

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Ravulizumab (Ultomiris®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 02.06.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
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	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
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	16
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Komplementkaskade	8
Abbildung 2-2: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b	11
Abbildung 2-3: Verbesserte Recycling-Eigenschaften führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab	12
Abbildung 2-4: Konzentrations-Zeit-Profil von Ravulizumab	13
Abbildung 2-5: Der Box-Whisker-Plot zeigt für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und komplette Inhibition des C5	14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Azetylcholinrezeptor
ADA	Antikörper gegen das Studienmedikament, engl. anti-drug antibodies
aHUS	Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
AK	Autoantikörper
AQP4	Aquaporin-4
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9	Komplementfaktor C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
C _{max}	Maximale beobachtete Serumkonzentration
C _{trough}	Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls
EAAT	Exzitatorischen Aminosäuretransporter
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur, engl. European Medicines Agency
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor, engl. neonatal fragment crystallizable receptor
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IL-6	Interleukin-6
KI	Konfidenzintervall
MAC	Membranangriffskomplex, engl. membrane attack complex
MASP	Mannose-bindende Serinprotease, engl. mannose-associated serine protease
MBL	Mannose-bindendes Lektin
mg	Milligram
mL	Milliliter
MOG	Vollängen-Myelin-Oligodendrozyten-Glykoproteins
MS	Multiple Sklerose
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen, engl. neuromyelitis optica spectrum disorders
PAS	Pharmakokinetisches Analyseset

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
SD	Standardabweichung, engl. standard deviation
TMDD	engl. target mediated drug disposition
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
ZNS	Zentrales Nervensystem
μg	Mikrogramm

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 0 (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:	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 ^a	EU/1/19/1371/001	Eine Durchstechflasche mit 30 mL enthält 300 mg Ravulizumab	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche
16842132	EU/1/19/1371/002	Eine Durchstechflasche mit 3 mL enthält 300 mg Ravulizumab	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche
16842149	EU/1/19/1371/003	Eine Durchstechflasche mit 11 mL enthält 1100 mg Ravulizumab	Packungsgröße mit einer Durchstechflasche

a: Die Wirkstärke von 300 mg/ 30 mL ist in Deutschland außer Vertrieb.

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[®], Alexion Europe SAS) wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind. Ravulizumab wurde im Jahr 2019 zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) bei erwachsenen Patienten zugelassen. Seitdem wurde das Anwendungsgebiet auf pädiatrische PNH-Patienten, auf Patienten mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS) und auf Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) erweitert (1). Der aktuellen Nutzenbewertung liegt die vierte Indikationserweiterung für NMOSD-Patienten zugrunde. Ravulizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der durch die Bindung des Komplementfaktors C5 die terminale Komplementkaskade inhibiert.

Die Rolle des Komplementsystems

Das Komplementsystem spielt bei der AQP4-Autoantikörper-bedingten Pathogenese der NMOSD eine wichtige und zentrale Rolle. Dabei ist die komplementabhängige Zytotoxizität wahrscheinlich der Hauptmechanismus, durch den sich die NMOSD entwickelt (2-4).

Das Komplementsystem stellt als Teil des angeborenen Immunsystems einen wichtigen Mechanismus zur Abwehr von sowohl pathogenen Mikroorganismen als auch degenerierten körpereigenen Zellen dar und setzt sich aus über 50 löslichen sowie membrangebundenen Proteinen zusammen (5). Eine Übersicht über die Komplementkaskade einschließlich regulierender Mechanismen 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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM), oder durch (3.) den alternativen Weg, konstitutiv aktiv durch die spontane Autohydrolyse des Komplementproteins C3. Alle genannten aktivierenden Reaktionswege münden in der Bildung einer C5-Konvertase, 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 Membranangriffskomplex (engl. membrane attack complex, MAC) aus. Die Bildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche resultiert in der Entstehung eines transmembranen Kanals, der sog. lytischen Pore. Es kommt zu einer Perforation der Zellmembran, welche zum generellen Absterben der betroffenen Zellen führt (6). Dabei dient der MAC natürlicherweise hauptsächlich der Zerstörung von körperfremden Zellen wie Pathogenen, aber auch der Eliminierung ausgewählter körpereigener Zellen wie solcher, die aufgrund von Alter oder Schädigungen einen programmierten Zelltod (Apoptose) durchlaufen (5, 7).

