

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>)*

Theratechnologies Europe Limited

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.08.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
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 .....	10

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 .....	9

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 2-1: Der MAK Ibalizumab blockiert das Eindringen von HIV-1 in die Wirtszelle. Als CD4-gerichteter Post-Attachment-Inhibitor stellt das Arzneimittel einen neuartigen Wirkmechanismus dar. Nach Beccari et al. 2019. ....	7
--	---

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CCR5	CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5
CD4	Cluster of Differentiation 4
CDR	Antigenbindungsstelle (Complementary-determining region)
CXCR4	CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4
EC	Europäische Kommission
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EU	Europäische Union
g	Gramm
gp120	HIV-1-Hüllglykoproteins 120
gp41	HIV-1-Hüllglykoprotein 41
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
IC <sub>50</sub>	Halbmaximale Hemmkonzentration
IgG4	Immunglobulin G4
kb	Kilobase
kDa	Kilodalton
MAK	Monoklonale Antikörper
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
ml	Milliliter
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
ssRNA	Einzelstrang-RNA

## 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

<b>Wirkstoff:</b>	Ibalizumab
<b>Handelsname:</b>	Trogarzo®
<b>ATC-Code:</b>	J05AX23
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

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
16398298	EU/1/19/1359/001	Injektion: 200 mg/1,33 ml (150 mg/ml) in einer Einzeldosis-Durchstechflasche	2 Durchstechflaschen aus Glas pro Karton.
EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

### 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.*

Ibalizumab (Trogarzo<sup>®</sup>) ist der erste monoklonale Antikörper (MAK) zur Behandlung des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1). Ibalizumab ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann (EMA 2020). Die Verabreichung geschieht über eine intravenöse Infusion. Ibalizumab blockiert das Eindringen von HIV-1 durch nichtkompetitive Bindung an Cluster of Differentiation 4 (CD4), den Hauptrezeptor für die Infektion der Wirtszelle durch das Virus (Emu et al. 2018; Iacob und Iacob 2017; Moore et al. 1992).

#### Eindringen von HIV-1

HIV-1 ist ein Retrovirus der Gattung Lentiviren. Das Viruspartikel besteht aus einem Kapsid, das von der Virionhülle umgeben ist, und zwei identischen Kopien der Einzelstrang-RNA (ssRNA) im Kapsidkern. Die RNA-Sequenzen haben eine Länge von ca. 9 Kilobasen (kb) und kodieren für strukturelle, regulatorische und akzessorische Proteine. Die Hauptzielzellen von HIV-1 sind CD4<sup>+</sup>-T-Zellen. Das Eindringen von HIV-1 in die Wirtszelle markiert die erste Phase des viralen Replikationszyklus, die eine komplexe Reihe von Schritten umfasst (Iacob und Iacob 2017; Wilen et al. 2012):

1. Andocken („Attachment“) von HIV-1 an die Wirtszelle und CD4-Bindung. Der primäre Zellrezeptor CD4 besteht aus einem extrazellulären Abschnitt mit vier hintereinander angeordneten Immunglobulindomänen (D1, D2, D3 und D4), einer einzelnen Transmembranspanne und einem kurzen C-terminalen zytoplasmatischen Ende. Das Eindringen von HIV-1 in die Wirtszelle wird mit der Bindung des HIV-1-Hüllglykoproteins 120 (gp120) an die D1-Domäne von CD4 eingeleitet. Die CD4-Bindung führt zu Konformationsänderungen im CD4-gp120-Komplex, die eine Bindung von gp120 an den zellulären Co-Rezeptor ermöglichen.
2. Bindung von HIV-1 an den Co-Rezeptor. Für diesen Prozess ist eine Interaktion zwischen gp120 und dem zellulären Co-Rezeptor CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 (CCR5) oder CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) erforderlich. HIV-1-

Virusstämme können entsprechend dem Co-Rezeptor-Tropismus danach unterteilt werden, welchen Co-Rezeptor sie zum Eindringen in die Wirtszelle nutzen: CCR5 (CCR5-trop), CXCR4 (CXCR4-trop) oder beide (dual-trop). Durch die Bindung an den Co-Rezeptor wird das HIV-1-Hüllglykoprotein 41 (gp41) exponiert.

