

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: 27.09.2021

# 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
2.1.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	19
2.1.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	20
2.2 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	21
2.3 Referenzliste für Modul 2 .....	21

**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: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1) .....	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	19
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	20

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Normale („gesunde“) Erythrozyten sind durch die Komplement-inhibierenden Oberflächenproteine CD55 und CD59 vor einer Komplement-vermittelten Hämolyse bedingt durch den Membranangriffskomplex (MAC) geschützt (17). ....	8
Abbildung 2-2: PNH-Klone von Erythrozyten sind durch den Mangel an Komplement-inhibierenden Membranproteine wie CD55 und CD59 charakterisiert und hierdurch anfällig für Komplement-vermittelte Zellyse (17). ....	10
Abbildung 2-3: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b .....	11
Abbildung 2-4: Verbesserte Recycling-Eigenschaften, sowie verminderte Eliminierung führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab. ....	13
Abbildung 2-5: Konzentrations-Zeit Profil von Ravulizumab bei Komplementinhibitor-naiven (rot) und mit Eculizumab vorbehandelten (blau) pädiatrischen PNH-Patienten der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 .....	15
Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit unter Ravulizumab-Therapie bei Komplementinhibitor-naiven (rot) und mit Eculizumab vorbehandelten (blau) pädiatrischen PNH-Patienten der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 .....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Acetylcholinrezeptor
aHUS	Atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9	Komplementfaktor C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9
CD55	(engl.) complement decay accelerating factor 55 oder (engl.) decay accelerating factor (DAF)
CD59	(engl.) complement decay accelerating factor 59 oder (engl.) membrane inhibitor of reactive lysis (MIRL)
CDR	Komplementaritätsbestimmende Region, (engl.) complementarity determining region
C <sub>max</sub>	Maximale beobachtete Serumkonzentration
C <sub>through</sub>	Serumkonzentration am Ende eines Dosierungsintervalls
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur, (engl.) European Medicines Agency
Fc	(engl.) fragment crystallizable
FcRn	neonataler Fc-Rezeptor
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC	Membranangriffskomplex, (engl.) membrane attack complex
PD	Pharmakodynamik
<i>PIGA</i>	(engl.) phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A
PK	Pharmakokinetik
PNH	Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie
pop-PK	Populationspharmakokinetisch
PZN	Pharmazentralnummer
TMDD	(engl.) target mediated drug disposition

## 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 2.3 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.2 (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.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15246480 <sup>a</sup>	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 wird voraussichtlich ab Ende des Jahres 2021 nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar sein.			

**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<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper zur Inhibierung des terminalen Komplementsystems. Ravulizumab ist zur zielgerichteten Therapie erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit der hämatologischen Erkrankung Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) indiziert, die entweder (i) eine Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität zeigen, oder (ii) die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (1). Ravulizumab ist bereits seit 2019 zur Behandlung der PNH bei erwachsenen Patienten zugelassen. Im Rahmen der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Indikationserweiterung, findet es nun ebenfalls Anwendung zur Therapie von pädiatrischen PNH-Patienten (< 18 Jahren).

**Krankheitsbild der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie (PNH)**

PNH ist eine erworbene, sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie äußert sich in einer chronisch verlaufenden hämolytischen Anämie, die durch eine anhaltende intravaskuläre Hämolyse mit wiederkehrenden Exazerbationen charakterisiert ist. In Ergänzung zu der Hämolyse kann eine ausgeprägte Tendenz zur Ausbildung venöser und arterieller Thrombosen auftreten (2). Ursächlich für die PNH sind somatische Mutationen des Gens für Phosphatidylinositol-Glykan Klasse-A (PIGA) auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen. Hierdurch kommt es zu einem Verlust des Glykosylphosphatidylinositol (GPI) Ankerproteins, das u.a. wichtige Komplement-inhibierende Proteine an der Oberfläche von Zellen verankert, und dadurch zu einem unkontrollierten Angriff des Komplementsystems auf Blutzellen führt, wobei insbesondere Erythrozyten betroffen sind (3-5).

