



## **Swissmedic erteilt Soliris® (Eculizumab) Zulassung für Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG)**

Erste und einzige zugelassene komplementbasierte Therapie für Patienten mit refraktärer gMG

**ZÜRICH, Schweiz, 9. Januar 2019** — Alexion Pharma GmbH hat bekannt gegeben, dass die Schweizerische Zulassungs- und Aufsichtsbehörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (Swissmedic) die Indikationserweiterung für Soliris (Eculizumab) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind, zugelassen hat. Soliris ist die erste und einzige komplementbasierte Therapie, die in der Schweiz zugelassen ist.<sup>1-4</sup> Patienten mit refraktärer gMG sprechen auf die derzeit angewendeten Therapien nicht an oder vertragen diese nicht. Sie leiden weiterhin an umfassender Muskelschwäche und schweren funktionseinschränkenden Krankheitssymptomen. Wiederholte Krankheitsschübe und Krisen können Spitalaufenthalte und Intensivpflege erforderlich machen und lebensbedrohlich sein.<sup>5-7</sup>

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl, Direktor der Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie am Universitätsklinikum Münster (Deutschland), weiss aus seinem Klinikalltag: *„Für die sehr seltenen Fälle von therapie-refraktärer Myasthenia gravis gab es bis vor kurzem keine zugelassene Therapie. Mit Soliris steht nun erstmals eine wirksame und klinisch überprüfte Therapie zur Verfügung. Unsere eigenen Erfahrungen mit Soliris decken sich im Wesentlichen mit den Ergebnissen der klinischen Phase-III REGAIN-Studie mit 125 Patienten: Nach Beginn der Therapie konnten wir eine Besserung der Symptome sowie eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes innerhalb der ersten Wochen feststellen. Die begleitende Immuntherapie, insbesondere die nebenwirkungsreiche Kortisontherapie, konnte teilweise reduziert werden. Das sieht schon vielversprechend aus, allerdings haben wir noch keine Langzeiterfahrungen.“*

Die chronische, unkontrollierte Komplementaktivierung als Teil der Reaktion des Immunsystems kann eine wesentliche Rolle bei den schwächenden Symptomen und potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen der refraktären gMG spielen.<sup>8-10</sup> Soliris ist der erste Vertreter einer Arzneimittelklasse, der den terminalen Teil der Komplementkaskade spezifisch und effektiv hemmt.

*„Unser umfassendes Verständnis über komplementvermittelte Erkrankungen und die Teilnahme von Patienten und Prüfarzten an unserem klinischen Programm ermöglichten die Entwicklung von Soliris für die Behandlung von Patienten mit refraktärer gMG,“ sagte Orestis Briasoulis, MD, MSc, Associate Medical Director Schweiz bei Alexion. „Wir freuen uns sehr, den Patienten in der Schweiz diese neue Therapieoption anbieten zu können.“*

Swissmedic stützte die Zulassung der Indikationserweiterung für Soliris auf umfassende klinische Daten aus der Phase-3-Studie REGAIN (MG-301) und ihrer langfristigen offenen Erweiterungsstudie (MG-302).

Soliris ist in der EU als erstes und einziges komplementbasiertes Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG), in den USA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver gMG und in Japan zur Behandlung von Patienten mit gMG, die anti-AChR-Antikörper-positiv sind und deren

Symptome mit einer hochdosierten intravenösen Immunglobulin (IVIG)-Therapie oder Plasmapherese (PLEX) schwer zu kontrollieren sind, zugelassen. Soliris ist nun auch in der Schweiz als erstes und einziges komplementbasiertes Arzneimittel zur Behandlung der refraktären gMG bei Erwachsenen, die anti-AChR-Antikörper-positiv sind, zugelassen. Soliris hat die Orphan Drug Designation (ODD) erhalten für die Behandlung von Patienten mit MG in den USA und der EU und für die Behandlung von Patienten mit refraktärer gMG in Japan.

