

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: 23.07.2020

# 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 .....	21
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	21
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	22
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	22
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	23

**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: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1).....	15
Tabelle 2-4: Schlüsselparameter des pharmakokinetischen (PK) Modells ermittelt nach der letzten Erhaltungsdosis für erwachsene und pädiatrische Patienten. ....	18
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	21
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	22

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Schematischer Überblick über die drei verschiedenen Wege des Komplementsystems sowie des terminalen Membranangriffskomplexes MAC, welcher zur Lyse von pathogenen Zellen führt (14). .....	8
Abbildung 2-2: Vereinfachtes Schema zum alternativen Weg des Komplementsystems. ....	9
Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Zusammenhänge einer übermäßigen Aktivierung des Komplementsystems, der Schädigung des Endothelgewebes und den Prozessen der Koagulation, welche zur Bildung einer thrombotischen Mikroangiopathie führen (24). .....	11
Abbildung 2-4: Schematische Übersicht über die Prozesse der Endozytose, der Elimination und des Recyclings von Antikörpern. ....	13
Abbildung 2-5: Konzentrations-Zeit Profil der Serumkonzentration von Ravulizumab .....	16
Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit unter der Behandlung mit Ravulizumab .....	20

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
aHUS	Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve ( <i>area under the curve</i> )
CDR	Komplementaritätsbestimmende Region ( <i>Complementarity Determining Region</i> )
CFH, CFI, CFB	Komplementfaktor ( <i>Complement Factor</i> ) H, I, B
CFHR	Komplementfaktor H-zugehöriges Protein ( <i>Complement Factor H-Related Protein</i> )
CL	Zentrale Ausscheidung ( <i>Total Clearance</i> )
C <sub>max</sub>	Maximale beobachtete Serumkonzentration
C <sub>trough</sub>	Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls
FcRn	<i>Neonatal Fragment crystallizable Receptor</i>
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
MAC	Terminaler Membranangriffskomplex ( <i>Membrane Attack Complex</i> )
MCP	Membran-Kofaktor-Protein ( <i>Membrane Cofactor Protein</i> )
NO	Nummer ( <i>number</i> )
PK	Pharmakokinetisch
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Periphere Ausscheidung
STEC-HUS	Durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelöstes HUS
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TMDD	<i>Target Mediated Drug Disposition</i>
TTP	Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura
V <sub>c</sub>	Zentrales Verteilungsvolumen
V <sub>p</sub>	Peripheres Verteilungsvolumen
V <sub>z</sub>	Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand ( <i>Volume of distribution at steady state</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

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Ravulizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Ultomiris®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AA43</b>

*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 zur Behandlung von Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS), die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben (1). Das aHUS ist eine sehr seltene Erkrankung, welche durch eine Komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA) charakterisiert ist, die durch eine chronisch unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems ausgelöst wird. Das aHUS präsentiert sich klinisch mit der Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie (Mangel an roten Blutzellen), Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) und durch Mikrothromben hervorgerufene Schäden in lebenswichtigen Organen, meist den Nieren (2-4).

Bis zu 70 % der aHUS-Patienten entwickeln unbehandelt eine Nierenerkrankung im Endstadium oder sterben (2, 5, 6). Die durch die unkontrollierte Komplementaktivierung induzierten Nierenschäden verursachen schwere Nierenfunktionseinschränkungen, bis hin zum terminalen Nierenversagen und daraus resultierend die Notwendigkeit einer Dialyse oder Transplantation (7). Bedingt durch die Einschränkung der Nierenfunktion reichern sich schädliche Harnbestandteile (Stoffwechselabfallprodukte wie Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin) im Blut an, was als Urämie bezeichnet wird. aHUS manifestiert sich zu Beginn einer eingeschränkten Nierenfunktion in Form von unspezifischen Symptomen wie Fatigue, Hypertonie und Abdominalschmerzen, unbehandelt kann es aber schnell zu einer lebensbedrohlichen Situation führen (8). Zusätzliche Anzeichen und Symptome extrarenaler Organbeteiligungen treten ungefähr bei 20 % bis 48 % der Patienten auf und umfassen erhöhte Leberenzymwerte, Pankreatitis, Kolitis, Herzerkrankungen (z. B. Perikarditis), intraalveoläre Blutungen oder neurologische Auffälligkeiten (4, 9, 10). Die meisten Patienten benötigen einen Krankenhausaufenthalt, um eine gesicherte Diagnose und eine Kontrolle der Erkrankung zu gewährleisten. Viele Patienten präsentieren sich dabei in einem kritischen Zustand und benötigen eine Behandlung auf der Intensivstation und/oder eine Dialyse (4, 11).

aHUS tritt sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen auf, wobei das mediane Erkrankungsalter laut Analyse des größten globalen aHUS-Registers für deutsche Patienten 31 Jahre beträgt (12). Kinder weisen mit 6,7 % im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit 0,8 % eine deutlich höhere Mortalitätsrate im ersten Jahr nach Diagnose auf,

wobei Erwachsene jedoch ein deutlich höheres Risiko zeigen, eine terminale Nierenerkrankung zu entwickeln (9). aHUS muss im Rahmen der Differentialdiagnose klar von den anderen beiden pathophysiologischen Grundlagen für eine TMA, dem durch Shigatoxin-bildende Bakterien ausgelösten HUS (STEC-HUS oder typisches HUS) und der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP), abgegrenzt werden (13).

Ravulizumab wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet aHUS zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®) gezielt entwickelt und wirkt als Komplementinhibitor, der unmittelbar am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess des aHUS ansetzt, der Entwicklung einer TMA durch die terminalen Faktoren des Komplementsystems. Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus wird im Folgenden zunächst die Funktion des Komplementsystems bei gesunden Menschen und im nächsten Schritt der Pathomechanismus im Anwendungsgebiet aHUS beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird anschließend der Wirkmechanismus von Ravulizumab dargestellt. Die verlängerte Halbwertszeit von Ravulizumab basiert auf einem Prozess, welcher als Recycling bezeichnet wird und im Folgenden ebenfalls erläutert ist.