Mit einer Prävalenz von etwa 16 Fällen pro einer Million Personen zählt PNH zu den sehr seltenen Erkrankungen (6, 7). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 33 Jahren (8), jedoch tritt die Erkrankung bei Menschen jeden Alters auf (8, 9). Pädiatrische Patienten (< 18 Jahre) machen dabei insgesamt weniger als 5 % der bekannten PNH-Erkrankungen aus, wobei sich innerhalb dieser Gruppe die Häufigkeit einer PNH noch verringert, je niedriger das Alter der Patienten ist (10, 11). Eine hämolytische PNH wird wiederum nur bei etwa einem Drittel der pädiatrischen Patienten festgestellt. Das mediane Alter bei Diagnose dieser pädiatrischen Patienten mit hämolytischer PNH beträgt 14,7 Jahre (12).

Unbehandelt führt eine PNH bedingt durch die chronische Hämolyse und deren Konsequenzen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (13, 14). Sie äußert sich bei pädiatrischen Patienten im Allgemeinen in komplexen und in ihrer Ausprägung heterogenen Manifestationen, die der bekannten Symptomatik erwachsener PNH-Patienten ähnelt (12). Zu dieser zählen insbesondere Fatigue, Hämoglobinurie, Anämie, abdomineller Schmerz, Kurzatmigkeit, Dysphagie, Niereninsuffizienz sowie schwerwiegende vaskuläre Ereignisse wie Thrombosen (11, 12). Trotz supportiver Behandlung versterben 20 % aller adulten PNH-Patienten innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose der Erkrankung (15).

Aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Symptomatik handelt es sich bei PNH um eine schwerwiegende Erkrankung, welche eine erhebliche Belastung für die Kinder selbst sowie auch deren Eltern und weitere betreuende Personen bedeutet. Insbesondere eine ausgeprägte Fatigue sowie eine starke Beeinträchtigung durch wiederkehrende Schmerzen wurden bereits in Zusammenhang mit einer als signifikant reduziert empfundenen Lebensqualität der Betroffenen beschrieben (13, 14). PNH erzeugt durch die Schwere dieser Erkrankung somit eine immense physische und psychische Bürde.

Ravulizumab wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet PNH zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS) gezielt entwickelt und wirkt als Komplementinhibitor, der unmittelbar am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der PNH ansetzt, dem unkontrollierten Angriff sowie der Zerstörung von Blutzellen durch das Komplementsystem. Zum besseren Verständnis des Wirkmechanismus von Ravulizumab wird im Folgenden zunächst die Rolle des Komplementsystems im gesunden Menschen und im nächsten Schritt der Pathomechanismus im Anwendungsgebiet PNH beschrieben. Vor diesem Hintergrund wird anschließend der Wirkmechanismus dargestellt.

### **Die Rolle des Komplementsystems**

Das Komplementsystem stellt als Teil des angeborenen Immunsystems einen wichtigen Mechanismus zur Abwehr von sowohl pathogenen Mikroorganismen als auch degenerierten körpereigenen Zellen dar und setzt sich aus über 50 löslichen sowie membrangebundenen Proteinen zusammen (16). Eine Übersicht über die Komplementkaskade einschließlich regulierender Mechanismen am Beispiel der Erythrozyten ist in Abbildung 2-1 dargestellt.

Die Aktivierung der Komplementkaskade erfolgt entweder durch 1. den Lektinweg, ausgelöst durch Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche von Bakterien und anderen Pathogenen, 2. den klassischen Weg, ausgelöst durch Antigen/Antikörperkomplexe, vermittelt durch

Immunglobulin G (IgG) und Immunglobulin M (IgM), oder durch 3. den alternativen Weg. Letzterer ist konstitutiv aktiviert, da der hier beteiligte Komplementfaktor C3 in einem als „C3 (engl.) tickover“ bezeichneten Prozess langsam spontan hydrolytisch zerfällt. Alle genannten aktivierenden Reaktionswege münden jeweils in der Bildung von Enzymkomplexen, die C3 spalten und als C3-Konvertasen bezeichnet werden. Die enzymatische Spaltung von C3 durch die C3-Konvertasen liefert die Produkte C3a und C3b. Hiervon löst das Produkt C3b in einem weiteren Zwischenschritt die Bildung einer C5-Konvertase aus, welche wie folgt zur terminalen Komplementaktivierung führt: Die entstandene C5-Konvertase spaltet C5 enzymatisch in C5a und C5b. Hiervon bildet das entstandene Produkt C5b im letzten Schritt durch eine Zusammenlagerung mit den Komplementfaktoren C6, C7, C8 sowie mehreren C9-Molekülen auf der Zelloberfläche den 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 Zellwand, welche zur Zytolyse und somit zum Zelltod führt. Dabei dient der MAC natürlicherweise hauptsächlich der Erkennung und 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 (4, 16).