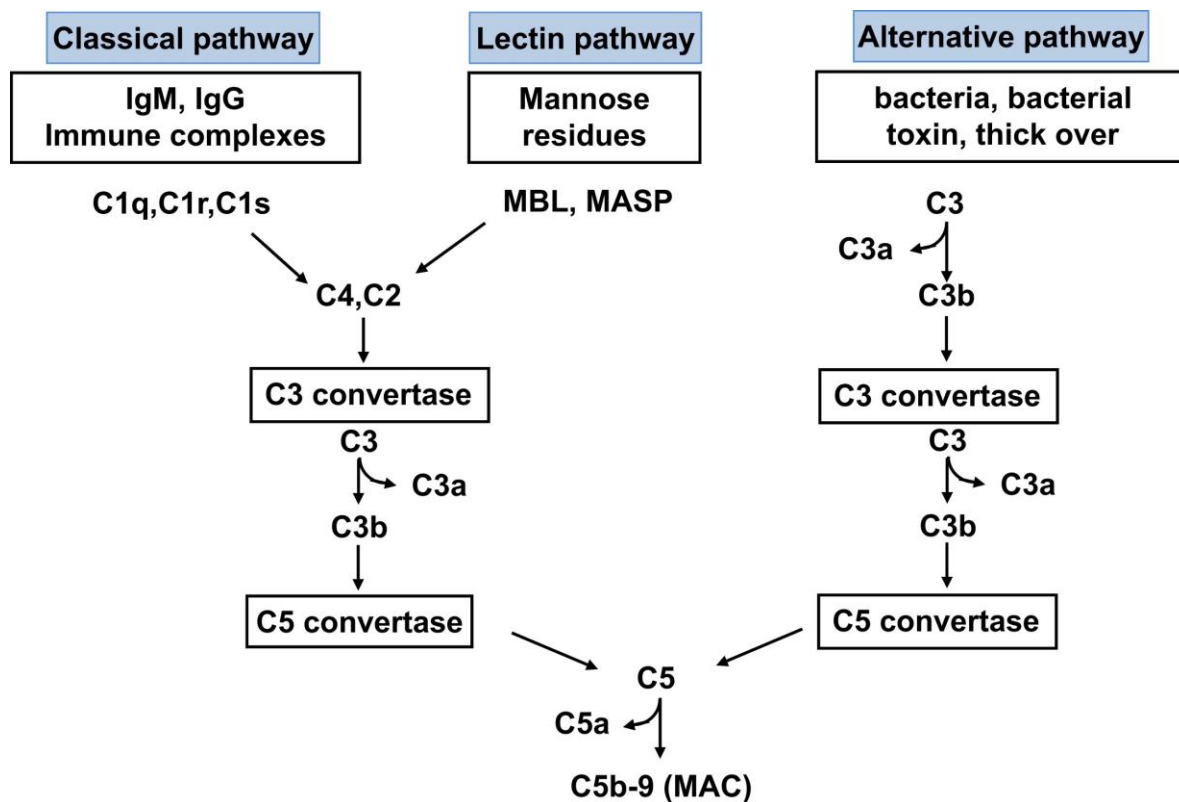


Abbildung 2-1: Die Komplementkaskade kann über den klassischen, den Lektin- und den alternativen Weg aktiviert werden. Die proximalen Komponenten des Komplements (dem C5 vorgelagerte Proteine) sind für die mikrobielle Opsonisierung und den Abbau von Immunkomplexen verantwortlich. Alle Wege der Komplementaktivierung laufen bei der Spaltung des Komplementproteins C5 zusammen und führen zur Bildung von Molekülen mit entzündungsfördernden und zelllytischen Eigenschaften. MAC: Membranangriffskomplex;

MASP: (engl.) mannose-associated serine protease; MBL: Mannose-bindendes Lektin.
Quelle: verändert nach Noris & Remuzzi (2010) (8)¹

Molekularer Pathomechanismus der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung

AQP4-IgG-Antikörper sind vor allem über komplementvermittelte Schädigungsprozesse direkt an dem Krankheitsprozess beteiligt. Das Zielantigen AQP4 ist ein bidirektionaler, osmosegesteuerter Wasserkanal, welcher vorwiegend in den Endfüßen von Astrozyten (Glia limitans interna und externa) im ZNS exprimiert wird (3). Die Astrozyten stehen damit im Zentrum des Pathomechanismus der AQP4-assoziierten NMOSD (9). Durch die Bindung von AQP4-Autoantikörpern an AQP4 wird die klassische Komplementkaskade aktiviert, gefolgt von der Infiltration von Immuneffektor-Zellen, was zunächst zu einer Schädigung der Astrozyten, dann der Oligodendrozyten und somit zu Demyelinisierung, Neuronenverlust und Neurodegeneration führt (10). Im Gegensatz zu Multipler Sklerose (MS) ist die Demyelinisierung bei NMOSD ein sekundäres Ereignis und tritt als Folge einer primären Schädigung der Astrozyten auf (11).

AQP4 ist ein Transmembranprotein mit zwei unterschiedlichen strukturellen Isoformen (12). Beide Isoformen spielen eine zentrale Rolle bei der Regulation des Wasserhaushalts im Gehirn und Rückenmark. Des Weiteren spielt AQP4 eine wichtige Rolle bei der physiologischen synaptischen Übertragung, bei der Nervenregung und der Wiederaufnahme des Neurotransmitters Glutamat (13). AQP4-Autoantikörper binden beide Isoformen des AQP4 (13, 14). Eine Isoform von AQP4 aggregiert an der Zelloberfläche von astrozytären Endfüßen. Durch diese Anhäufung des Antigens verstärkt sich die Antikörperbindung und die darauffolgende Komplementaktivierung, da AQP4-Autoantikörper direkte Aktivatoren der Komplementkaskade sind. Dies setzt die Voraussetzungen für eine starke Komplementreaktion, welche irreversible neuronale Schäden zur Folge hat (11, 15).