### **Über refraktäre generalisierte Myasthenia gravis**

Myasthenia gravis ist eine belastende, chronische und fortschreitende neuromuskuläre Autoimmunkrankheit, die in jedem Lebensalter auftreten kann, aber bei Frauen meist vor dem 40. und bei Männern nach dem 60. Lebensjahr einsetzt.<sup>5,6,12,13</sup> In der Regel kommt es zunächst zu einer Schwäche in den Muskeln, welche die Bewegungen der Augen und Augenlider kontrollieren. Dann entwickelt sich die Erkrankung häufig zu einer schwereren und generalisierten Form – der sogenannten generalisierten Myasthenia gravis (gMG). Diese äussert sich in einer Schwäche der Kopf-, Hals-, Rumpf-, Gliedmassen- und Atemwegsmuskulatur.<sup>13</sup>

Obwohl die meisten gMG-Patienten mit MG-Therapien behandelt werden können, gelten 10-15% der Patienten als therapie-refraktär, d. h. sie sprechen auf viele MG-Therapien nicht an und leiden weiterhin an umfassender Muskelschwäche und schweren, funktionseinschränkenden Krankheitssymptomen wie undeutlicher Sprache, Erstickungsanfällen, Schluckbeschwerden, Doppelbildern oder Verschwommensehen, einschränkender Fatigue, Immobilität mit Unterstützungsbedarf, Kurzatmigkeit und mitunter Atemstillstand.<sup>1-2,11</sup> Bei Komplikationen, Verschlimmerungen der Erkrankung und myasthenischen Krisen kann eine Aufnahme ins Krankenhaus bzw. auf die Intensivstation mit längerem Aufenthalt erforderlich werden, da diese Ereignisse lebensbedrohlich sein können.<sup>5-7</sup>

Bei anti-AChR-Antikörper-positiven Patienten wird das eigene Immunsystem aktiviert und produziert Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR), einen Rezeptor, der sich auf Muskelzellen der neuromuskulären Endplatte befindet und von den Nervenzellen zur Kommunikation mit den Muskeln genutzt wird.<sup>5-6</sup> Durch die Bindung dieser Antikörper an den AChR wird die Komplementkaskade aktiviert, eine weitere Komponente des Immunsystems, die zu einer lokalisierten Zerstörung der Muskelfasermembran der neuromuskulären Endplatte führt. Als Folge wird die Kommunikation zwischen Nerv und Muskel beeinträchtigt, was wiederum zum Verlust der normalen Muskelfunktion führt.<sup>8-10,14</sup>

### **Über Soliris® (Eculizumab)**

Soliris ist ein Komplementinhibitor und damit der erste Vertreter einer Arzneimittelklasse, der durch Hemmung des C5-Proteins im terminalen Teil der Komplementkaskade wirkt. Dabei handelt es sich um einen Teil des Immunsystems, der bei unkontrollierter Aktivierung bei schwerwiegenden seltenen und äusserst seltenen Erkrankungen wie der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH), dem atypischen hämolytisch-urämischen Syndrom (aHUS) und der anti-AChR-Antikörper-positiven refraktären generalisierten Myasthenia gravis (gMG) eine wesentliche Rolle spielt.

Soliris ist in den USA, der EU, Japan und anderen Ländern als erstes und einziges Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit PNH und aHUS, in der EU als erstes und einziges Arzneimittel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG), in den USA zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver gMG und in Japan zur Behandlung von Patienten mit gMG, die anti-AChR-Antikörper-positiv sind und deren Symptome mit einer hochdosierten intravenösen Immunglobulin

(IVIG)-Therapie oder Plasmapherese (PLEX) schwer zu kontrollieren sind, zugelassen. Soliris ist nun auch in der Schweiz als erstes und einziges Arzneimittel zur Behandlung der refraktären gMG bei Erwachsenen, die anti-AChR-Antikörper-positiv sind, zugelassen. Soliris ist nicht zur Behandlung von Patienten mit dem durch Shigatoxin-bildende E. coli ausgelösten hämolytisch-urämisches Syndrom (Shiga-toxin E. coli-related hemolytic uremic syndrome, STEC-HUS) angezeigt. Soliris hat die Orphan Drug Designation (ODD) erhalten für die Behandlung von Patienten mit PNH in den USA, der EU, Japan und in vielen anderen Ländern, für die Behandlung von Patienten mit aHUS in den USA, der EU und in vielen anderen Ländern, für die Behandlung von Patienten mit MG in den USA und der EU und für die Behandlung von Patienten mit refraktärer gMG in Japan sowie für die Behandlung von Patienten mit NMOSD in den USA, der EU und Japan. Alexion und Soliris wurden mit einigen der höchsten Auszeichnungen der pharmazeutischen Industrie für die medizinische Innovation der Komplementinhibition geehrt: Prix Galien USA (2008 für das beste Biotechnologieprodukt) und Prix Galien France (2009 in der Kategorie Arzneimittel für seltene Krankheiten).