### **Die Funktion des Komplementsystems bei gesunden Menschen**

Das Komplementsystem stellt als Teil des angeborenen Immunsystems einen wichtigen sowie komplexen Mechanismus zur Abwehr von pathogenen Mikroorganismen sowie zur Beseitigung von beschädigten körpereigenen Zellen dar und setzt sich aus über 30 löslichen sowie membrangebundenen Proteinen zusammen. Hierbei spielt der Komplementfaktor C3 eine zentrale Rolle in der Aktivierung sowie als Regulationstarget innerhalb des Komplementsystems. Die Komplementfaktoren C5, C6, C7, C8 und C9 bewirken schließlich unmittelbar die Zerstörung einer pathogenen Zelle durch Bildung eines Transmembrankanals bzw. Rekrutierung und Aktivierung weiterer immunkompetenter Zellen (z. B. T-Lymphozyten und Makrophagen). Die Aktivierung der Komplementkaskade erfolgt über unterschiedliche Wege: 1. den klassischen Weg, ausgelöst durch Antigen-Antikörperkomplexe und vermittelt durch Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM), 2. den Lektinweg, ausgelöst durch Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche von Bakterien und anderen Pathogenen, oder durch 3. den alternativen Weg (14). Der alternative Weg ist konstitutiv aktiviert, da C3 in einem als „*tick over*“ bezeichneten Prozess langsam spontan autohydrolytisch zerfällt. Eine Übersicht über die verschiedenen Wege der Komplementkaskade ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

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 terminalen Membranangriffskomplex (*Membrane Attack Complex*, MAC) aus. Die Ausbildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche bewirkt die Entstehung eines transmembranen Kanals,



der lytischen Pore. Es kommt zu einer Perforation der Zellwand, was letztendlich zur Zytolyse und somit zum Zelltod von Pathogenen führt (14).

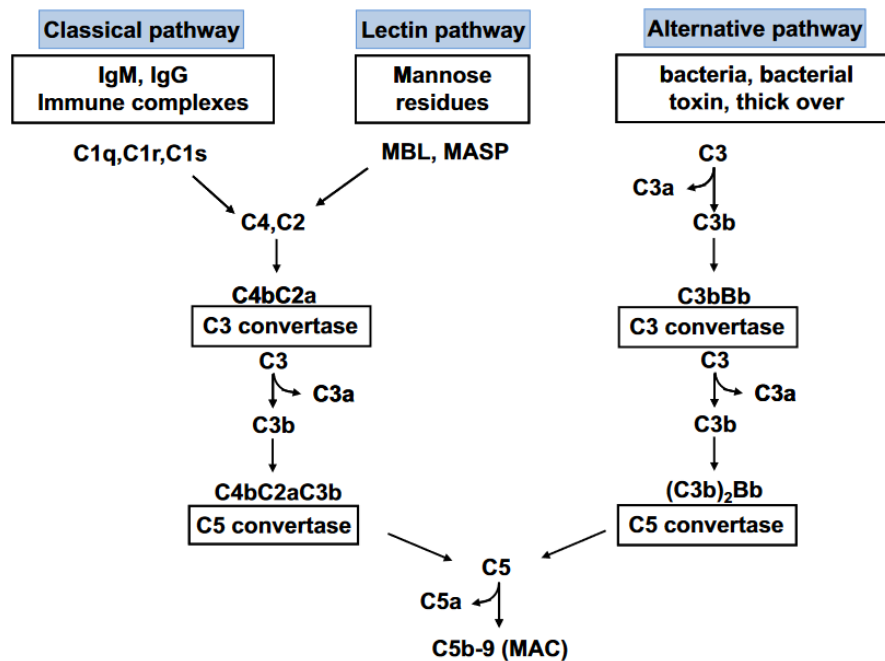


Abbildung 2-1: Schematischer Überblick über die drei verschiedenen Wege des Komplementsystems sowie des terminalen Membranangriffskomplexes MAC, welcher zur Lyse von pathogenen Zellen führt (14)<sup>1</sup>. Ravulizumab blockiert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b und demnach die Ausbildung des MAC (15). Somit kann das Komplementsystem inhibiert und die Komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie bei aHUS verhindert werden.

Das Komplementsystem erfährt mithilfe unterschiedlicher membrangebundener sowie auch löslicher Komplement-aktivierender und -inhibierender Proteine eine strenge und komplexe Regulation, um einen ungewollten Angriff auf gesunde körpereigene Zellen verhindern und gleichzeitig pathogene Zellen effektiv bekämpfen zu können. Die wichtigsten Regulatoren und Aktivatoren des alternativen Wegs sind in Abbildung 2-2 dargestellt. Zu diesen regulatorischen Proteinen zählen u.a. die löslichen Komplementfaktoren CFH und CFI (*Complement Factor (CF) H und I*) sowie das membrangebundene Membran-Kofaktor-Protein (*Membrane Cofactor*

<sup>1</sup> Diese Abbildung wurde unverändert 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>

Protein, MCP). CFB (*Complement Factor B*) wiederum wirkt aktivierend auf die Komplementkaskade, da es mit C3b den C3- sowie den C5- Konvertasekomplex bildet (14).

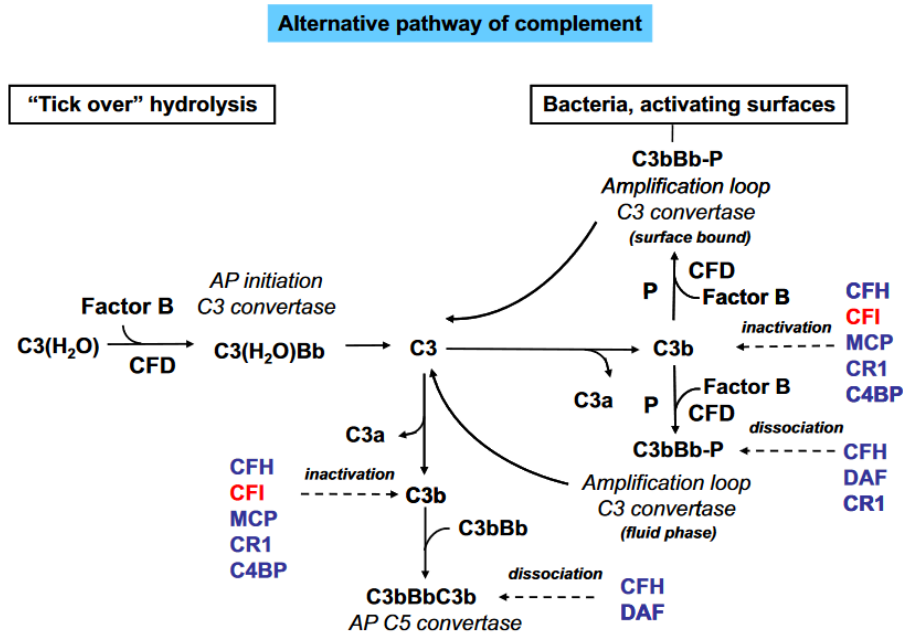


Abbildung 2-2: Vereinfachtes Schema zum alternativen Weg des Komplementsystems. C3 spielt eine zentrale Rolle, wobei u.a. CFH, CFI und MCP inaktivierend auf das Spaltprodukt C3b wirken. CFB (*Factor B*) wiederum wirkt aktivierend auf die Komplementkaskade, da es mit C3b den C3- sowie den C5-Konvertasekomplex bildet (14)<sup>2</sup>.