Die Bindung von AQP4-Autoantikörpern an die AQP4 führt zur lysosomalen Degradation von AQP4 und aktiviert das Komplement über den klassischen Weg. Durch die Bindung von Komplementfaktoren wird der MAC gebildet, welcher Astrozyten schädigt, lysiert und Apoptose induziert. Ferner entsteht bei der Komplementaktivierung durch die Rekrutierung von Neutrophilen, Eosinophilen und Makrophagen ein proinflammatorisches Milieu, da diese Zellen reaktive Sauerstoffspezies, entzündungsfördernde Mediatoren wie IL-6, TNF- α und Histamin bilden (16). Dieses proinflammatorische Milieu, das sekundär durch die Komplementkomponenten C3a und C5a entsteht, kann die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke für Autoantikörpern und Effektorzellen ins ZNS erhöhen. Dies hat weitere Schädigungen von Oligodendrozyten, Demyelinisierung und irreversible neuronale Läsionen zur Folge (17, 18). Des Weiteren wird durch die Bindung von AQP4-Autoantikörpern an AQP4 die Glutamataufnahme von Astrozyten beeinträchtigt. Das neurotoxische Glutamat akkumuliert im extrazellulären Raum und führt zu weiteren Schädigungen der Neuronen (11, 19-21).

¹ Diese Abbildung wurde verändert entnommen aus M. Noris & G. Remuzzi; Semin. Nephrol. 2013 Nov; 33(6):479-92, doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.001. Lizenzrechte: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

AQP4-Autoantikörper können von naiven B-Zellen stammen, sodass an dieser Stelle einige NMOSD-Therapien ansetzen (18, 22). Eine wichtige Beobachtung im Zusammenhang mit B-Zell-depletierenden Therapien ist jedoch, dass der therapeutische Nutzen nicht mit einem Rückgang der Serumspiegel von AQP4-Autoantikörpern korreliert (18, 23). Ein weiterer Ansatz ist die Blockade des IL-6-Rezeptors (18). IL-6 induziert die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen, erhält das frühe Überleben der Antikörper-produzierenden Plasmazellen und erhöht die Produktion der AQP4-IgG (24). Beide therapeutische Ansätze sind wirksam, um das Risiko für Schübe zu reduzieren, erscheinen jedoch nicht ausreichend effektiv NMOSD-Schübe zu vermeiden.

Ravulizumab setzt an der Komplementsystemaktivierung zur hocheffektiven Schubprophylaxe an, einem der Hauptmechanismen bei der Entstehung der NMOSD.

Wirkmechanismus von Ravulizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Ravulizumab gehört zum IgG-Isotyp und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den terminalen 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 Bildung des MAC entgegen (siehe Abbildung 2-2). Die Komplement-vermittelte Zytotoxizität kann somit durch Ravulizumab verhindert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten (25-27). 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 (8). Als Opsonisierung bezeichnet man einen Prozess, bei welchem eine Markierung der Zelloberfläche von Pathogenen erfolgt, sodass diese im Folgenden vom Immunsystem eliminiert werden können. Vergleichende Studien zeigen, dass durch die Komplementinhibition mittels monoklonaler Antikörper, im Vergleich zu anderen Ansätzen zur Behandlung der NMOSD, die Schübe am effektivsten verhindert werden (18, 28-30).