Für weitere Informationen über Soliris® (einschliesslich Informationen zu schwerwiegenden Meningokokkeninfektionen) beachten Sie bitte die vollständige Fachinformation. Diese ist unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch) verfügbar.

### **Wichtige Sicherheitsinformationen zu Soliris®**

Soliris (Eculizumab) ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten. Das Dosierungsschema zur Behandlung der refraktären gMG bei Erwachsenen (≥18 Jahre) besteht aus einer 4-wöchigen Induktionsphase, an die sich eine Erhaltungsphase anschliesst. Induktionsphase: 900 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten einmal wöchentlich in den ersten 4 Wochen verabreicht wird. Erhaltungsphase: 1200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten in Woche 5 verabreicht wird, gefolgt von 1200 mg Soliris als intravenöse Infusion, die über 25-45 Minuten alle 14 ± 2 Tage verabreicht wird.

Die Therapie mit Soliris darf nicht ohne vorherige Impfung gegen *Neisseria meningitidis* eingeleitet werden, die mindestens 2 Wochen vor Beginn der Behandlung verabreicht werden muss. Patienten unter 2 Jahren und solche, die Soliris eher als 2 Wochen nach einer Meningokokkenimpfung erhalten, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Impfstoffe gegen die Serotypen A, C, Y, W135 und B, sofern verfügbar, werden empfohlen, um Infektionen mit den häufig pathogenen Meningokokken Serogruppen zu verhindern. Patienten müssen eine Impfung bzw. Auffrischungsimpfung gemäss den nationalen Impfeempfehlungen erhalten.

Die Therapie mit Soliris darf nicht eingeleitet werden bei Patienten: i. mit nicht ausgeheilte Infektion mit *Neisseria meningitidis*, ii. ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis* (es sei denn, sie erhalten eine geeignete Antibiotikaprophylaxe bis zwei Wochen nach Impfung) iii. hereditären Komplementdefekten. Unerwünschte Wirkungen: Sehr häufig: Kopfschmerzen. Häufig: Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Lippenherpes, Leukopenie, Anämie, Insomnie, Schwindelgefühl, Dysgeusie, Tremor, Hypertonie, oropharyngeale Schmerzen, Husten, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen in Extremitäten, Fieber, Schüttelfrost, Fatigue, grippeähnliche Erkrankung. Gelegentlich: Meningokokken-Infektion, Sepsis, septischer Schock, Peritonitis, Infektion der unteren Atemwege, Pilzinfektion, Virusinfektion, Bronchitis, Abszess, Zellulitis, Grippe, gastrointestinale Infektion, Zystitis, Infektion, Sinusitis, Zahninfektion, Thrombozytopenie, Lymphopenie, anaphylaktische Reaktion, Hypersensitivität, Appetitverlust, Angst, Depression, Stimmungsschwankungen, Parästhesie, verschwommenes Sehen, Tinnitus, Vertigo, Palpitation, akzelerierte Hypertonie, Hypotonie, Hitzewallungen, Venenerkrankung, Dyspnoe, Nasenbluten, Halsreizung, verstopfte Nase, Rhinorrhoe, Obstipation, Dyspepsie, abdominales Spannungsgefühl, Urtikaria, Erythem, Petechien, Hyperhidrose, trockene Haut, Muskelkrämpfe, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Nackenschmerzen,