3. Fusion von HIV-1 und der Wirtszellmembran, vermittelt durch gp41.
4. Eindringen von HIV-1 in die Wirtszelle.

### Wirkmechanismus von Ibalizumab

Der MAK Ibalizumab ist ein neuartiges antiretrovirales Arzneimittel, dessen Wirkmechanismus sich von anderen antiretroviralen Therapien unterscheidet. Ibalizumab bindet selektiv an ein Konformationsepitop, das sich hauptsächlich auf der extrazellulären Domäne 2 von CD4 befindet, und verhindert dadurch Konformationsänderungen im CD4-HIV-gp120-Komplex, die für das Eindringen des Virus wesentlich sind (siehe Abbildung 2-1) (Emu et al. 2018; Iacob und Iacob 2017; Moore et al. 1992; Song et al. 2010).

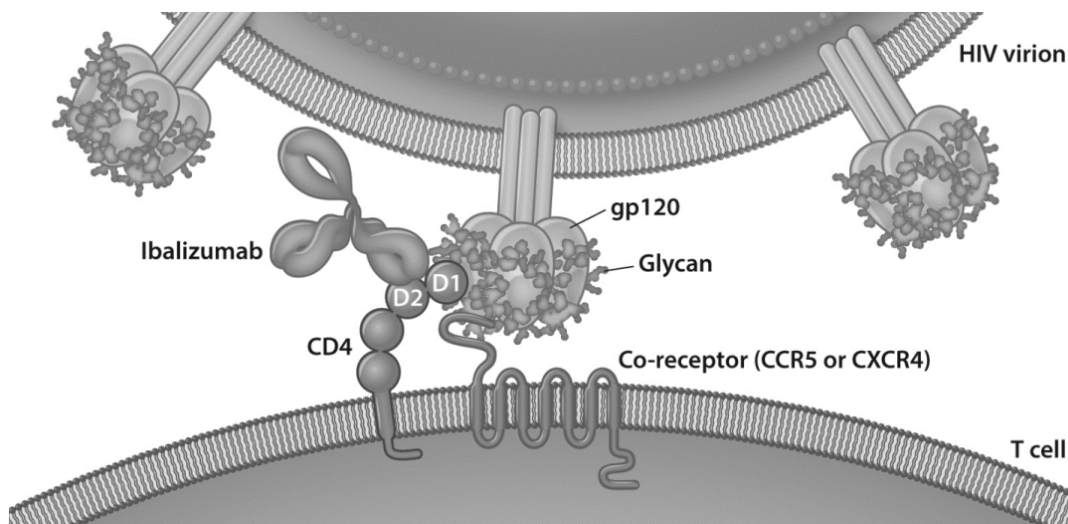


Abbildung 2-1: Der MAK Ibalizumab blockiert das Eindringen von HIV-1 in die Wirtszelle. Als CD4-gerichteter Post-Attachment-Inhibitor stellt das Arzneimittel einen neuartigen Wirkmechanismus dar. Nach Beccari et al. 2019.

Ibalizumab hat ein Molekulargewicht von ca. 150 Kilodalton (kDa) und wurde aus dem entsprechenden Maus-Vorläufer (mu5A8) durch Transplantation der Antigenbindungsstelle (CDR) auf ein humanes Immunglobulin-G4-Konstrukt (IgG4) erzeugt. Der IgG4-Isotyp wurde ausgewählt, um das Risiko einer CD4<sup>+</sup>-T-Zelldepletion durch Antikörper- und Komplement-abhängige Zytotoxizität, vermittelt durch Bindung an Fc-Rezeptoren, zu minimieren (Boon et al. 2002; Song et al. 2010). Darüber hinaus befindet sich das Ibalizumab-Epitop mit seiner Position an der Schnittstelle zwischen D1 und D2 des CD4 an der gegenüberliegenden Seite des CD4-Bereichs, der HIV-1 gp120 oder Moleküle des Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) der Klasse II bindet. In Übereinstimmung mit diesen Feststellungen hemmt Ibalizumab