### Der Pathomechanismus im Anwendungsgebiet atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom

Die Grundlage der Pathophysiologie von aHUS ist die chronisch unkontrollierte Aktivierung des alternativen Wegs des Komplementsystems. Neben anderen sehr gut durchbluteten Organen stellen die Nieren hierbei in besonderem Maße einen Angriffspunkt für eine dauerhafte Schädigung durch das Komplementsystem dar, da die sehr kleinen Blutgefäße in den Glomeruli eine entsprechend große Endothel-Oberfläche besitzen und sie zudem stark durchblutet sind, um ihrer Aufgabe, der Filterung des Blutes, gerecht zu werden. Die Nieren besitzen eine spezifische Organdurchblutung von etwa 400 ml/min/100 g Gewebe. Das Myokard hingegen ist beispielsweise mit etwa 70 bis 80 ml/min/100 g Gewebe unter Ruhebedingungen deutlich weniger stark durchblutet (16).

<sup>2</sup> Diese Abbildung wurde unverändert 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>

Als Auslöser für aHUS wurde bisher eine Kombination aus sowohl genetischen als auch erworbenen Merkmalen festgestellt. Bei 60 % bis 70 % der Patienten treten Mutationen in den Genen der aktivierenden und regulierenden Proteine des Komplementsystems auf (4, 6, 9, 17), wobei etwa 10 % der Patienten eine Kombination mehrerer Mutationen aufweisen. Genmutationen, die mit aHUS assoziiert sind, betreffen u.a. die Komplementfaktoren CFH, CFB und CFI, den Komplementregulator MCP und die *Complement Factor H-Related Proteins* CFHR-1 und -3 sowie C3 selbst (18). Mutationen innerhalb des CFH-Gens sind bei bis zu 30 % der aHUS-Fälle feststellbar und stellen die am häufigsten auftretende genetische Prädisposition dar (19, 20). Zudem wurde bei 6 % bis 10 % der Patienten die Beteiligung von spezifischen Autoantikörpern meist gegen CFH festgestellt (4, 21, 22).

CFI ist eine Serinprotease, welche im Plasma zirkuliert und C3b durch Spaltung inaktiviert. CFH inhibiert die Aktivierung des alternativen Weges, indem es mit CFB um die Bindung von C3b zur Bildung des C3-Konvertasekomplexes konkurriert, die Dissoziation dieses Komplexes fördert und gleichzeitig als Cofaktor für CFI wirkt. MCP stellt auch einen Cofaktor von CFI dar und fördert damit ebenfalls die Degradierung von C3b an körpereigenen Zelloberflächen (14). Über die Beteiligung der CFHR-1 und -3 am Komplementsystem ist dagegen weniger bekannt. CFHR-1 bindet vermutlich innerhalb des C5-Konvertasekomplexes an C3b und inhibiert somit die Spaltung von C5 und die Bildung des MAC (23). Mutierte Proteine im Komplementsystem erzeugen ihre negative Wirkung auf unterschiedliche Art und Weise. Durch die Genmutation werden CFI, CFH und MCP entweder weniger oder gar nicht exprimiert bzw. ins Plasma sekretiert oder aber sie haben eine sog. *lack-of-function*, d.h. eine reduzierte Funktion, welche ihre Wirkung im Komplementsystem stark verringert. Die Komplementfaktoren CFB und C3 sind beide Vorstufen der Bestandteile des C3- sowie des C5-Konvertasekomplexes, wodurch sie zur Bildung des MAC beitragen, und zeigen bei aHUS-assoziierten Mutationen eine *gain-of-function*, d.h. eine erhöhte Aktivität dieser Proteine (18, 20). Diese Regulatoren sowie Aktivator bewirken mit ihren durch Genmutation veränderten Eigenschaften eine übermäßige und unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems, sodass gesunde Endothelzellen angegriffen werden, was schließlich zur klinischen Manifestation des aHUS in Form einer thrombotischen Mikroangiopathie führt.

Zwischen den Komponenten des Komplementsystems und den Prozessen der Koagulation bestehen ein enger Zusammenhang sowie diverse vernetzte Interaktionen, welche in Abbildung 2-3 schematisch dargestellt sind. Das Komplementsystem fördert die Aktivierung und besonders die Thrombin-vermittelte Aggregation der Blutplättchen und bewirkt zudem die Rekrutierung von Gerinnungsfaktoren und Zytokinen, welche in der Koagulation involviert sind (24, 25). Somit wird die Entstehung von Mikrothromben stark gefördert.

Des Weiteren tritt bei aHUS eine starke hämolytische Anämie durch den Mangel an roten Blutzellen (Erythrozyten) auf. Erythrozyten erreichen nicht ihre normale Lebensdauer, da sie durch intravaskuläre Schädigungen und Thromben in kleinen Blutgefäßen mechanisch zerstört werden. Diese zerstörten Erythrozyten werden im Folgenden als Fragmentozyten oder Schistozyten bezeichnet. aHUS ist außerdem durch eine verminderte Anzahl an Blutplättchen unterhalb von 150.000 Zellen/ $\mu$ L Blut (Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Die

Thrombozytenzahl wird durch die Entstehung von plättchenreichen Thromben reduziert (sog. Verbrauchsthrombozytopenie) (24).

