathogenen Mikroorganismen dar und setzt sich aus über 30 löslichen sowie membrangebundenen Proteinen zusammen. Für den Prozess der Komplement-vermittelten Hämolyse bilden die Komplementfaktoren C3 und C4 eine wichtige Voraussetzung. Die Komplementfaktoren C5, C6, C7, C8 sowie C9 bewirken schließlich unmittelbar die Hämolyse. Eine Übersicht über die Komplementkaskade einschließlich regulierender Mechanismen auf der Ebene der Erythrozyten ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

Die Aktivierung der Komplementkaskade erfolgt entweder durch 1. den Lektinweg, ausgelöst durch Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche von Bakterien und anderen Pathogenen, 2. den klassischen Weg, ausgelöst durch Antigen-Antikörperkomplexe, vermittelt durch Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM), oder durch 3. den alternativen Weg. Letzterer ist konstitutiv aktiviert, da der hier beteiligte Komplementfaktor C3 in einem als „*tickover*“ bezeichneten Prozess langsam spontan hydrolytisch zerfällt. Alle genannten aktivierenden Reaktionswege münden jeweils in der Bildung von Enzymkomplexen, die C3 spalten und als C3-Konvertasen bezeichnet werden. Die enzymatische Spaltung von C3 durch die C3-Konvertasen liefert die Produkte C3a und C3b. Hiervon löst das Produkt C3b in einem weiteren Zwischenschritt die Bildung einer C5-Konvertase aus, welche wie folgt zur terminalen Komplementaktivierung führt: Die entstandene C5-Konvertase spaltet C5 enzymatisch in C5a und C5b. Hiervon bildet das entstandene Produkt C5b im letzten Schritt durch eine Zusammenlagerung mit den Komplementfaktoren C6, C7, C8 sowie mehreren C9-Molekülen auf der Zelloberfläche den MAC aus. Die Ausbildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche löst die Entstehung eines transmembranen Kanals, der lytischen Pore, aus. Es kommt zu einer Perforation der Zellwand, welche letztendlich zur Zytolyse und hiermit zum Zelltod (z.B. von Pathogenen) führt (2).

Die Komplementaktivierung wird mithilfe unterschiedlicher membrangebundener sowie auch löslicher Komplement-inhibierender Proteine streng reguliert, um einen ungewollten Angriff auf gesunde körpereigene Zellen zu verhindern. Zu diesen inhibitorischen Proteinen zählen u.a. die Membranproteine CD55 (*Decay Accelerating Factor*, DAF) sowie CD59 (*Membrane Inhibitor of Reactive Lysis*, MIRL). Diese werden u.a. auf hämatopoetischen Stammzellen und den daraus abstammenden ausdifferenzierten Zellen, wie z.B. Erythrozyten, exprimiert. CD55 ist ein weitläufig exprimiertes Membranprotein, das den Zerfall von oberflächengebundenen C3-Konvertasen beschleunigt und somit einer weiteren Ausbildung des MAC entgegenwirkt. Es ist mithilfe eines GPI-Ankers auf der Zelloberfläche angeheftet. CD59, ebenfalls ein GPI-verankertes Protein, fungiert als wichtigstes Komplement-inhibierendes Protein. Es bindet im sich ausbildenden MAC an die Faktoren C8 und C9 und verhindert somit die Ausformung der lytischen Pore. Durch die Expression der Komplement-

inhibierenden Proteine CD55 und CD59 sind gesunde Zellen des Blutes somit vor einer Komplement-vermittelten Lyse geschützt (2).