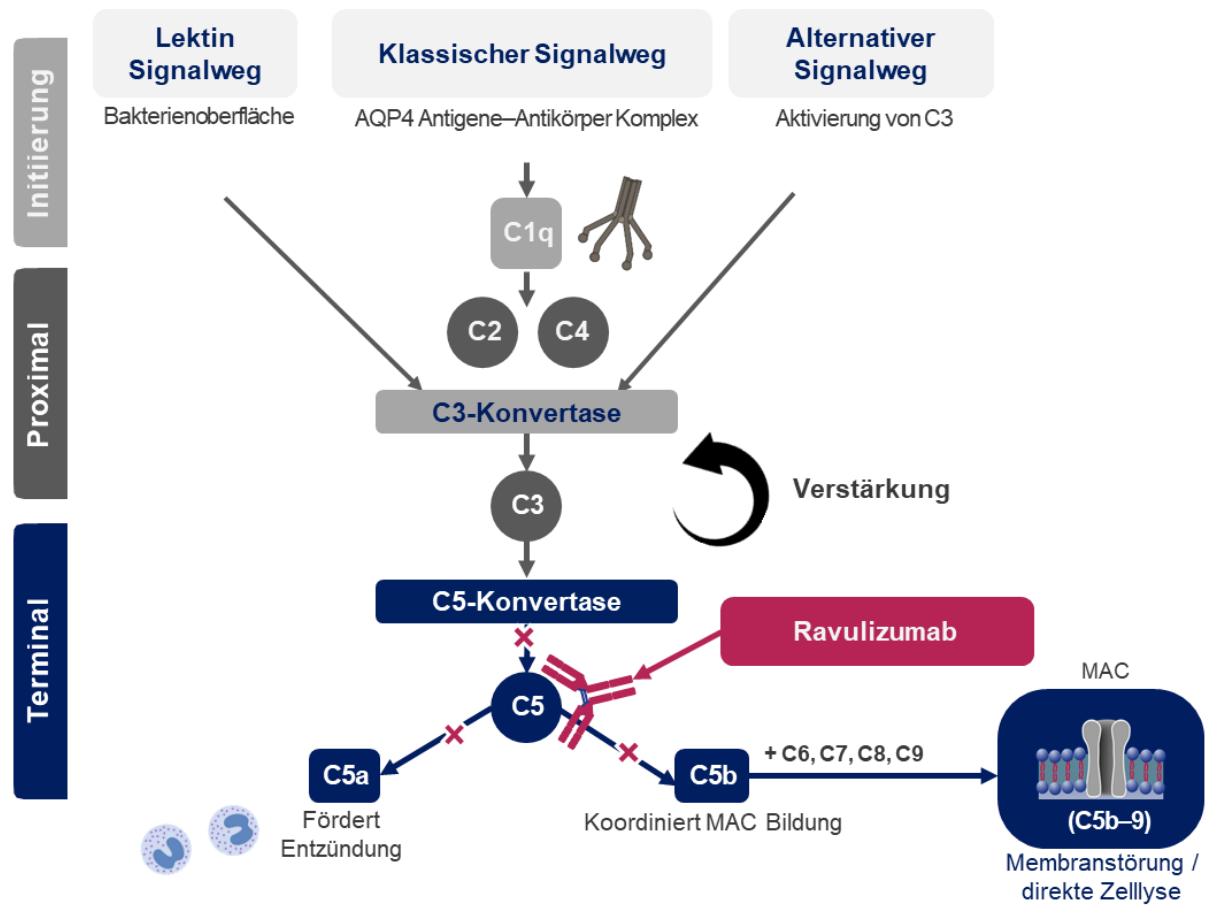


Abbildung 2-2: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b und hierdurch die Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC). Somit kann die Komplement-vermittelte Zytotoxizität und Folgen der Schädigung der Astrozyten verhindert werden. AQP4: Aquaporin 4. Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf Walport (2001) (31) und Risitano et al. (2019) (32).

Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern

Die Entfernung von Antikörpern aus der Blutbahn im Rahmen der Elimination basiert überwiegend auf ihrer Aufnahme in die Endothelzellen durch Endozytose. Es wird angenommen, dass Ravulizumab als monoklonaler Antikörper des IgG-Isotyps auf die gleiche Art und Weise wie andere endogene IgG metabolisiert und ähnlich eliminiert wird. Eine schematische Übersicht über den Prozess der Endozytose, der verminderten Eliminierung und des verbesserten Recyclings von Ravulizumab in Endothelzellen ist in Abbildung 2-3 dargestellt.

Zunächst werden freie Antikörper oder Antigen-Antikörper-Komplexe in ein angesäuertes, als Endosom bezeichnetes Vesikel in das Zellinnere des Endothels 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 den FcRn im Endosom. Sofern der Antikörper eine hohe Affinität für FcRn besitzt, kann er

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

recycelt werden und zurück in den Blutkreislauf gelangen (27, 33, 34). Ravulizumab nutzt verstärkt diesen Recyclingprozess, indem der Antikörper in den Endosomen (im sauren Milieu) eine hohe Affinität zu FcRn aufweist (27, 33, 34).

Ebenso werden Antigen-Antikörper-Komplexe durch einen als (engl.) target mediated drug disposition (TMDD) bezeichneten Prozess verstärkt lysosomal abgebaut (27). Kann der Antigen-Antikörper-Komplex jedoch pH-abhängig im Lysosom dissoziieren, wird der freie Antikörper recycelt, während das freigesetzte Protein lysosomal abgebaut wird. Indem die Bindungseigenschaften von Ravulizumab an C5 pH-abhängig modifiziert wurden, dissoziiert der Antigen-Antikörper-Komplex (hier: C5-Ravulizumab-Komplex) im angesäuerten Endosom (Abbildung 2-3, Schritte rot E1 und 2). 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 (27).