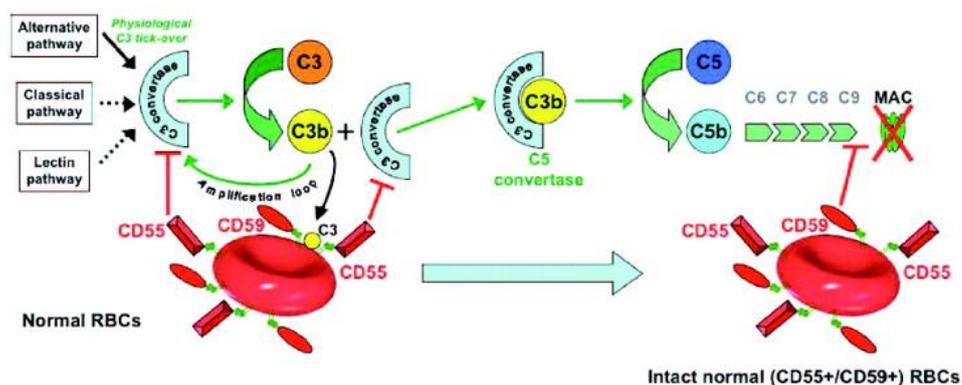


Abbildung 2-1: Normale („gesunde“) Erythrozyten sind durch die Komplement-inhibierenden Oberflächenproteine CD55 und CD59 vor einer Komplement-vermittelten Hämolyse bedingt durch den Membranangriffskomplex (MAC) geschützt (17).

Die Komplementaktivierung wird mithilfe unterschiedlicher membrangebundener sowie auch löslicher Komplement-inhibierender Proteine streng reguliert, um einen ungewollten Angriff auf gesunde körpereigene Zellen zu verhindern. Zu diesen inhibitorischen Proteinen zählen u.a. die Membranproteine CD55 (engl. decay accelerating factor, DAF) und CD59 (engl. membrane inhibitor of reactive lysis, MIRL) (18). Diese werden auf hämatopoetischen Stammzellen und den sich daraus ausdifferenzierenden Blutzellen, wie z.B. Erythrozyten, exprimiert. CD55 ist ein weitläufig exprimiertes Membranprotein, das die Bildung und Ablagerung von C3-Konvertasen auf der Zelloberfläche verhindert und somit auch die Formation der C5-Konvertase limitiert. Da diese wie zuvor beschrieben an der Bildung von C5b beteiligt ist, vermindert CD55 auch die Ausbildung des MAC. CD55 ist mithilfe eines

Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Ankers auf der Zelloberfläche angeheftet. Bei GPI handelt es sich um ein Glykolipid, welches verantwortlich für die Verankerung zahlreicher Oberflächenproteine in die Zellmembran der Blutzellen ist. CD59, ebenfalls ein GPI-verankertes Protein, fungiert als weiteres wichtigstes Komplement-inhibierendes Protein. Es bindet im sich ausbildenden MAC an die Faktoren C8 und C9 und verhindert somit die Ausformung der lytischen Pore. Durch die Komplement-inhibierenden Proteine CD55 und CD59 sind gesunde Zellen des Blutes somit vor einer Komplement-vermittelten Lyse geschützt (4).

### **Molekularer Pathomechanismus von PNH**

PNH wird durch somatische Mutationen des Gens für Phosphatidylinositol-Glykan Klasse-A (*PIGA*) der hämatopoetischen Stammzellen ausgelöst. Das Genprodukt von *PIGA*, die Phosphatidylinositol N-acetylglukosaminyltransferase (Untereinheit A) katalysiert als eines von insgesamt sieben benötigten Enzymen den ersten Schritt der Biosynthese des GPI-Ankers (18, 19). Bedingt durch die *PIGA*-Mutation kommt es in den betroffenen Zellen („PNH-Zellen“ oder auch „PNH-Klonen“) abhängig von der Art der Mutation entweder zu einer deutlich herabgesetzten oder einem vollständigen Verlust der Biosynthese des Enzyms. Hieraus resultiert ein Mangel des funktionsfähigen GPI-Ankers (17, 19).