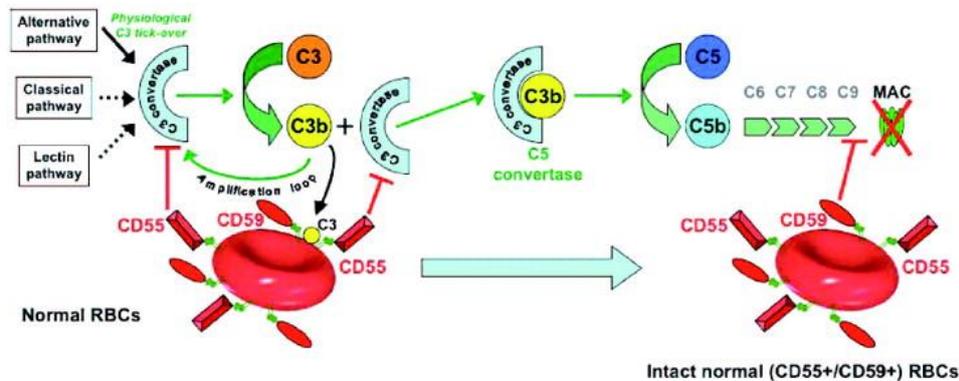


Abbildung 2-1: Normale („gesunde“) Erythrozyten sind durch die Komplement-inhibierenden Oberflächenproteine CD55 und CD59 vor einer Komplement-vermittelten Hämolyse geschützt (12).

Der Pathomechanismus im Anwendungsgebiet Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie

PNH wird durch eine somatische Mutation des Phosphatidylinositol-Glykan Klasse-A (*PIGA*)-Gens in einem Teil der hämatopoetischen Stammzellen ausgelöst. Das Genprodukt von *PIGA* bildet als eines von sieben benötigten Enzymen die Voraussetzung für den ersten Schritt der Biosynthese des GPI-Ankers. Bedingt durch die Mutation kommt es in allen von der Mutation betroffenen Zellen („PNH-Zellen“) an dieser Stelle abhängig von der Mutation entweder zu einer deutlich herabgesetzten bzw. fehlerhaften oder einer komplett fehlenden Expression des Enzyms. Hieraus resultiert ein Mangel oder ein vollständiges Fehlen des funktionsfähigen GPI-Ankers. *PIGA* ist auf dem X-Chromosom lokalisiert. Hierdurch wird der Mangel bzw. das Fehlen des GPI-Ankers in den Zellen durch eine einzelne Mutation ausgelöst (12, 13).

Da der GPI-Anker, wie oben beschrieben, notwendig für eine Verankerung unterschiedlicher Membranproteine in die Zellmembran ist, resultiert der GPI-Mangel in einem Fehlen der Komplement-inhibierenden Proteine CD55 und CD59 auf der Zelloberfläche betroffener Zellen. Dadurch wird eine unkontrollierte Zerstörung durch terminales Komplement hervorgerufen. Die PNH-Zellen, insbesondere Erythrozyten, werden durch das Fehlen der Komplement-inhibierenden Proteine auf der Zelloberfläche somit anfällig für die intravaskuläre Komplement-vermittelte Lyse. Wegen der kontinuierlichen Komplementaktivierung (bedingt durch den *tickover*, die spontane hydrolytische Spaltung von C3 im alternativen Weg) kommt es zur chronischen Hämolyse (siehe Abbildung 2-2) (12, 13). Die Halbwertszeit von Erythrozyten, die von der Mutation betroffen und somit anfällig für eine Hämolyse sind, kann sich hierdurch drastisch von 60 Tagen (normaler Erythrozyt) auf 3,5 Tage verkürzen (14).

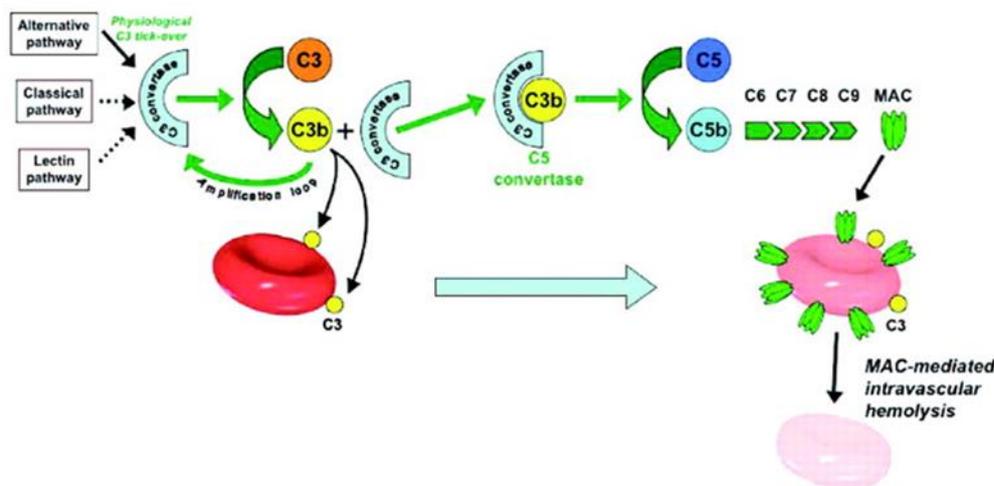


Abbildung 2-2: PNH-Erythrozyten sind durch das Fehlen Komplement-inhibierender Membranproteine charakterisiert und hierdurch anfällig für Komplement-vermittelte Zellyse (12).