Gelenkschwellung, Nierenschädigung, Dysurie, Spontanerektion, Menstruationsstörungen, Ödeme, Thorax-Beschwerden, Asthenie, Schmerzen im Brustraum, Schmerzen an der Infusionsstelle, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht,  $\gamma$ -Glutamyltransferase erhöht, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt, infusionsbedingte Reaktion. Selten: Aspergillus-Infektion, bakterielle Arthritis, Gonokokken-Infektion des Urogenitaltrakts, Haemophilus-influenzae-Infektion, Impetigo, Zahnfleischentzündung, Malignes Melanom, Myelodysplastisches Syndrom, Hämolyse, abnormer Gerinnungsfaktor, Erythrozyten-Agglutination, Koagulopathie, Morbus Basedow, abnorme Träume, Schlafstörungen, Synkope, Bindehautreizung, Hämatom, gastroösophageale Refluxkrankheit, schmerzendes Zahnfleisch, Ikterus, Dermatitis, Depigmentstörung der Haut, Trismus, Hämaturie, Extravasat, Parästhesie an der Infusionsstelle, Wärmegefühl. Coombs-Test positiv.

**Stand der Information:** Oktober 2018. Für weitere Informationen konsultieren sie bitte die aktuelle Fachinformation auf <http://www.swissmedinfo.ch>. **ZULASSUNGSINHABERIN:** Alexion Pharma GmbH - Giesshübelstrasse 30 - 8045 Zürich

**ZULASSUNGSNUMMER:** Swissmedic 59 282 **ABGABEKATEGORIE:** A

### Über Alexion

Alexion ist ein weltweites biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von lebensverändernden Therapien für Patienten und Familien, die von folgenschweren und seltenen Krankheiten betroffen sind, spezialisiert hat. Alexion ist seit mehr als 20 Jahren der weltweite Marktführer auf dem Gebiet der Komplementinhibition und hat den ersten und einzigen zugelassenen Komplementinhibitor zur Behandlung von Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) und anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) entwickelt und vermarktet und erforscht ihn auch für Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD). Darüber hinaus verfügt Alexion über zwei hochinnovative Enzymersatztherapien für Patienten mit lebensbedrohlichen und äusserst seltenen Stoffwechselstörungen, der Hypophosphatasie (HPP) und dem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (LAL-Mangel). Zudem entwickelt das Unternehmen mehrere Therapien für das mittlere bis späte Krankheits-Stadium, darunter einen zweiten Komplementinhibitor, ein Kupferbindemittel für die Wilson-Krankheit und einen antineonatalen Fc-Rezeptor(FcRn)-Antikörper für seltene, durch Immunglobulin G (IgG) ausgelöste Krankheiten. Alexion konzentriert seine Forschungsaktivitäten auf neuartige Moleküle und Ziele in der Komplementkaskade und seine Entwicklungsarbeit in den therapeutischen Kernbereichen Hämatologie, Nephrologie, Neurologie und Stoffwechselstörungen. Das Unternehmen Alexion war sieben Jahre in Folge auf der Forbes-Liste der innovativsten Unternehmen der Welt und hat seinen Hauptsitz in Boston, dem Innovationsdistrikt von Massachusetts. Das Unternehmen hat Niederlassungen auf der ganzen Welt und betreut Patienten in mehr als 50 Ländern. Weitere Informationen über Alexion finden Sie unter: [www.alexionpharma.eu](http://www.alexionpharma.eu).

### Zukunftsgerichtete Aussagen

Diese Pressemitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen, einschliesslich Aussagen in Bezug auf den möglichen medizinischen Nutzen von Soliris® (Eculizumab) zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) sowie hinsichtlich der zukünftigen klinischen, behördlichen und kommerziellen Pläne von Alexion für Soliris® zur Behandlung der Myasthenia gravis. Zukunftsgerichtete Aussagen unterliegen Faktoren, die dazu führen können, dass sich die Resultate und Pläne von Alexion von den ursprünglichen Erwartungen unterscheiden. Zu diesen Faktoren gehören zum Beispiel die Risiken und Unsicherheiten der Arzneimittelentwicklung, Entscheidungen der Zulassungsbehörden hinsichtlich der Angemessenheit unserer Forschung und der Marktzulassung oder erheblicher Einschränkungen bei der Vermarktung von Eculizumab zur Behandlung der gMG, Verzögerungen, Unterbrechungen oder Ausfall bei der Herstellung und Lieferung unserer Produkte und Produktkandidaten, nicht ausreichende