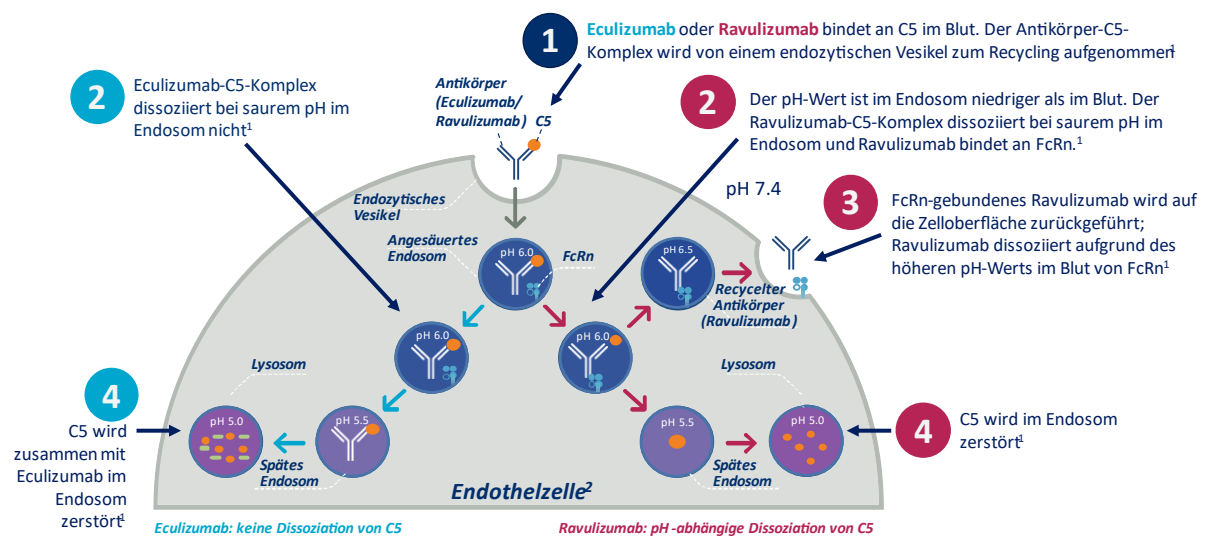


Abbildung 2-3: Verbesserte Recycling-Eigenschaften führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab. Nach Bindung des Eculizumab-C5-Komplexes an den FcRn (Schritt 1) wird dieser über Endozytose von der Endothelzelle aufgenommen. Der Komplex verbleibt an den FcRn gebunden (blau 2) und wird im späten Endosom abgebaut (blau 4), ohne dass der Antikörper recycelt wird. Die optimierte, pH-abhängige Dissoziation von Ravulizumab vom Antigen C5 (rot 2) führt hingegen zu einem verminderten Abbau von Ravulizumab und bedingt zusammen mit der verbesserten Anbindung an FcRn das gesteigerte Recycling von Ravulizumab (rot 3). C5 verbleibt dabei im späten Endosom und wird dort abgebaut (rot 4). C5: Komplementkomponente 5; FcRn: neonataler Fc Rezeptor (engl. neonatal fragment crystallizable receptor). Quelle: Eigene Darstellung, basierend auf Sheridan et al. (2018) (27) und Yang et al. (2017) (35).

Pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil von Ravulizumab

Ravulizumab wird intravenös als Infusionslösung verabreicht. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körpereigenschaftsabhängig und liegt als Initialdosis zwischen 2400 mg und 3000 mg und als Erhaltungsdosis zwischen 3000 mg und 3600 mg (1). Die Erhaltungsdosen beginnen dabei zwei Wochen nach der Initialdosis und werden alle acht Wochen verabreicht.

Im Rahmen der durchgeführten Phase 3-Studie ALXN1210-NMO-307, welche 58 erwachsene NMOSD-Patientinnen und -Patienten untersuchte, wurden neben der Wirksamkeit von Ravulizumab als primärer Endpunkt Daten zur Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) erhoben (36).

Die PK-Parameter nach der Initialdosis und nach der letzten Erhaltungsdosis zeigen, dass der Gesamtdurchschnitt des C_{max} und C_{trough} von Ravulizumab bei allen Patientinnen und Patienten im Behandlungsarm mit Ravulizumab auf einem vergleichbaren Level oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration lag. Dabei wurde bei allen Patientinnen und Patienten unmittelbar nach Gabe der Initialdosis Serumkonzentrationen von Ravulizumab im Fließgleichgewicht oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration von 175 $\mu\text{g}/\text{mL}$ erreicht und auf Basis von Erhaltungsdosen im achtwöchigen Abstand über die gesamte Behandlungsperiode entsprechend aufrechterhalten (36). Dies wird mit dem in Abbildung 2-4 dargestellten Konzentrations-Zeit-Profil von Ravulizumab über Verlauf der 26-wöchigen primären Behandlungsphase und der Langzeit-Extensionsphase der Studie ALXN1210-NMO-307 verdeutlicht.