Wirkmechanismus von Ravulizumab

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen. Die verhinderte C5-Spaltung wirkt einer Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen MAC durch C5b entgegen (siehe Abbildung 2-3). Die Komplement-vermittelte intravasculäre Hämolyse von PNH-Zellen und die damit verbundene chronische Hämolyse kann somit verhindert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten. Dies ist von Bedeutung, da die dort entstehenden Produkte, z.B. C3b und C4b, u.a. eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen, welche einer Markierung für das Immunsystem durch Anbindung an die Zelloberfläche dient (15-18). Der entstandene Antigen-Antikörper-Komplex wird anschließend durch Endozytose in ein angesäuertes als Endosom bezeichnetes Vesikel in das Zellinnere der Endothelzellen aufgenommen. Im Endosom löst sich der Antigen-Antikörper-Komplex pH-abhängig auf. Das freie, nicht mehr an Ravulizumab gebundene Protein wird lysosomal abgebaut, während der nun freie Antikörper durch einen als Recycling bezeichneten Prozess in den Blutkreislauf zurücktransportiert wird, wo er erneut freies C5 binden kann (17). Eine ausführliche Beschreibung der Abbau- und Recycling-Prozesse findet sich im folgenden Abschnitt.

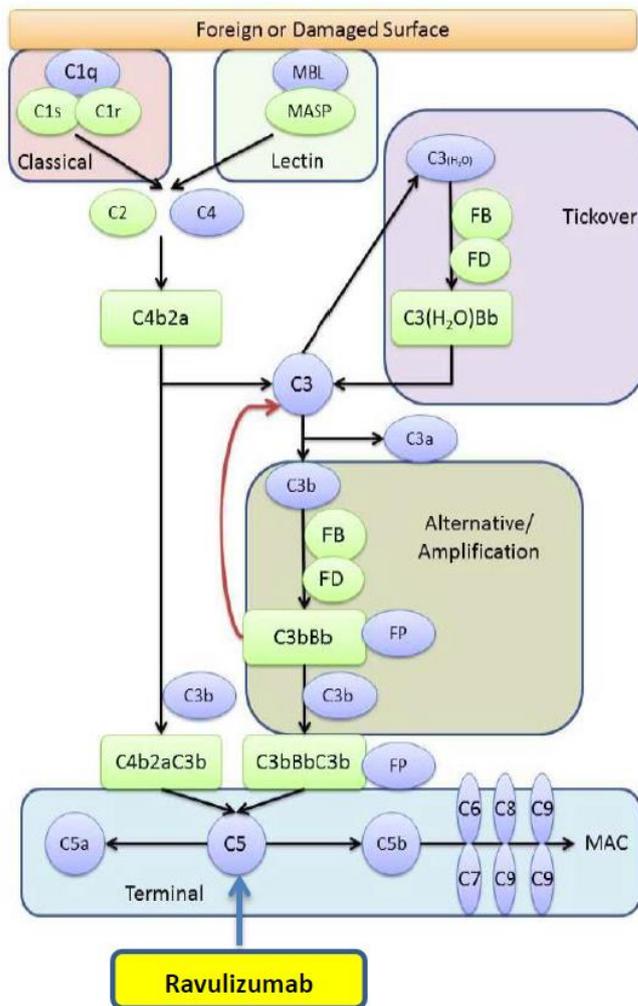


Abbildung 2-3: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung/Spaltung in die Produkte C5a und C5b und hierdurch die Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC). Somit kann die Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse von Erythrozyten bei PNH verhindert werden (15).

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.