Abklärung von Fragen, die von der FDA oder anderen Zulassungsbehörden gestellt wurden, die Möglichkeit, dass Ergebnisse klinischer Studien nicht von prädiktivem Wert für die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse unserer Produkte bei grösseren Patientenpopulationen sind, die Möglichkeit, dass sich klinische Studien mit unseren Produktkandidaten verzögern könnten, die Zulänglichkeit unserer Meldeprozesse bezüglich Pharmakovigilanz und Arzneimittelsicherheit, das Risiko, dass Drittzahler (einschliesslich staatlicher Stellen) die Kosten der Anwendung unserer Produkte nicht in akzeptabler Höhe übernehmen oder weiterhin übernehmen, die Auswirkungen von Anfechtungen und Einspruchsverfahren auf unser geistiges Eigentum, die Geltendmachung oder potenzielle Geltendmachung Dritter, dass die Herstellung, Anwendung oder der Verkauf unserer Produkte ihr geistiges Eigentum verletzt, Risiken bezüglich behördlicher Untersuchungen einschliesslich Untersuchungen von Alexion durch die U.S. Securities and Exchange Commission (SEC) und das U.S. Department of Justice (DOJ), das Risiko, dass sich geplante Einreichungen von Zulassungsanträgen verzögern, das Risiko, dass Schätzungen im Hinblick auf die Anzahl der Patienten mit gMG ungenau sind, sowie eine Reihe anderer Risiken, die in regelmässigen Abständen in den bei der SEC eingereichten Unterlagen ausgeführt werden. Hierzu gehören unter anderem die Risiken, die in dem Quartalsbericht von Alexion auf Formular 10-Q für den Zeitraum bis einschliesslich 30. September 2018 und in unseren anderen bei der SEC hinterlegten Unterlagen dargelegt sind. Alexion beabsichtigt nicht, diese zukunftsgerichteten Aussagen zu aktualisieren, um Ereignissen oder Umständen Rechnung zu tragen, die nach dem Datum dieser Mitteilung eintreten, sofern dazu keine gesetzliche Verpflichtung besteht.

**Kontakt:**

Alexion Pharmaceuticals

Lauren Cettier, lauren.cettier@alexion.com, +41 (0)79 572 25 83

Director, EMEAC Communications

**Literatur**

1. Silvestri N, Wolfe G. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J. Clin Neuromuscul Dis.* 2014;15(4):167-178.
2. Howard J. Targeting the Complement System in Refractory Myasthenia Gravis. *Supplement to Neurology Reviews.* Februar 2016.
3. Suh J., Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical Characteristics of Refractory Myasthenia Gravis Patients. *Yale J Biol Med.* 2013;86(2):255-260.
4. Swiss approval 7 December 2018. More information available at: <http://www.swissmedicinfo.ch/>
5. Howard JF, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2013;48(1):76-84.
6. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myasthenia Gravis Fact Sheet. Veröffentlicht im Mai 2017. [http://www.ninds.nih.gov/disorders/myasthenia\\_gravis/detail\\_myasthenia\\_gravis.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/myasthenia_gravis/detail_myasthenia_gravis.htm).
7. Sathasivam S. Diagnosis and management of myasthenia gravis. *Progress in Neurology and Psychiatry.* Januar/Februar 2014.
8. Tüzün E, Huda R, Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *JAutoimmun.* 2011;37(2):136-143.
9. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev. Clin.Immunol.* 2012;8(5), 427-428.
10. Conti-Fine, et al. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006; 116:2843-2354.
11. Sanders DB, Wolfe, GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 Jul 26;87(4):419-25.
12. Huda R, Tüzün E, Christadoss P. Targeting complement system to treat myasthenia gravis. *Rev. Neurosci.* 2014; 25(4): 575–583.
13. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol.* 2009-8(5): 475-490.
14. Buzzard, K. A., N. J. Meyer, T. A. Hardy, D. S. Riminton and S. W. Reddel. Induction intravenous cyclophosphamide followed by maintenance oral immunosuppression in refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2015;52(2): 204-210.