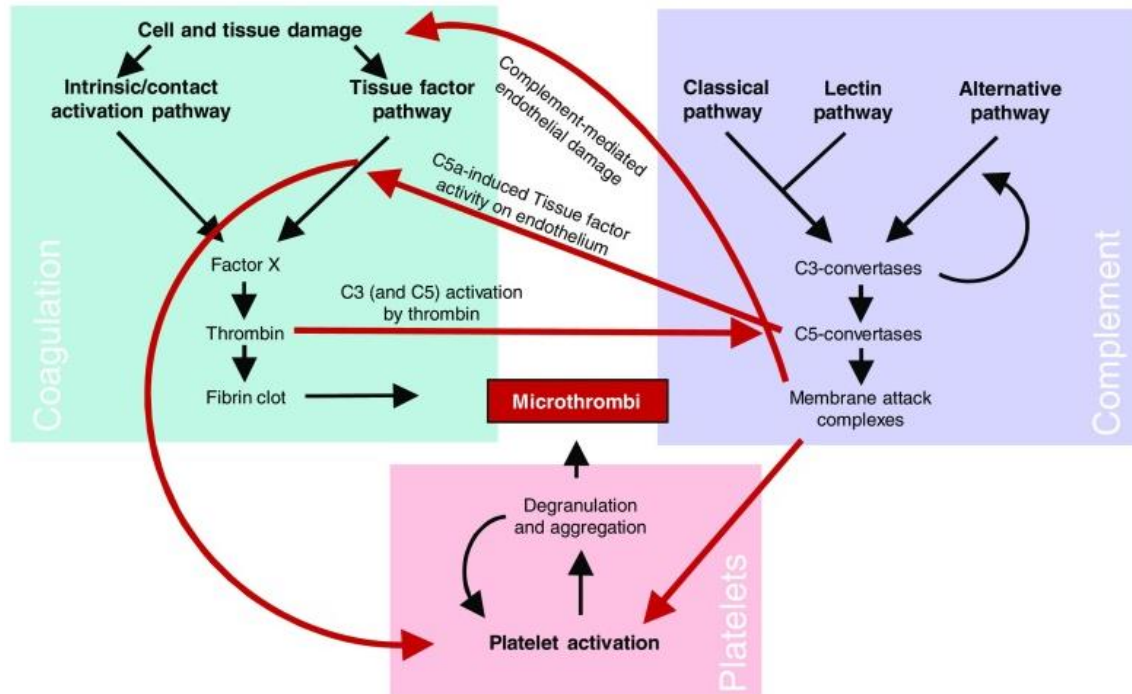


Abbildung 2-3: Schematische Darstellung der Zusammenhänge einer übermäßigen Aktivierung des Komplementsystems, der Schädigung des Endothelgewebes und den Prozessen der Koagulation, welche zur Bildung einer thrombotischen Mikroangiopathie führen (24).

Aufgrund der unterschiedlich hohen, genetisch bedingten Prädisposition kommt es bei vielen Patienten erst im Erwachsenenalter zu einer Manifestation des aHUS. Unter normalen Bedingungen ist das Komplementsystem aufgrund seiner redundanten Mechanismen in der Lage, die fehlerhaften Komplementfaktoren regulatorisch auszugleichen, sodass Genmutationen zunächst asymptomatisch toleriert werden (5). Wenn allerdings ein zusätzlich erworbener Faktor stark aktivierend auf das Komplementsystem wirkt (*complement amplifying condition*), wird das aHUS initiiert. Zu diesen potenziellen Auslösern gehören bakterielle oder virale Infektionen, bestimmte Medikamente (z. B. Chemotherapeutika oder Calcineurin-Inhibitoren), Organtransplantation, Traumata, operative Eingriffe, chronische und/oder entzündliche Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, starker Bluthochdruck oder eine Schwangerschaft. Bei bis zu 70 % der aHUS-Patienten wird mindestens einer dieser Faktoren für die erstmalige Manifestation der Erkrankung verantwortlich gemacht (17). Die übrigen 30 % der aHUS-Fälle besitzen vermutlich einen sehr schwachen, subklinischen Auslöser, welcher nicht definiert festgestellt werden kann. Bei aHUS kommt es also zu einer exzessiven Aktivierungsreaktion, welche das Komplementsystem dauerhaft aus dem Gleichgewicht

geraten lässt. Daher wird zur Auslösung des aHUS eine „multiple hit“-Theorie diskutiert, nach welcher bei betroffenen Patienten eine genetische Prädisposition in Kombination mit einem oder mehreren erworbenen Auslösern der Erkrankung vorliegt (18, 26).

### **Wirkmechanismus von Ravulizumab**

Der humanisierte, monoklonale Antikörper Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Ravulizumab inhibiert die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen, sodass die Freisetzung des entzündungsfördernden Anaphylatoxins C5a sowie die Ausbildung des terminalen MAC durch C5b blockiert werden. Die Komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie kann somit dauerhaft inhibiert 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 besseren Erkennung durch das Immunsystem durch die Anbindung an die Zelloberfläche dient (14, 27). Ravulizumab und Eculizumab binden an dasselbe C5-Epitop-Motiv. Ravulizumab wird jedoch im Gegensatz zu Eculizumab auch bei Patienten über 40 kg abhängig vom Körpergewicht dosiert, was einen besseren individualisierten Therapieansatz darstellt und zu einer sofortigen, vollständigen and kontinuierlich stabilen Inhibierung von C5 während der Behandlungsperiode führt (15, 28).

### **Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern**

Die Halbwertszeit monoklonaler Antikörper der Klasse IgG hängt größtenteils von den Geschwindigkeiten zweier Prozesse ab: 1. der Entfernung der Antikörper aus der Blutbahn durch Aufnahme in Gefäßzellen (Endozytose) 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. Eine schematische Übersicht über die Prozesse der Endozytose, der Elimination und des Recyclings von Antikörpern ist in Abbildung 2-4 dargestellt.

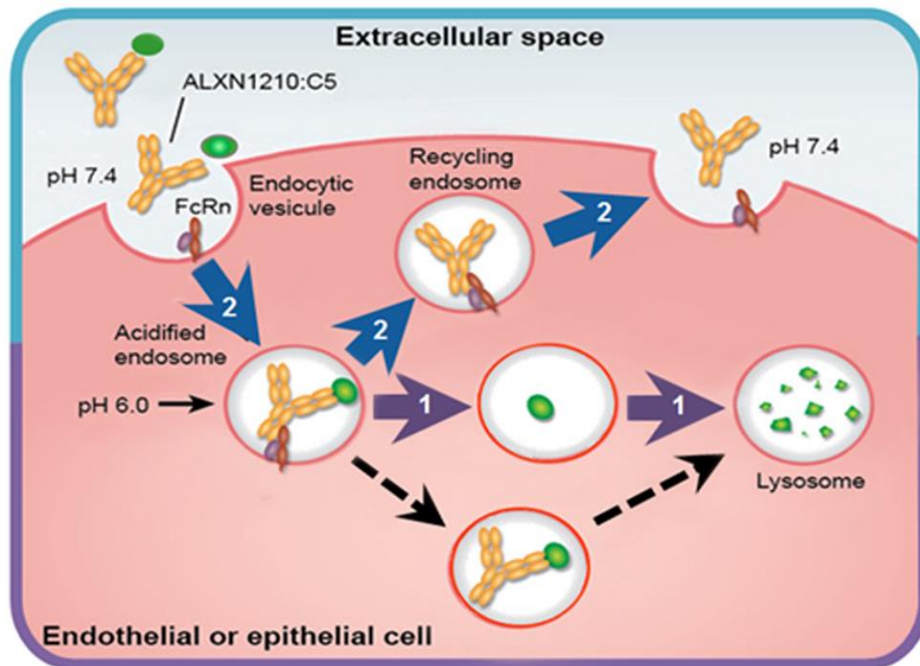


Abbildung 2-4: Schematische Übersicht über die Prozesse der Endozytose, der Elimination und des Recyclings von Antikörpern. Die Eigenschaften von Ravulizumab führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit gegenüber herkömmlichen Antikörper-Präparaten. Quelle: Eigene Darstellung.