Wirkmechanismus anderer zugelassener Wirkstoffe im Anwendungsgebiet und Entwicklung von Ravulizumab

Die derzeit einzige zugelassene medikamentöse Behandlungsmöglichkeit für PNH ist Eculizumab (Soliris[®], Alexion Europe SAS, Frankreich). Ravulizumab wirkt wie Eculizumab als C5-Komplementinhibitor. Eculizumab wurde 2007 EU-weit als Arzneimittel für seltene

Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Behandlung von Erwachsenen und später auch für Kinder und Jugendliche mit PNH sowie für Patienten mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) zugelassen. Außerdem wird es zur Behandlung von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten eingesetzt (9, 19, 20).

Eculizumab zeigt eine Halbwertszeit von $11,3 \pm 3,4$ Tagen (Ravulizumab: $49,7 \pm 8,9$ Tage), was eine intravenöse Verabreichung des Medikaments im Abstand von zwei Wochen notwendig macht (17). Eculizumab wird körperrgewichtsunabhängig dosiert und es wurde berichtet, dass in einem Teil von mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten bedingt durch hohe individuelle Unterschiede und Schwankungen der C5-Level über den Dosierungszeitraum hinweg keine vollständige und nachhaltige Inhibition des Komplementfaktors C5 erzielt wird (21).

Ravulizumab wurde auf Basis von Eculizumab gezielt entwickelt, um eine längere *in-vivo*-Halbwertszeit und somit eine verlängerte Wirkdauer zu ermöglichen. Beide Antikörper binden an dasselbe C5-Epitop-Motiv. Die Halbwertszeit monoklonaler Antikörper der Klasse IgG hängt hierbei größtenteils von den Geschwindigkeiten zweier Prozesse ab: 1. der Entfernung der Antikörper aus der Blutbahn durch Aufnahme in Gefäßzellen und weitere Prozesse der Elimination sowie 2. dem für Antikörper der Klasse IgG spezifischen Rücktransport aus den Zellen in die Blutbahn, welcher als Recycling bezeichnet wird. Zur Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab wurden basierend auf zielgerichtetem Protein-Engineering insgesamt vier Aminosäuren der schweren Kette des Antikörpers von Eculizumab ausgetauscht. Durch Histidin-Substitutionen („*histidine switches*“) an zwei Positionen der Antigen-bindenden CDR (*Complementarity-Determining Region*) wird eine pH-abhängige Dissoziation des Antikörper-C5-Komplexes im sauren Milieu des frühen Endosoms ermöglicht. Zwei weitere Substitutionen in der Fc-Region (*Fragment crystallizable*) des Antikörpers Ravulizumab erzielen eine erhöhte Affinität für den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) und ein hierdurch bedingt verstärktes Recycling. Diese Veränderungen resultieren in einer längeren terminalen Halbwertszeit von Ravulizumab (15, 17).

Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern

Die Entfernung von Antikörpern aus der Blutbahn im Rahmen der Elimination basiert überwiegend auf einer Aufnahme in die Endothelzellen durch Endozytose. Es wird angenommen, dass Ravulizumab als monoklonaler Antikörper des IgG-Typs auf die gleiche Art und Weise wie andere endogene IgG metabolisiert (Degradierung in kleinere Peptide und Aminosäuren durch katabolische Abläufe) und ähnlich eliminiert wird. Eine schematische Übersicht über den optimierten Prozess der Endozytose, der Eliminierung und des Recyclings von Ravulizumab und anderen Proteinen ist in Abbildung 2-4 dargestellt. Die Endozytose von IgG findet kontinuierlich durch die Zellen des Endothels statt. Freie Antikörper oder Antigen-Antikörper-Komplexe werden hierdurch in ein angesäuertes als Endosom bezeichnetes Vesikel, das FcRn enthält, in das Zellinnere aufgenommen.

Im nächsten Schritt erfolgt entweder der Abbau im Lysosom oder aber ein Recycling des Antikörpers oder des gesamten Antigen-Antikörper-Komplexes. Das Recycling wird bedingt durch die Bindung an FcRn im Endosom. Sofern der Antikörper eine hohe Affinität für FcRn besitzt, kann er recycelt werden und zurück in den Blutkreislauf gelangen (17, 22, 23). Etwa zwei Drittel aller Antikörper des Typs IgG werden durch den beschriebenen Prozess des Recyclings vor der lysosomalen Degradierung geschützt und gelangen zurück in den Blutkreislauf (22). Ravulizumab nutzt verstärkt diesen Recyclingprozess, indem der Antikörper eine hohe Affinität zum FcRn aufweist.