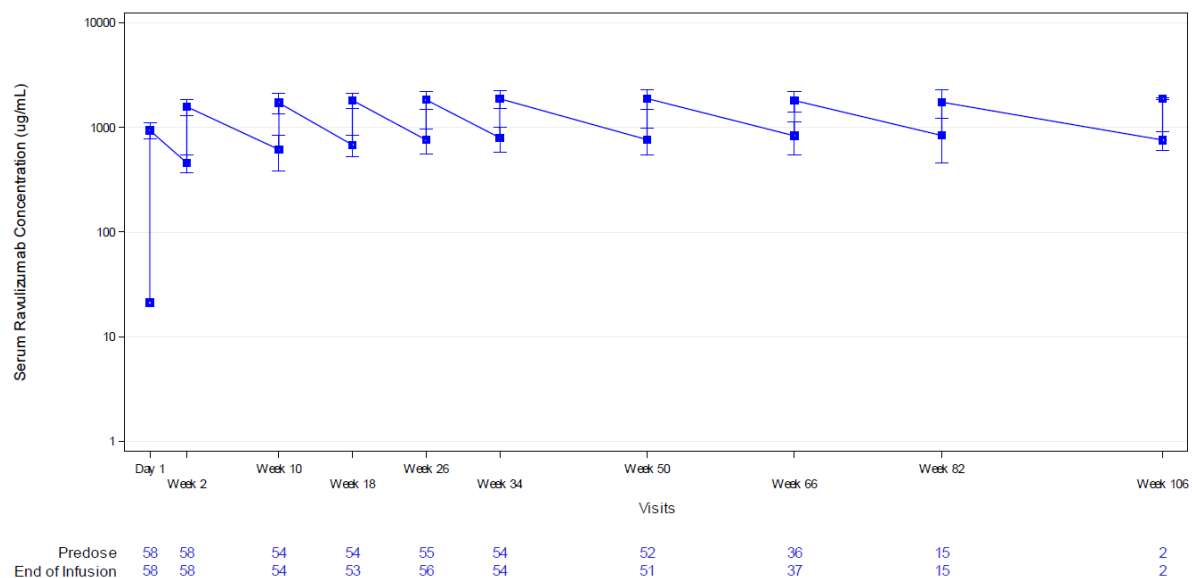


Abbildung 2-4: Konzentrations-Zeit-Profil von Ravulizumab bei Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab (blau) der 26-wöchigen primären Behandlungsphase und der Langzeit-Extensionsphase der Studie ALXN1210-NMO-307 (36). Aufgetragen ist die mittlere Serumkonzentration von Ravulizumab ($\mu\text{g}/\text{mL}$, logarithmische Skala) gegen die Zeit

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

(Tag 1, Wochen 2, 10, 18 und 26 in der Behandlungsphase und Wochen 34, 50, 66, 82 und 106 in der Langzeit-Extensionsphase), jeweils mit der Standardabweichung.

Neben den PK-Parametern von Ravulizumab wurden zudem dessen pharmakodynamische Parameter für NMOSD-Patientinnen und -Patienten untersucht. Dafür wurde vor und nach jeder Infusion von Ravulizumab die Konzentration von freiem Komplementfaktor C5 im Serum gemessen. Die freie C5 Serumkonzentrationen zur Baseline der Studie lag deutlich über $0,5 \mu\text{g/mL}$. Nach Gabe der ersten Infusionslösung mit Ravulizumab wurde eine schnelle, ab Woche 2 vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende Inhibition von freiem C5 beobachtet. Somit konnte die Komplementkaskade auf terminaler Ebene erfolgreich inhibiert werden, sodass Astrozyten vor komplementabhängiger Zytotoxizität geschützt werden konnten.