Die Entfernung von Antikörpern aus der Blutbahn im Rahmen der Elimination erfolgt überwiegend durch die Aufnahme in die Endothelzellen durch Endozytose. Freie Antikörper oder Antigen-Antikörperkomplexe werden hierbei in ein angesäuertes, als Endosom bezeichnetes Vesikel in das Zellinnere aufgenommen. Im nächsten Schritt erfolgt entweder der Abbau im Lysosom oder aber ein Recycling des Antikörpers. Zur Elimination wird der Antikörper im Lysosom metabolisiert, d.h. durch katabolische Abläufe in kleinere Peptide und Aminosäuren degradiert und weiter verstoffwechselt. Ein Recycling des Antikörpers wird durch die Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor (*neonatal Fragment crystallizable Receptor*, FcRn), welcher im Endosom enthalten ist, bewirkt. Sofern der Antikörper eine hohe Affinität für FcRn besitzt, kann er zurück in den Blutkreislauf gelangen (29, 30). 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. Nicht an FcRn gebundene Antikörper und freie Proteine dagegen werden im Lysosom abgebaut (29, 30). Ebenso werden Antigen-Antikörperkomplexe durch einen als *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) bezeichneten Prozess verstärkt lysosomal abgebaut. Kann sich der Antigen-Antikörperkomplex jedoch pH-abhängig im Lysosom auflösen, wird der freie Antikörper recycelt, während das Antigen lysosomal abgebaut wird. Die pH-Abhängigkeit dieser Dissoziation des Antikörpers vom gebundenen Protein sowie die Bindung an FcRn sind somit ausschlaggebend dafür, ob ein als Antigen-Antikörperkomplex in die Zelle aufgenommener Antikörper recycelt oder lysosomal abgebaut wird.

### Recycling von Ravulizumab

Es wird angenommen, dass Ravulizumab als monoklonaler Antikörper des IgG-Typs auf die gleiche Art und Weise wie andere endogene IgG metabolisiert wird (27). 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 Endosoms ermöglicht. Indem die Bindungseigenschaft von Ravulizumab an C5 so modifiziert wurde, dass die Bindung pH-abhängig erfolgt, dissoziiert der Antigen-Antikörperkomplex (hier: C5-Ravulizumab-Komplex) im angesäuerten Endosom. Dadurch wird der lysosomale 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). Im Gegensatz dazu bleibt bei Eculizumab die Bindung an C5 im Endosom erhalten, sodass Eculizumab verstärkt als Antigen-Antikörperkomplex lysosomal abgebaut wird. Zwei weitere Substitutionen in der Fc-Region von Ravulizumab erzielen eine erhöhte Affinität für FcRn und ein hierdurch bedingt verstärktes Recycling im Vergleich zu Eculizumab.

Aufgrund dieser Veränderungen ist die *in vivo*-Halbwertszeit von Ravulizumab mit  $51,8 \pm 16,2$  Tagen im Vergleich zu Eculizumab mit annähernd 12,4 Tagen deutlich verlängert (1, 31). Durch die längere Wirkdauer von Ravulizumab vervierfacht sich das Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase bei Erwachsenen von zwei Wochen unter Eculizumab-Therapie auf acht Wochen bei einer Behandlung mit Ravulizumab. Abhängig vom jeweiligen Körpergewicht wird Eculizumab bei Kindern alle zwei bis drei Wochen angewendet, während bei der Behandlung mit Ravulizumab die Dosierungen lediglich im Abstand von vier ( $\geq 10$  kg bis  $< 20$  kg Körpergewicht) oder acht ( $\geq 20$  kg Körpergewicht) Wochen benötigt werden (1, 31).

### Pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil von Ravulizumab

Ravulizumab wird intravenös als Infusionslösung verabreicht. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körpertgewichtabhängig und liegt als Initialdosis zwischen 600 mg und 3.000 mg und als Erhaltungsdosis zwischen 600 mg und 3.600 mg, wie in Tabelle 2-3 dargestellt (1).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Körpergewichtsabhängige Dosierung von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1).

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis</b>
≥ 10 bis < 20	600 mg	600 mg
≥ 20 bis < 30	900 mg	2.100 mg
≥ 30 bis < 40	1.200 mg	2.700 mg
≥ 40 bis < 60	2.400 mg	3.000 mg
≥ 60 bis < 100	2.700 mg	3.300 mg
≥ 100	3.000 mg	3.600 mg

Im Rahmen der beiden durchgeführten Phase 3-Studien (ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312) wurde zur Bestimmung des pharmakokinetischen Profils sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen aHUS-Patienten die therapeutische Serumkonzentration von Ravulizumab mit der entsprechenden körpergewichtsabhängigen Dosierung unmittelbar nach Gabe der Initialdosis erreicht und auf Basis von Erhaltungsdosen über die gesamte Behandlungsperiode aufrechterhalten (siehe Abbildung 2-5). Dabei wurde in der Ravulizumab-Studie ALXN1210-aHUS-311 bei allen erwachsenen aHUS-Patienten und in der Studie ALXN1210-aHUS-312 bei allen pädiatrischen aHUS-Patienten der Kohorte 1 zu nahezu jedem Messzeitpunkt bzw. bei Patienten der Kohorte 2, welche zuvor 90 Tage mit Eculizumab behandelt wurden, zu allen Messzeitpunkten eine konsistente Serumkonzentration von Ravulizumab von mindestens 175 µg/mL zur Inhibition des freien C5 unterhalb des Schwellenwertes von 0,5 µg/mL erzielt (15, 32).



Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

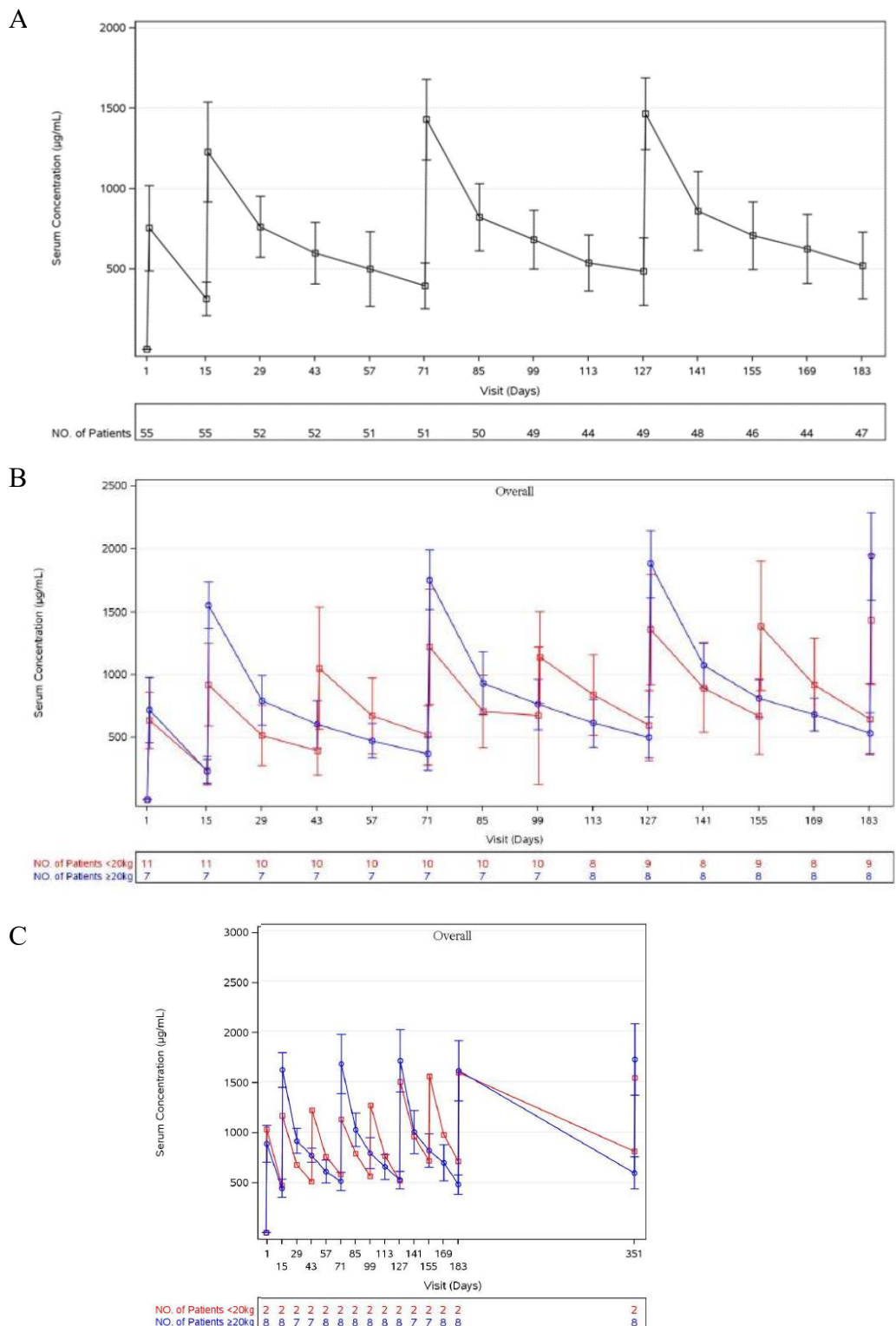


Abbildung 2-5: Konzentrations-Zeit Profil der Serumkonzentration von Ravulizumab bei (A) erwachsenen und (B) pädiatrischen Patienten der Kohorte 1 bzw. (C) pädiatrischen Patienten der Kohorte 2 oberhalb bzw. unterhalb von 20 kg Körpergewicht in den Phase 3-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312. Aufgetragen ist die Konzentration an Ravulizumab ( $\mu\text{g/mL}$ ) gegen die Zeit (Tage) jeweils mit dem Mittelwert

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und dazu gehöriger Standardabweichung. Zudem ist die Anzahl der Patienten für jeden Mittelwert angegeben. Es wurde zum Ende eines jeden Dosierungsintervalls konsistent eine Serumkonzentration von Ravulizumab von mindestens 175 µg/mL (therapeutische Schwellenkonzentration) zur Inhibition des freien C5 erzielt.

Die maximale beobachtete Serumkonzentration ( $C_{max}$ ) nach der letzten Erhaltungsdosis betrug 1438,0 ± 262,9 µg/mL für erwachsene Patienten, 1838,8 ± 270,42 µg/mL für pädiatrische Patienten der Kohorte 1 oberhalb von 20 kg Körpergewicht und 1443,3 ± 517,50 µg/mL für pädiatrische Patienten unterhalb von 20 kg Körpergewicht. Für die Patienten der Kohorte 2, welche mit Eculizumab vorbehandelt wurden, betrug die entsprechende maximale beobachtete Serumkonzentration 1706,3 ± 309,10 µg/mL oberhalb eines Körpergewichtes von 20 kg bzw. 1550,0 ± n.b. µg/mL unterhalb eines Körpergewichtes von 20 kg. Die Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel oder  $C_{trough}$ ) betrug 507,3 ± 211,5 µg/mL, 532,1 ± 162,73 µg/mL bzw. 667,6 ± 294,85 µg/mL für die entsprechenden Gruppen der erwachsenen und pädiatrischen Patienten (Kohorte 1). Für Kohorte 2 zeigte sich bei Patienten oberhalb eines Körpergewichtes von 20 kg ein Talspiegel von 479,5 ± 96,78 µg/mL bzw. unterhalb eines Körpergewichtes von 20 kg von 709,5 ± n.b. µg/mL. Anhand eines pharmakokinetischen Modells wurden im Folgenden die entsprechenden pharmakokinetischen Schlüsselparameter von Ravulizumab im Anwendungsgebiet aHUS geschätzt. Wie in Tabelle 2-4 dargelegt, wurden auf Basis des Modells die zentrale Ausscheidung (*total clearance*, CL), die Zeit bis zur maximalen beobachteten Serumkonzentration ( $t_{max}$ ), die Fläche unter der Kurve der Serumkonzentration im Verhältnis zur Zeit über dem entsprechenden Dosierungsintervall (*area under the curve*;  $AUC_{\tau}$ ) und das Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand (*volume of distribution at steady state*,  $V_z$ ) für erwachsene sowie pädiatrische aHUS-Patienten bestimmt. Es konnte gezeigt werden, dass weder die Einnahme der häufigsten Begleitmedikationen noch die Dialyse einen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Ravulizumab haben (15).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Schlüsselparameter des pharmakokinetischen (PK) Modells ermittelt nach der letzten Erhaltungsdosis für erwachsene und pädiatrische Patienten.

PK Parameter	ALXN1210-aHUS-311	ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1		ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 2	
	Erwachsene Patienten	Pädiatrische Patienten ≥ 20 kg	Pädiatrische Patienten < 20 kg	Pädiatrische Patienten ≥ 20 kg	Pädiatrische Patienten < 20 kg
n	49	8	8	8	2
C <sub>max</sub> (µg/mL)	1438,0 ± 262,9 (18,3)	1838,8 ± 270,42 (14,7)	1443,3 ± 517,50 (35,9)	1706,3 ± 309,10 (18,1)	1550,0 ± n.b. (n.b.)
C <sub>through</sub> (µg/mL)	507,3 ± 211,5 (41,7)	532,1 ± 162,73 (30,6)	667,6 ± 294,85 (44,2)	479,5 ± 96,78 (20,2)	709,5 ± n.b. (n.b.)
CL (mL/h)	1,9 ± 1,4 (71,6) <sup>b</sup>	1,27 ± 0,449 (35,4)	n.b.	1,67 ± 0,452 (27,0)	n.b.
t <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	2,5 (2; 328)	3,585 (3,20; 4,83)	2,425 (2,15; 2,67)	2,785 (2,35; 3,72)	2,330 (2,28; 2,38)
AUC <sub>τ</sub> (h×µg/mL)	2338826,1 ± 1461265,1 (62,5) <sup>b</sup>	1256125,0 ± 242192,63 (19,3)	646500,0 ± 272051,99 (42,1)	1214750,0 ± 242679,54 (20,0)	706000,0 ± n.b. (n.b.)
V <sub>z</sub> (mL)	3010,9 ± 731,9 (24,3) <sup>b</sup>	1667,5 ± 527,03 (31,6)	n.b.	2221,3 ± 517,26 (23,3)	n.b.