Nicht an FcRn gebundene Antikörper und freie Proteine dagegen werden im Lysosom abgebaut (17, 22, 23). Ebenso werden Antigen-Antikörper-Komplexe durch einen als *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) bezeichneten Prozess verstärkt lysosomal abgebaut (17). Kann sich der Antigen-Antikörper-Komplex pH-abhängig im Lysosom auflösen, wird der nun freie Antikörper recycelt, während das freie Protein lysosomal abgebaut wird. Die pH-Abhängigkeit dieser Dissoziation des Antikörpers vom gebundenen Protein ist somit ausschlaggebend dafür, ob ein als Antigen-Antikörper-Komplex in die Zelle aufgenommener Antikörper recycelt oder lysosomal abgebaut wird. Indem bei Ravulizumab die Bindungseigenschaft von Ravulizumab an C5 pH-abhängig verbessert wurde, dissoziiert der Antigen-Antikörper-Komplex (hier: C5-Ravulizumab-Komplex) im angesäuerten Endosom. Hierdurch ist ein lysosomaler Abbau von Ravulizumab durch TMDD minimiert. Nur C5 wird abgebaut, während Ravulizumab zurück in den Blutkreislauf gelangt. Recyceltes Ravulizumab bleibt somit verfügbar und kann erneut freies C5 binden (17).

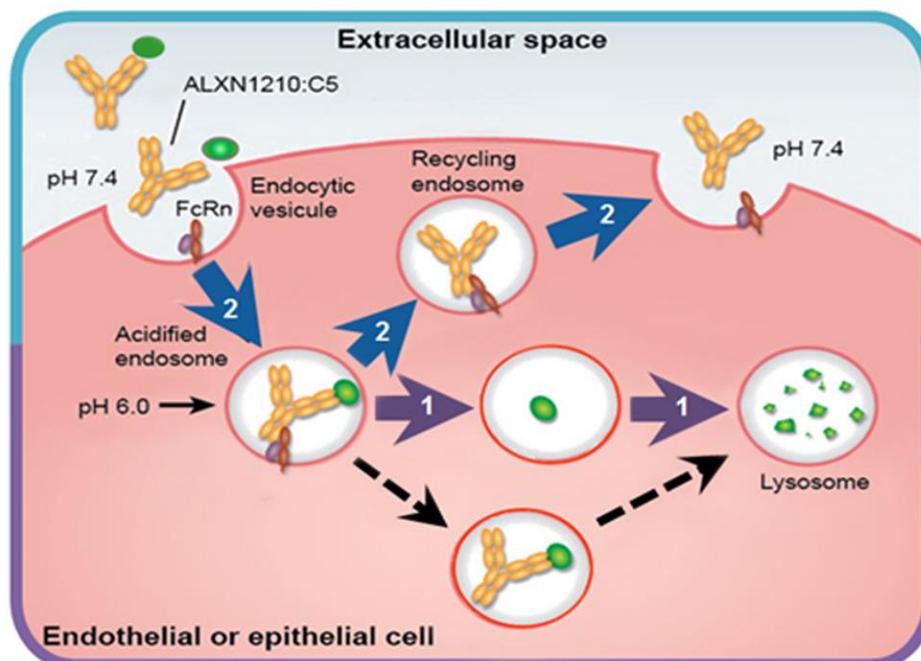


Abbildung 2-4: Verbesserte Eigenschaften von Ravulizumab führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- 1 Ravulizumabs optimierte, pH-abhängige Dissoziation vom Antigen C5
- 2 Ravulizumabs optimierte Anbindung an FcRn und verstärktes Recycling
- ➔ Target Mediated Drug Disposition (TMDD).