Da der GPI-Anker, wie oben beschrieben, notwendig für eine Verankerung von Membranproteinen in die Zellmembran ist, resultiert der GPI-Mangel auch in einer Defizienz der Komplement-inhibierenden Proteine CD55 und CD59 auf der Oberfläche betroffener Blutzellen. Dadurch fehlt diesen Zellen der physiologische Schutzmechanismus, sodass ein unkontrollierter Angriff sowie ihre Zerstörung durch terminales Komplement hervorgerufen werden kann. Diese PNH-Zellen, insbesondere Erythrozyten, werden durch das Fehlen der Komplement-inhibierenden Proteine auf der Zelloberfläche somit anfällig für die intravaskuläre Komplement-vermittelte Lyse. Wegen der kontinuierlichen Komplementaktivierung im alternativen Weg kommt es schließlich zur chronischen Hämolyse (siehe Abbildung 2-2) (17, 19). Die Halbwertszeit von Erythrozyten, die von einer *PIGA*-Mutation betroffen und somit angreifbar sind, kann sich hierdurch von etwa 60 Tagen (normaler Erythrozyt) auf bis zu 3,5 Tage (PNH-Klon) drastisch verkürzen (20).

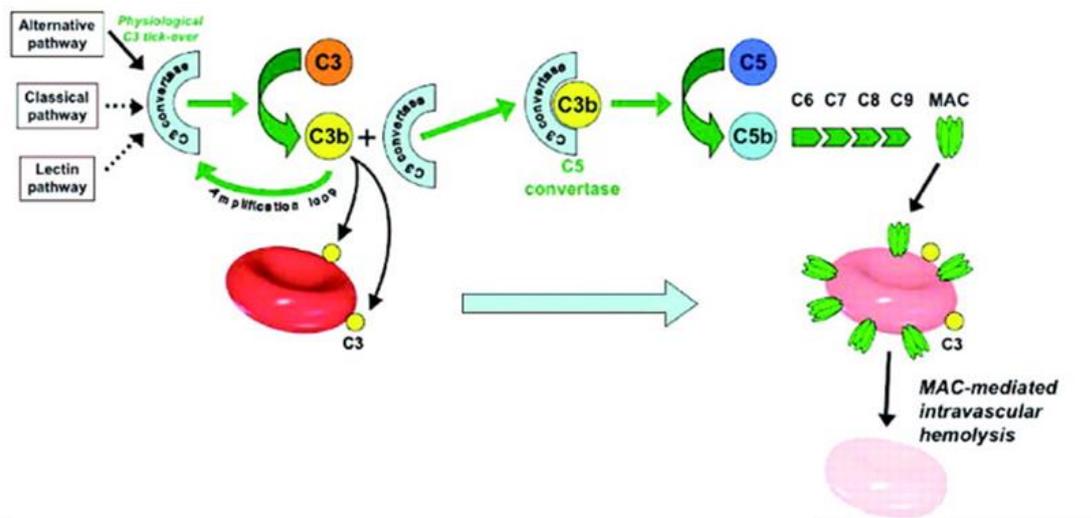


Abbildung 2-2: PNH-Klone von Erythrozyten sind durch den Mangel an Komplement-inhibierenden Membranproteine wie CD55 und CD59 charakterisiert und hierdurch anfällig für Komplement-vermittelte Zelllyse (17).

### Wirkmechanismus von Ravulizumab

Der humanisierte monoklonale Antikörper Ravulizumab gehört zur Antikörperklasse IgG und bindet spezifisch und mit hoher Affinität an den Komplementfaktor C5. Durch diese Bindung wird C5 inhibiert und Ravulizumab verhindert hierdurch die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch C5-Konvertasen. Die verhinderte C5-Spaltung wirkt einer Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen MAC mittels C5b entgegen (siehe Abbildung 2-3). Die Komplement-vermittelte intravasculäre Hämolyse von PNH-Zellen kann somit verhindert werden. Gleichzeitig bleibt durch die selektive Inhibition der Komplementkaskade auf Höhe von C5 die Aktivität der vorgeschalteten (proximalen) Komplementkaskade erhalten (21-23). 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 (24). Als Opsonisierung bezeichnet man einen Prozess, bei welchem eine Markierung der Zelloberfläche von Pathogenen erfolgt, sodass diese im Folgenden vom Immunsystem eliminiert werden.

Zudem zeichnet sich Ravulizumab durch einen einzigartigen Mechanismus des Recyclings aus, welcher die Halbwertszeit dieses Wirkstoffs deutlich verlängert. Im Zuge der katabolen Prozesse im Endosom von Endothelzellen dissoziiert der entstandene Antigen/Antikörper-Komplex bestehend aus C5 und Ravulizumab pH-abhängig. Das freie, nicht mehr an Ravulizumab gebundene C5 Protein wird lysosomal abgebaut, während der nun freie Antikörper zurück in den Blutkreislauf transportiert wird, wo er erneut C5 binden kann (23). Eine ausführliche Beschreibung dieser Abbau- und Recycling-Prozesse ist im Abschnitt „Prozess der Elimination und des Recyclings von Antikörpern“ zu finden.