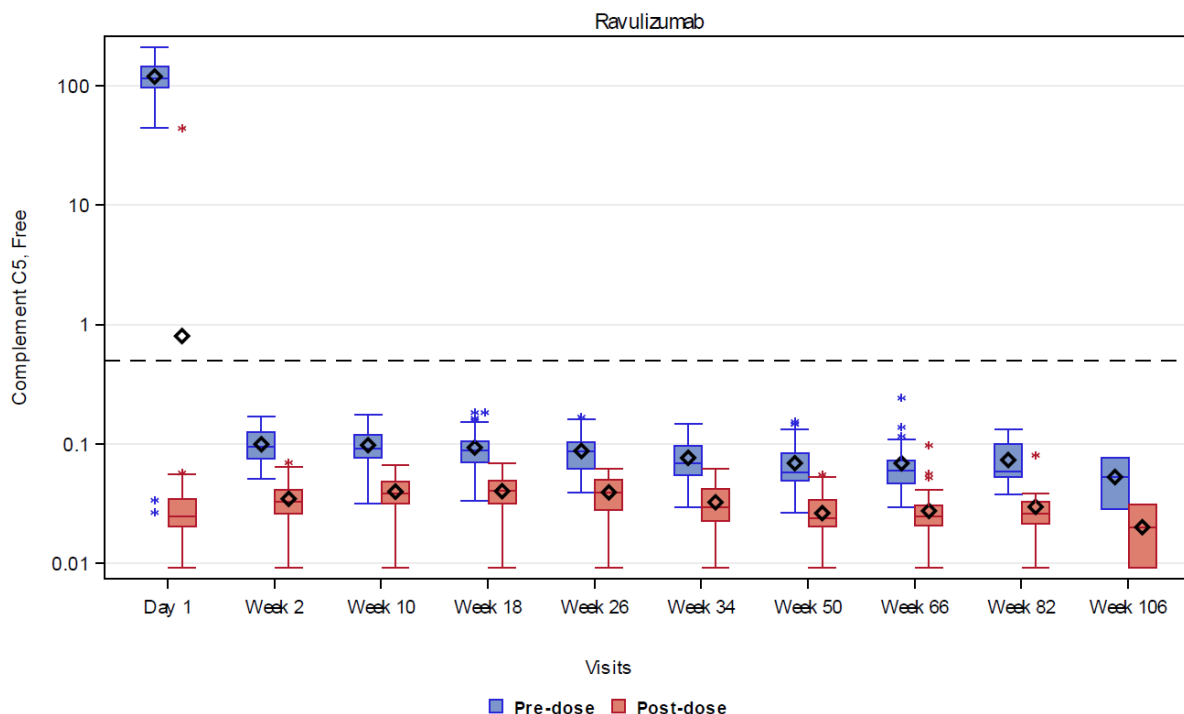


Abbildung 2-5: Der Box-Whisker-Plot zeigt für Patientinnen und Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und komplette Inhibition des C5 über den gesamten Verlauf der 26-wöchigen primären Behandlungsphase und der Langzeit-Extensionsphase der Studie ALXN1210-NMO-307 (36). Gezeigt ist die freie Serumkonzentration von C5 ($\mu\text{g/mL}$, logarithmische Skala) gegen die Zeit (Tag 1, Wochen 2, 10, 18 und 26 in der primären Behandlungsphase und Wochen 34, 50, 66, 82 und 106 in der Langzeit-Extensionsphase), jeweils vor (blaue Boxen) und nach (rote Boxen) Verabreichung von Ravulizumab. Die horizontale Linie in der Mitte jeder Box gibt den Median an, eine Raute den Mittelwert, und der obere und untere Rand des Kästchens markieren das 75. bzw. das 25. Perzentil. Die Whisker repräsentieren den 1,5-fachen Interquartilsbereich des unteren bzw. des oberen Quartils. Ausreißer werden durch Sternchen außerhalb der Whisker dargestellt. Die gestrichelten horizontalen Linien zeigen die Schwellenkonzentration von freiem C5 im Serum

von 0,5 µg/mL an. Für C5-Werte unterhalb der Quantifizierungsgrenze wurde die Hälfte der unteren Bestimmungsgrenze (0,00915 µg/mL) verwendet.

Neben der PK und PD wurde auch erfasst, ob bei Patientinnen und Patienten Antikörper gegen das Studienmedikament (engl. anti-drug antibodies, ADA) nachweisbar waren. So waren 5 Patientinnen und Patienten (8,6 %) unter Behandlung mit Ravulizumab vor Erhalt der ersten Dosis Studienmedikation zur Baseline positiv für ADA. In Woche 26 war eine oder einer dieser 5 Patientinnen und Patienten mit einem niedrigen Titer von 1:3 ADA-positiv. Der Ausgangstiter dieser Patientin oder dieses Patienten konnte nicht bestimmt werden. Auf der Grundlage der Definition von vorbestehender Immunreaktivität und angesichts der Tatsache, dass die einzige ADA-positive Probe (Woche 26) während der Behandlungsphase einen niedrigen Titer aufwies, wurde dieser Patient als Patient mit bereits bestehender Immunreaktivität eingestuft. Keine der im ADA-Assay positiven Proben wies eine neutralisierende Aktivität auf. Bei den mit Ravulizumab behandelten Patientinnen und Patienten wurden keine behandlungsbedingten ADA-Reaktionen oder ein Einfluss auf die PK, PD, Sicherheit oder Wirksamkeit von Ravulizumab beobachtet.

Vorteile des verlängerten Dosierungsintervalls bei der Therapie mit Ravulizumab

Ravulizumab (Ultomiris®) wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet NMOSD zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®) gezielt entwickelt. Ravulizumab wirkt dabei als C5 Komplementinhibitor, der unmittelbar am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der NMOSD ansetzt, der komplementabhängigen Zytotoxizität, ausgelöst durch die Aktivierung des Komplementsystems durch Autoantikörper gegen AQP4. Durch spezifische Modifikationen wird Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab in wesentlich höherem Maße recycelt, sodass die Halbwertszeit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab deutlich erhöht wird (siehe oben unter „Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern“) (27, 36). Im Vergleich zu Eculizumab werden in der jährlichen Erhaltungstherapie unter Ravulizumab dadurch bis zu 20 Infusionen weniger verabreicht, was einer Reduktion der Anzahl an notwendigen Infusionen um bis zu 77 % entspricht (1).

Während die Dosierung von Eculizumab im Anwendungsgebiet NMOSD nicht an das Körpergewicht angepasst wird, erfolgt mit Ravulizumab für NMOSD-Patientinnen und -Patienten eine individuelle körperlengewichtsabhängig dosierte Komplementinhibition. Dadurch kann eine potenzielle Unterexposition mit dem Wirkstoff und eine damit einhergehende unvollständige C5-Inhibition vermieden werden.

Fazit

Die sofortige, vollständige und anhaltenden Inhibierung des Komplementsystems auf Stufe des Komplementfaktors C5 führt zur einer effektiven und anhaltenden Schubvermeidung bei NMOSD-Patientinnen und -Patienten, sodass die Progression der Erkrankung gestoppt wird. Des Weiteren werden unter der Behandlung mit Ravulizumab bis zu 20 Infusionen (77 %) weniger als unter der Behandlung mit Eculizumab verabreicht, sodass die Belastung ihrer lebenslangen Therapie deutlich reduziert ist.

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 NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind	nein	05.05.2023	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 (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.