Pharmakokinetisches Profil von Ravulizumab

Ravulizumab wird intravenös als Infusionslösung verabreicht. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körperrgewichtabhängig und liegt als Induktionsdosis zwischen 2400 mg und 3000 mg und als Erhaltungsdosis zwischen 3000 mg und 3600 mg. Im Rahmen der beiden durchgeführten Phase-3-Studien (ALXN1210-PNH-301 und -302) wurden therapeutische Serumkonzentrationen im Fließgleichgewicht unmittelbar nach Gabe der Induktionsdosis erreicht und auf Basis von Erhaltungsdosen im achtwöchigen Abstand über die gesamte Behandlungsperiode aufrechterhalten. In beiden Studien konnte der Talspiegel des Wirkstoffs zum Ende eines Dosierungsintervalls konsistent und bei allen Patienten oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration gehalten werden (siehe Abbildung 2-5). In beiden Phase 3-Studien wurde zudem unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und vollständige Inhibition des Komplementfaktors C5 beobachtet, die über die gesamte Behandlungsperiode anhielt (definiert als eine Serumkonzentration von freiem C5 < 0,5 µg/ml). Die durch Ravulizumab vermittelte Reduktion der Serumkonzentration von freiem C5 korreliert hierbei direkt mit der Inhibition intravaskulärer Hämolyse sowie der Verringerung der Serumkonzentration von Laktatdehydrogenase (LDH), welche ein anerkannter Effizienz-Endpunkt für PNH ist. Unter der Therapie mit Eculizumab wurde dieser Grenzwert dagegen zeitweise überschritten (siehe Abbildung 2-6) (15).

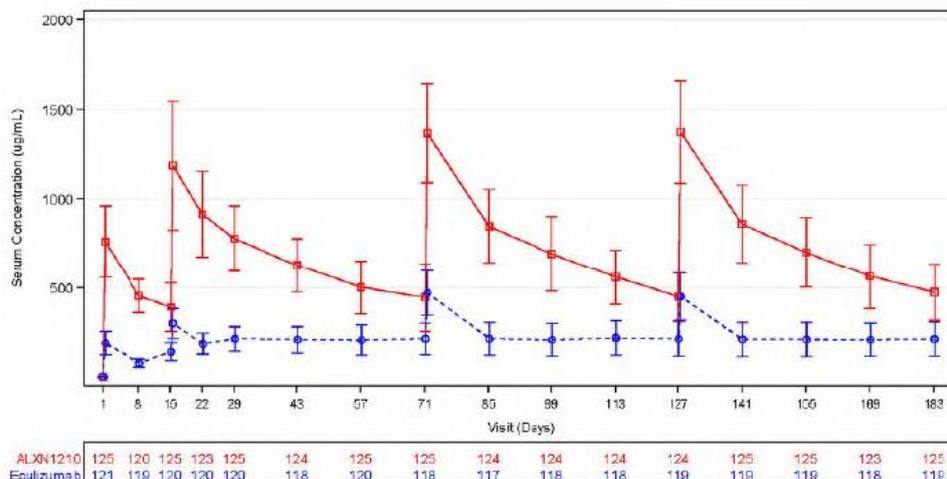


Abbildung 2-5: Repräsentatives Konzentrations-Zeit Profil der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie ALXN-PNH-301. In den Studien ALXN1210-PNH-301 and ALXN1210-PNH-302 wurde zu Ende eines Dosierungsintervalls konsistent zu allen Messzeitpunkten und bei allen Patienten eine Serumkonzentration von Ravulizumab (durchgehende rote Kurve)

oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration erzielt (24).