nicht die Bindung von CD4 an monomerisches gp120. Stattdessen hemmt Ibalizumab vermutlich Abläufe nach der CD4-Bindung, die für das Eindringen des Virus erforderlich sind, ohne die MHC-II-vermittelten Immunfunktionen zu beeinträchtigen oder eine Immunsuppression zu verursachen (Jacob und Iacob 2017; Jacobson et al. 2009; Moore et al. 1992; Song et al. 2010).

Durch die Ausrichtung auf den CD4-abhängigen Viruseintritt vor der eigentlichen Co-Rezeptor-Bindung und -Fusion zeigt Ibalizumab eine große Einsatzbreite und hohe Wirksamkeit gegen HIV-1. *In vitro* hemmt Ibalizumab ein breites Spektrum sowohl Labor-adaptierter als auch klinisch relevanter HIV-1-Isolate, einschließlich CCR5-troper und CXCR4-troper Stämme aus mehreren Subtypen, mit halbmaximalen Hemmkonzentrationen ( $IC_{50}$ ) von 0,0004 bis 0,152  $\mu\text{g/ml}$  (Boon et al. 2002; Burkly et al. 1992; Song et al. 2010). Die mediane  $IC_{50}$  von Ibalizumab ist erheblich niedriger als bei breitflächig neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen HIV-1 (Pace et al. 2013). *In vivo* zeigte sich bei einer Behandlung mit Ibalizumab eine deutliche Reduktion der Plasma-Virämie bei infizierten Rhesusaffen (Reimann et al. 1993).

Bei einer komplexen Patientenpopulation mit fortgeschrittener HIV-1-Infektion und unter optimaler Basistherapie führten mehrere Dosen Ibalizumab zu einer wesentlichen Abnahme der Viruslast, unabhängig vom Co-Rezeptor-Tropismus, und Erhöhung der  $CD4^+$ -T-Zellzahl (Emu et al. 2018). Während der Studie wurden keine Fälle von Hepatotoxizität, Krebs im vermuteten Zusammenhang mit Ibalizumab, Reaktionen an der Infusionsstelle oder Entwicklung von Antikörpern gegen Ibalizumab berichtet (Emu et al. 2018). Das günstige Sicherheitsprofil von Ibalizumab ermöglicht die Anwendung im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln und bietet damit einen zusätzlichen synergetischen Effekt bei Mehrfachtherapien. Aktuell liegen keine Hinweise auf Arzneimittelwechselwirkungen oder antiretrovirale Kreuzresistenz vor. Darüber hinaus weist Ibalizumab als langwirksamer MAK ein pharmakologisches Profil auf, das nach einer initialen Sättigungsdosis Dosierungsintervalle von 2 Wochen ermöglicht (2.000 mg einzelne Sättigungsdosis, gefolgt von 800 mg einmal alle 2 Wochen) (Emu et al. 2018).

Derzeit gibt es auf dem Markt keine anderen Produkte mit identischer oder ähnlicher Zulassung wie Ibalizumab.

## 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 <sup>a</sup>
Ibalizumab ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion indiziert, bei denen kein anderes supprimierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann	Nein	26.09.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. EC: Europäische Kommission; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur; HIV-1: Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1; inkl.: inklusive Quellen: EC 2019; EMA 2020			

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

Die Angaben aus Tabelle 2-3 wurden der aktuellen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EMA 2020) und dem Zulassungsdokument (EC 2019) entnommen.

### 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	
inkl.: inklusive	

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

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*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.*

Informationen zum Wirkmechanismus von Ibalizumab wurden der entsprechenden Fachinformation (EMA 2020) und der Sekundärliteratur entnommen.