Die dargestellten Werte geben jeweils den Mittelwert ± Standardabweichung (prozentualer Variationskoeffizient) an.  
C<sub>max</sub> – maximale Serumkonzentration; C<sub>through</sub> – Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls; CL – zentrale Ausscheidung (*total clearance*); t<sub>max</sub> – Zeit bis zur maximalen beobachteten Serumkonzentration; AUC<sub>τ</sub> – Fläche unter der Kurve der Serumkonzentration im Verhältnis zur Zeit über dem entsprechenden Dosierungsintervall; V<sub>z</sub> – Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand (*volume of distribution at steady state*); n.b. – nicht bestimmbar  
a: t<sub>max</sub> ist als Median (Min; Max) angegeben.  
b: n = 46

Im Weiteren wurden zudem die pharmakodynamischen Eigenschaften von Ravulizumab untersucht. Nach Gabe der ersten Infusionslösung wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab mit der entsprechenden körpergewichtsabhängigen Dosierung eine sofortige und vollständige Inhibition des Komplementfaktors C5 beobachtet, definiert als eine Serumkonzentration von freiem C5  $< 0,5 \mu\text{g/mL}$ , die über die gesamte Behandlungsperiode anhielt (Abbildung 2-6). Mit Ausnahme von vier Messwerten bei drei Patienten in Studie ALXN1210-aHUS-311 (erwachsene Patienten) und zwei Messwerten bei zwei Patienten in Studie ALXN1210-aHUS-312, Kohorte 1 bzw. keinem Patienten der Kohorte 2 (pädiatrische Patienten) lagen alle individuellen Konzentrationsmessungen von freiem C5 bei allen aHUS-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab unterhalb des Schwellenwertes von  $0,5 \mu\text{g/mL}$ . Die jeweiligen Gesamtpatientenzahlen können der Abbildung 2-6 entnommen werden. In anderen Studien konnte zudem für Patienten mit der Erkrankung paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) gezeigt werden, dass die Konzentration an freiem C5 unter Behandlung mit Eculizumab den therapeutischen Schwellenwert von  $0,5 \mu\text{g/mL}$  teilweise überschreitet, was bei einer Therapie mit Ravulizumab nicht der Fall war (28). PNH resultiert wie aHUS aus einem Komplement-vermittelten pathophysiologischen Mechanismus. Die durch Ravulizumab erzielte Reduktion der Serumkonzentration von freiem C5 spiegelt die Inhibition von C5 wider und resultiert damit in der dauerhaften Hemmung der Entwicklung einer Komplement-vermittelten thrombotischen Mikroangiopathie.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