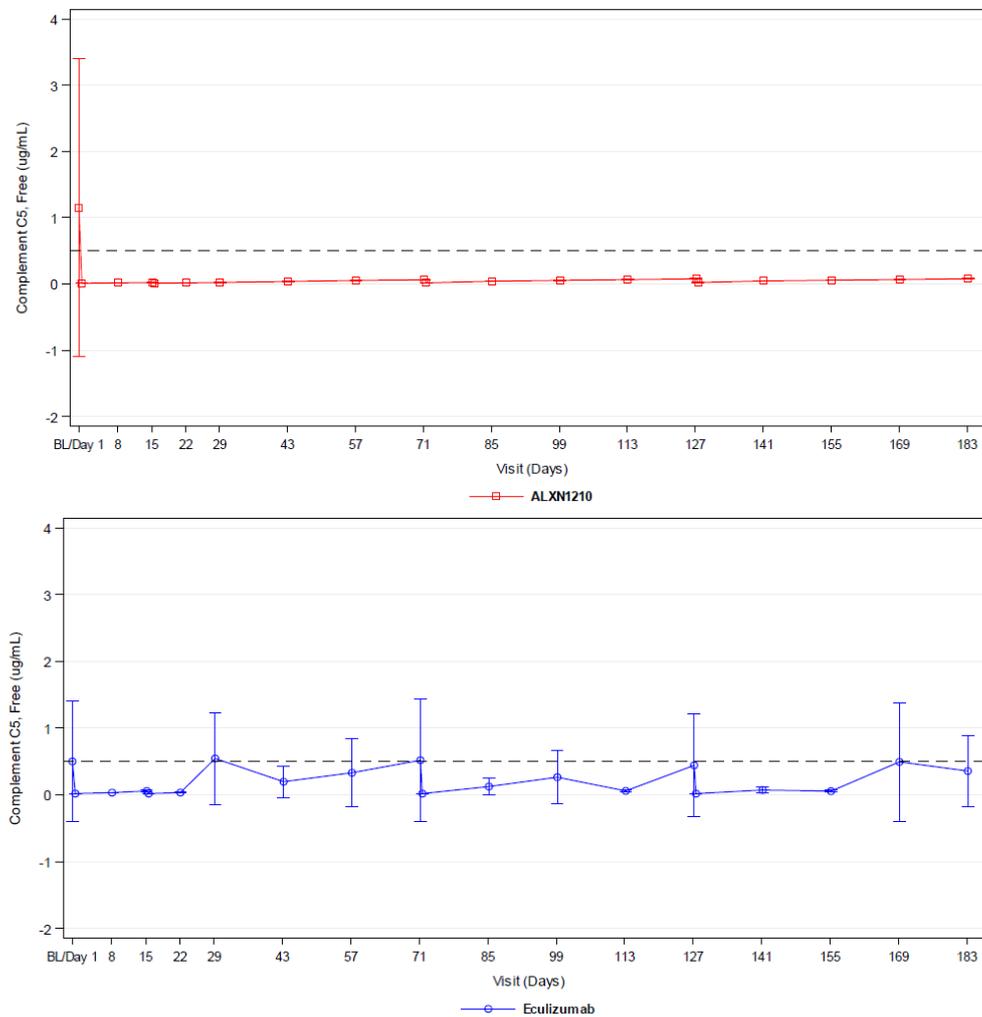


Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit für Ravulizumab (oben, rot) und Eculizumab (unten, blau), repräsentative Darstellung aus der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie ALXN-PNH-301. In beiden Phase 3-Studien ALXN1210-PNH-301 and ALXN1210-PNH-302 wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und vollständige Inhibition des Komplementfaktors C5 (freies C5 < 0,5 µg/ml, gestrichelte Linie) beobachtet, die über die gesamte Behandlungsperiode anhielt. Unter Therapie mit Eculizumab wurde dieser Grenzwert zeitweise überschritten, was für betroffene Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine erneute Hämolyse assoziiert ist (24).

Auf Basis gepoolter Studiendaten wurde ein Pharmakokinetik (PK)-Modell entwickelt, welches die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab beschreibt. Über die darin untersuchten Dosierungen (200 bis 5400 mg) und Verabreichungsintervalle (bis zu 12 Wochen) zeigte sich bei Behandlung mit Ravulizumab Dosis-Proportionalität, festgestellt anhand eines zur verabreichten Dosis proportionalen Anstiegs der maximal gemessenen Serumkonzentration, der Konzentration am Ende eines Dosierungsintervalls sowie der Fläche

unter der Serumkonzentration-versus-Zeit-Kurve über das Dosierungsintervall. Es ließen sich des Weiteren nur zeitabhängige Veränderungen in den gemessenen Wirkstoffkonzentrationen feststellen, während die verwendeten pharmakokinetischen Parameter über die Zeit konstant blieben und Ravulizumab somit ein zeitabhängig lineares pharmakokinetisches Verhalten zeigte. Auf Basis des Modells wurden die folgenden pharmakokinetischen Parameter geschätzt: zentrale Ausscheidung (*central clearance*, CL), periphere Ausscheidung (*peripheral clearance*, Q), zentrales Verteilungsvolumen (*central volume of distribution*, Vc) und interkompartimentelles Verteilungsvolumen (*intercompartmental volume of distribution*, Vp)(15).