Die angeführte Sekundärliteratur wurde durch eine orientierende Recherche in Medline über 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. Beccari M. V., Mogle B. T., Sidman E. F., Mastro K. A., Asiago-Reddy E. und Kufel, Wesley D. 2019. *Ibalizumab, a Novel Monoclonal Antibody for the Management of Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. Antimicrobial agents and chemotherapy 63 (6), S. 1–12.
2. Boon L., Holland B., Gordon W., Liu P., Shiau F., Shanahan W., Reimann K. A. und Fung, Michael 2002. *Development of anti-CD4 MAb hu5A8 for treatment of HIV-1 infection: preclinical assessment in non-human primates*. Toxicology 172 (3), S. 191–203.
3. Burkly L. C., Olson D., Shapiro R., Winkler G., Rosa J. J., Thomas D. W., Williams C. und Chisholm, P. 1992. *Inhibition of HIV infection by a novel CD4 domain 2-specific monoclonal antibody. Dissecting the basis for its inhibitory effect on HIV-induced cell fusion*. Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950) 149 (5), S. 1779–1787.
4. Emu B., Fessel J., Schrader S., Kumar P., Richmond G., Win S., Weinheimer S., Marsolais C. und Lewis, S. 2018. *Phase 3 Study of Ibalizumab for Multidrug-Resistant HIV-1*. The New England journal of medicine 379 (7), S. 645–654.
5. European Commission (EC) 2019. *COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 26.9.2019 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Trogarzo - ibalizumab", a medicinal product for human use: C(2019) 7055 final*. Verfügbar unter:

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145804/dec\\_145804\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190926145804/dec_145804_en.pdf), abgerufen am: 08.07.2020.
6. European Medicines Agency (EMA) 2020. *Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels Trogarzo (Ibalizumab)*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trogarzo-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 09.07.2020.
  7. Iacob S. A. und Iacob, D. G. 2017. *Ibalizumab Targeting CD4 Receptors, An Emerging Molecule in HIV Therapy*. *Frontiers in microbiology* 8 (n.a.), S. 2323.
  8. Jacobson J. M., Kuritzkes D. R., Godofsky E., DeJesus E., Larson J. A., Weinheimer S. P. und Lewis, S. T. 2009. *Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of multiple doses of ibalizumab (formerly TNX-355), an anti-CD4 monoclonal antibody, in human immunodeficiency virus type 1-infected adults*. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 53 (2), S. 450–457.
  9. Moore J. P., Sattentau Q. J., Klasse P. J. und Burkly, L. C. 1992. *A monoclonal antibody to CD4 domain 2 blocks soluble CD4-induced conformational changes in the envelope glycoproteins of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HIV-1 infection of CD4+ cells*. *Journal of virology* 66 (8), S. 4784–4793.
  10. Pace C. S., Fordyce M. W., Franco D., Kao C.-Y., Seaman M. S. und Ho, David D. 2013. *Anti-CD4 monoclonal antibody ibalizumab exhibits breadth and potency against HIV-1, with natural resistance mediated by the loss of a V5 glycan in envelope*. *J Acquir Immune Defic Syndr* 62 (1), S. 1–9.
  11. Reimann K. A., Burkly L. C., Burrus B., Waite B. C., Lord C. I. und Letvin, N. L. 1993. *In vivo administration to rhesus monkeys of a CD4-specific monoclonal antibody capable of blocking AIDS virus replication*. *AIDS research and human retroviruses* 9 (3), S. 199–207.
  12. Song R., Franco D., Kao C.-Y., Yu F., Huang Y. und Ho, David D. 2010. *Epitope mapping of ibalizumab, a humanized anti-CD4 monoclonal antibody with anti-HIV-1 activity in infected patients*. *Journal of virology* 84 (14), S. 6935–6942.
  13. Wilen C. B., Tilton J. C. und Doms, Robert W. 2012. *HIV: cell binding and entry*. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2 (8), S. a006866.