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
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	02.07.2019
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem Hämolytisch-Urämischen Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (siehe Abschnitt 5.1).	26.06.2020
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): (i) bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, (ii) bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).	01.09.2021
Ultomiris® wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR) -positiven Patienten mit gMG.	23.09.2022

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 wurden der Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®) entnommen (1).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.1 erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturlieferantenbanken als auch durch die der EMA-Zulassung von den zugrunde liegenden Dokumenten der Alexion Europe SAS. Der Wirkmechanismus des Arzneimittels wurde anhand öffentlich verfügbarer Publikationen aus der Literaturrecherche und der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beschrieben.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.2 für das Anwendungsgebiet von Ravulizumab in Deutschland Fachinformation für Ravulizumab (Ultomiris®) entnommen (1).

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. Alexion Pharmaceuticals Inc. Ultomiris - Fachinformation. Stand: Mai 2023.
2. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):535-44.
3. Pache F, Wildemann B, Paul F, Jarius S. [Neuromyelitis optica]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(2):100-14.
4. Piatek P, Domowicz M, Lewkowicz N, Przygodzka P, Matysiak M, Dzitko K, et al. C5a-Preactivated Neutrophils Are Critical for Autoimmune-Induced Astrocyte Dysregulation in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Frontiers in Immunology.* 2018;9.
5. Ghebrehiwet B. The complement system: an evolution in progress. *F1000Res.* 2016;5:2840.
6. Morgan BP, Chamberlain-Banou J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clin Exp Immunol.* 2006;146(2):294-302.
7. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. *Blood.* 2015;126(22):2459-65.
8. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):479-92.
9. Seifert-Held. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders (NMOSD) and Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Diseases (MOGAD): psychopraxis. *neuropraxis.* 2022 Oct 6:1-5. doi: 10.1007/s00739-022-00850-4.
10. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):137-45.
11. Chamberlain JL, Huda S, Whittam DH, Matiello M, Morgan BP, Jacob A. Role of complement and potential of complement inhibitors in myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorders: a brief review. *J Neurol.* 2021;268(5):1643-64.
12. Oklinski MK, Skowronski MT, Skowronska A, Rützler M, Nørgaard K, Nieland JD, et al. Aquaporins in the Spinal Cord. *International Journal of Molecular Sciences.* 2016;17(12):2050.
13. Pittock SJ, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica and the evolving spectrum of autoimmune aquaporin-4 channelopathies: a decade later. *Ann N Y Acad Sci.* 2016;1366(1):20-39.

14. Kitley J, Woodhall M, Leite MI, Palace J, Vincent A, Waters P. Aquaporin-4 antibody isoform binding specificities do not explain clinical variations in NMO. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(4):e121.
15. Mortensen SA, Sander B, Jensen RK, Pedersen JS, Golas MM, Jensenius JC, et al. Structure and activation of C1, the complex initiating the classical pathway of the complement cascade. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017;114(5):986-91.
16. Asavapanumas N, Tradtrantip L, Verkman AS. Targeting the complement system in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(8):1073-86.
17. Tradtrantip L, Asavapanumas N, Verkman AS. Emerging therapeutic targets for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(3):219-29.
18. Pittock SJ, Zekeridou A, Weinshenker BG. Hope for patients with neuromyelitis optica spectrum disorders - from mechanisms to trials. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(12):759-73.
19. Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, et al. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2007;69(24):2221-31.
20. Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, Fryer JP, Kryzer TJ, Chamberlain JL, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 2008;205(11):2473-81.
21. Hinson SR, Romero MF, Popescu BF, 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*. 2012;109(4):1245-50.
22. Cotzomi E, Stathopoulos P, Lee CS, Ritchie AM, Soltys JN, Delmotte FR, et al. Early B cell tolerance defects in neuromyelitis optica favour anti-AQP4 autoantibody production. *Brain*. 2019;142(6):1598-615.
23. Kim SH, Jeong IH, Hyun JW, Joung A, Jo HJ, Hwang SH, et al. Treatment Outcomes With Rituximab in 100 Patients With Neuromyelitis Optica: Influence of FCGR3A Polymorphisms on the Therapeutic Response to Rituximab. *JAMA Neurol*. 2015;72(9):989-95.
24. 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*. 2011;108(9):3701-6.
25. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation. Stand: 18.04.2023.
26. Brodsky RA, Peffault De Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. A Prospective Analysis of Breakthrough Hemolysis in 2 Phase 3 Randomized Studies of Ravulizumab (ALXN1210) Versus Eculizumab in Adults with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):2330-.
27. 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.
28. Luo J, Yu J, Sui Z, Zhong Y, Zheng Q, Li L. Comparison on the effect of seven drugs to prevent relapses of neuromyelitis optica spectrum disorders: A modeling analysis of literature aggregate data. *International Immunopharmacology*. 2022;110:109004.
29. Levy M, Fujihara K, Palace J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Lancet Neurol*. 2021;20(1):60-7.
30. Stathopoulos P, Dalakas MC. The role of complement and complement therapeutics in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2022;18(9):933-45.
31. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1058-66.

32. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol.* 2019;10:1157.
33. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-88.
34. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548-58.
35. Yang D, Giragossian C, Castellano S, Lasaro M, Xiao H, Saraf H, et al. Maximizing in vivo target clearance by design of pH-dependent target binding antibodies with altered affinity to FcRn. *MAbs.* 2017;9(7):1105-17.
36. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-NMO-307 Clinical Study Report, Report body Version 1.0. 2022.