Im PK-Modell wurden die Parameter CL, Vc und Vp primär durch das Körpergewicht beeinflusst: Bei Phase-3-PNH-Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 40 bis < 60 kg betragen die geschätzte mittlere CL, Vc, und Vp $0,00266 \pm 0,00054$ L/h, $2,87 \pm 0,401$ L bzw. $1,55 \pm 0,121$ L. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 bis < 100 kg betragen die genannten Parameter $0,00354 \pm 0,00090$ L/h, $3,65 \pm 0,529$ L bzw. $2,02 \pm 0,216$ L und bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 100 kg jeweils $0,00441 \pm 0,00096$ L/h, $4,28 \pm 0,709$ L bzw. $2,48 \pm 0,221$ L (15).

Eine umfangreiche Kovarianzanalyse deutete zudem darauf hin, dass keiner der untersuchten intrinsischen oder extrinsischen Faktoren mit Ausnahme des Körpergewichts die Pharmakokinetik von Ravulizumab so beeinflusst, dass aus klinischer Sicht eine sonstige Anpassung der Dosen notwendig wäre. Dies bestätigte das Prinzip der körpergewichtsabhängigen Dosierung (15). Somit kann davon ausgegangen werden, dass eine körpergewichtsabhängige Dosierung die bestmögliche Individualisierung für die Therapie mit Ravulizumab darstellt.

Vergleich von Wirkweise und pharmakologischem Profil von Ravulizumab und Eculizumab

Die Unterschiede in der Wirkung von Ravulizumab und Eculizumab lassen sich somit auf die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften zurückführen. Eculizumab besitzt eine geringere Affinität zu FcRn und wird daher nur in geringerem Maße recycelt. Zudem wurde die Dissoziation des Antigen-Antikörper-Komplexes im Endosom als ausschlaggebender Faktor für die Wirkdauer des Antikörpers identifiziert (17). Da bei Eculizumab die Bindung an C5 im Endosom erhalten bleibt, wird Eculizumab verstärkt als Antigen-Antikörper-Komplex lysosomal abgebaut und zeigt eine vergleichsweise kürzere Halbwertszeit. Die mittlere terminale Halbwertszeit von Ravulizumab, errechnet auf Basis von 222 Phase-3-Patienten, beträgt $49,7 \pm 8,9$ Tage und ist somit im Vergleich zu Eculizumab ($11,3 \pm 3,4$ Tage) deutlich verlängert (17). Zudem geschieht die Dosierung von Eculizumab im Vergleich zu Ravulizumab nicht körpergewichtsabhängig und ist damit nicht individualisiert. Dies kann jedoch zu geringe Serumkonzentrationen des Wirkstoffs und eine unvollständige C5-Inhibition begünstigen (21).

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 Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"> • bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, • bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). 	nein	02.07.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris[®]) entnommen (25).

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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Nicht zutreffend.	

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.

Abschnitt 2.1

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturdatenbanken, als auch durch die der EMA-Zulassung vom 02.07.2019 zugrunde liegenden Dokumente der Alexion Europe SAS. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen (Primärliteratur) aus der Literaturrecherche und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.

Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Ravulizumab in Deutschland wurde der deutschen Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®) entnommen (25).

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. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-11.
2. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood*. 2015;126(22):2459-65.
3. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. *Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen*. 2017.
4. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burdens in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.
5. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
6. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. *Dtsch Arztebl*. 2007;10(4):A 192-7.
7. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leporrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. *The Lancet*. 1996;348(9027):573-7.
8. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards S, Cullen M, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood*. 2006;108:985.
9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2017.
10. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH. [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1995;120(30):1027-33.
11. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9.
12. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica*. 2010;95(4):523-6.
13. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-92.
14. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-73.
15. Alexion Europe SAS. Ravulizumab (ALXN1210): 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2018.
16. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A, Bachman ES, Kim JS, Schrezenmeier H, et al. Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. *Blood Adv*. 2018;2(17):2176-85.
17. Sheridan D, Yu ZX, Zhang Y, Patel R, Sun F, Lasaro MA, et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: A novel anti-C5 antibody with extended duration of action. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195909.
18. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-92.

19. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab), Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. 2017.
20. Alexion Europe SAS. Soliris® 300 mg - Fachinformation. 2018.
21. de Latour RP, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.
22. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-88.
23. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548-58.
24. Alexion Pharmaceuticals Inc. A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of ALXN1210 Versus Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Adult Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2018.
25. Alexion Europe SAS. Ultomiris® 300 mg - Fachinformation. 2019.