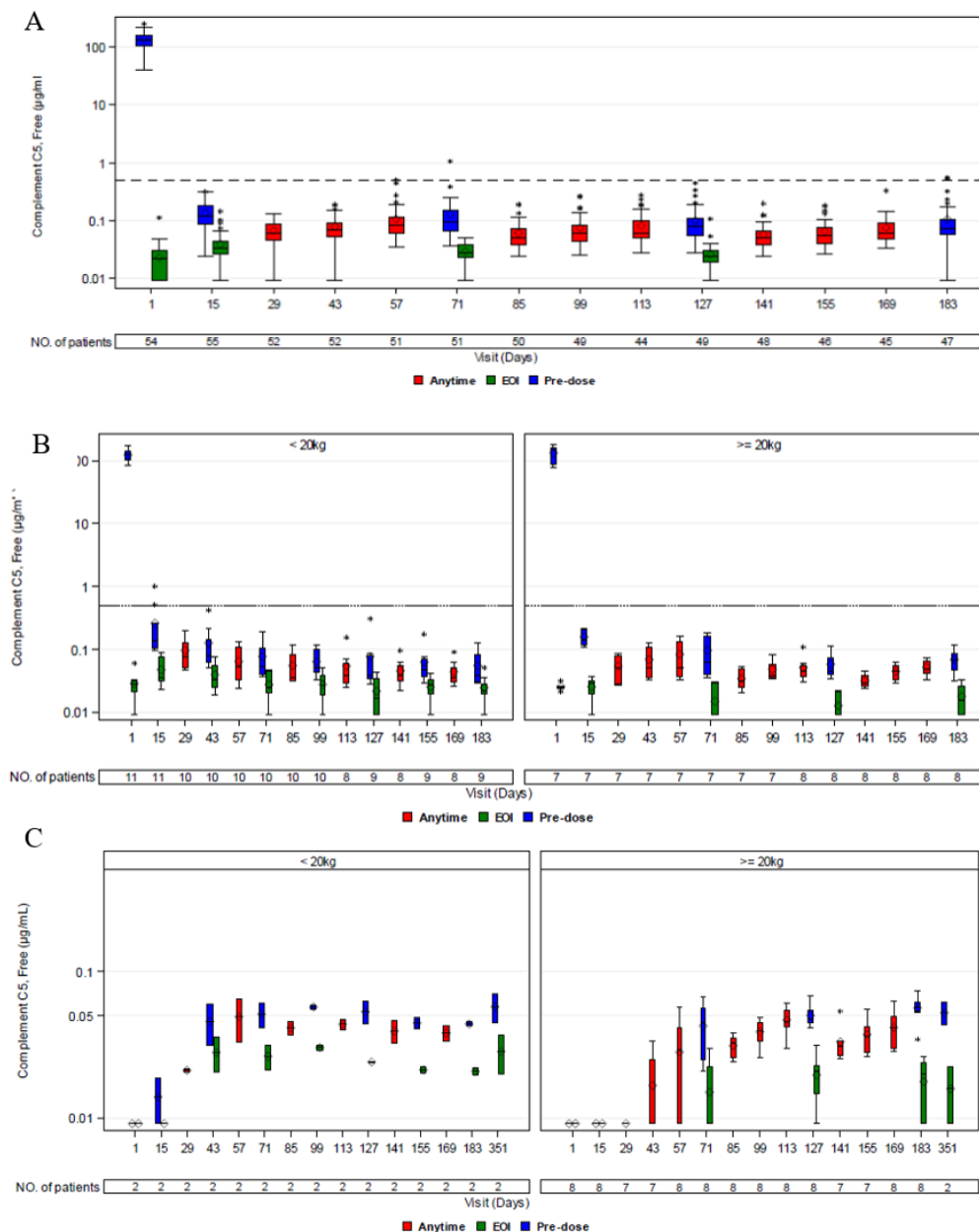


Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit unter der Behandlung mit Ravulizumab bei (A) erwachsenen und (B) pädiatrischen aHUS-Patienten der Kohorte 1 und (C) pädiatrische Patienten der Kohorte 2 unterhalb von 20 kg Körpergewicht (Erhaltungsdosis alle vier Wochen) bzw. oberhalb von 20 kg Körpergewicht (Erhaltungsdosis alle acht Wochen) ermittelt in den Phase 3-Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312. Aufgetragen ist die Konzentration an freiem C5 (µg/mL) gegen die Zeit (Tage) als Kastengrafik. Zudem ist die Anzahl der Patienten für jeden Kasten angegeben. Die horizontale gestrichelte Linie stellt den Schwellenwert von 0,5 µg/mL freiem C5 dar. Die Serumkonzentration von freiem C5 wurde entsprechend direkt vor einer Infusion (blau), nach Beendigung einer Infusion (grün) oder zu einem unbestimmten Zeitpunkt am jeweiligen Tag (rot) festgestellt. Es wurde unter der

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und vollständige Inhibition des freien C5 < 0,5 µg/mL beobachtet, die über die gesamte Behandlungsperiode anhält.

Ravulizumab wird bei Erwachsenen anders als Eculizumab als individualisierte Therapie körperrgewichtabhängig angewendet, was eine vollständige Inhibierung des terminalen Komplements bei geringstmöglicher Wirkstoffexposition ermöglicht. Die deutlich verlängerte Halbwertszeit von Ravulizumab und somit das gegenüber Eculizumab optimierte pharmakokinetische/ pharmakodynamische Profil ermöglichen eine Intervallverlängerung der Erhaltungsdosierung, d.h. eine Reduktion der Infusionsfrequenz. Somit verlängert sich das Dosierungsintervall bei der Behandlung von aHUS für erwachsene und pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ab 20 kg von zwei auf acht Wochen sowie für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht unterhalb von 20 kg von zwei bzw. drei auf vier Wochen. Durch die Verlängerung der Dosierungsintervalle wird eine Reduzierung der Belastung des Patienten durch regelmäßige Infusionsgaben und eine Förderung der Adhärenz (*patient compliance*) erwartet.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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 2-5: 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>
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)	nein	26.06.2020	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation 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 2-6 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 2-6: 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): <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,</li> <li>• bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).</li> </ul>	02.07.2019

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 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 Produktinformation 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.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 2.1 erfolgte sowohl durch eine gezielte Freihandsuche in spezifischen Literaturdatenbanken, als auch durch die der EMA-Zulassung vom 26.06.2020 zugrunde liegenden Dokumente 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 wurde der deutschen Produktinformation 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. European Medicines Agency. Ultomiris® EPAR Produktinformation, Stand: 15.07.2020.
2. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1676-87.
3. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371(7):654-66.
4. Loirat C, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2011;6(1750-1172 (Electronic)):60.
5. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles Of Internal Medicine, Familial (Atypical) Hemolytic-Uremic Syndrome (aHUS).* New York: McGraw - Hill Education; 2018.
6. Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN). S2k-Leitlinie: Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindesalter. AWMF Online. 2016.
7. Schaefer F, Ardissino G, Ariceta G, Fakhouri F, Scully M, Isbel N, et al. Clinical and genetic predictors of atypical hemolytic uremic syndrome phenotype and outcome. *Kidney Int.* 2018;94(2):408-18.
8. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):3.
9. Fremeaux-Bacchi V, Fakhouri F, Garnier A, Bienaime F, Dragon-Durey MA, Ngo S, et al. Genetics and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome: a nationwide French series comparing children and adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(4):554-62.
10. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. *Nefrologia.* 2015;35(5):421-47.
11. Azoulay E, Knoebl P, Garnacho-Montero J, Rusinova K, Galstian G, Eggimann P, et al. Expert Statements on the Standard of Care in Critically Ill Adult Patients With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Chest.* 2017;152(2):424-34.
12. Haas CS, Nitschke M, Menne J, Guthoff M, Gäckler A, Bruck H, et al. Charakterisierung von Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) in Deutschland. *Der Nephrologe.* 2019.
13. Laurence J. Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): making the diagnosis. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012(1543-0790 (Print)).



14. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):479-92.
15. Alexion Europe SAS. Ravulizumab (ALXN1210), aHUS: 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2019.
16. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie, 5 Blutkreislauf.* Stuttgart: Thieme; 2016.
17. Noris M, Caprioli J, Bresin E, Mossali C, Pianetti G, Gamba S, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(10):1844-59.
18. Jokiranta TS, Zipfel PF, Fremeaux-Bacchi V, Taylor CM, Goodship TJ, Noris M. Where next with atypical hemolytic uremic syndrome? *Mol Immunol.* 2007;44(16):3889-900.
19. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood.* 2006;108(4):1267-79.
20. Hirt-Minkowski P, Dickenmann M, Schifferli JA. Atypical hemolytic uremic syndrome: update on the complement system and what is new. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(4):c219-35.
21. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):555-63.
22. Nester CM, Barbour T, de Cordoba SR, Dragon-Durey MA, Fremeaux-Bacchi V, Goodship TH, et al. Atypical aHUS: State of the art. *Mol Immunol.* 2015;67(1):31-42.
23. Skerka C, Chen Q, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement factor H related proteins (CFHRs). *Mol Immunol.* 2013;56(3):170-80.
24. Jokiranta TS. HUS and atypical HUS. *Blood.* 2017;129(21):2847-56.
25. Oikonomopoulou K, Ricklin D, Ward PA, Lambris JD. Interactions between coagulation and complement - their role in inflammation. *Semin Immunopathol.* 2012;34(1):151-65.
26. Beneke J, Bräsen JH, Menne J. Differenzierung thrombotischer Mikroangiopathien. *Der Nephrologe.* 2016;11(3):183-90.
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. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Fureder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9.
29. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(5):548-58.
30. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(9):576-88.
31. European Medicines Agency. Soliris® EPAR Produktinformation, Stand: 01.07.2020.
32. Alexion Pharmaceuticals Inc., U. S. Food and Drug Administration (FDA). BLA Multi-Disciplinary Review and Evaluation BLA 761108 Ultomiris (ravulizumab). 2018.