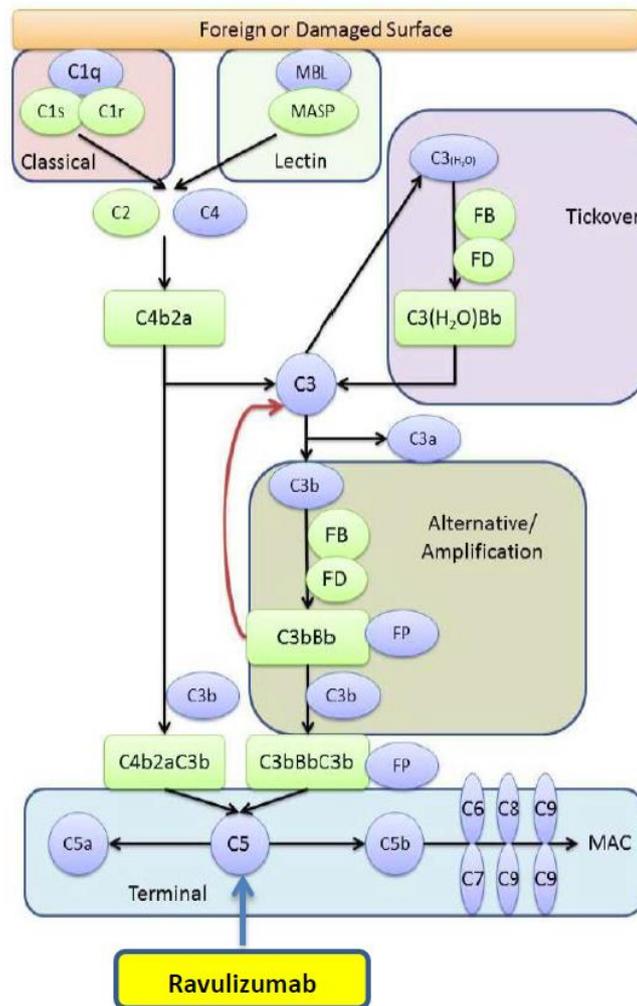


Abbildung 2-3: Ravulizumab verhindert durch spezifisches Binden an den Komplementfaktor C5 dessen Aktivierung und Spaltung in die Produkte C5a und C5b und hierdurch die Ausbildung des terminalen Membranangriffskomplexes (MAC). Somit kann die Komplement-vermittelte intravaskuläre Hämolyse von Blutzellen bei PNH verhindert werden (25).

### Wirkmechanismus anderer zugelassener Wirkstoffe im Anwendungsgebiet und Entwicklung von Ravulizumab

Die derzeit einzige zugelassene, erkrankungsspezifische Behandlungsmöglichkeit für PNH bei Kindern ist Eculizumab (Soliris<sup>®</sup>, Alexion Europe SAS). Ravulizumab wirkt wie Eculizumab als C5-Komplementinhibitor. Eculizumab wurde 2007 EU-weit als Arzneimittel für seltene Leiden („Orphan-Arzneimittel“) für die Behandlung von Erwachsenen und später auch für Kinder und Jugendliche mit PNH zugelassen (1).

Eculizumab zeigt eine Halbwertszeit von  $11,3 \pm 3,4$  Tagen (21, 23), was eine intravenöse Verabreichung des Medikaments im Abstand von zwei (Patienten mit  $\geq 10$  kg Körpergewicht)

bzw. drei Wochen (Patienten mit 5 bis < 10 kg Körpergewicht) notwendig macht (1, 21). Eculizumab wird bei Patienten mit einem Gewicht von < 40 kg abhängig vom Körpergewicht dosiert, oberhalb dieses Körpergewichts erfolgt die Dosierung jedoch körperlsgewichtsunabhängig (21).

Ravulizumab wurde auf Basis von Eculizumab gezielt entwickelt, um eine höhere *in vivo* Halbwertszeit und somit eine verlängerte Wirkdauer zu ermöglichen. Wie im Abschnitt „Vorteile des verlängerten Dosierungsintervalls bei der Therapie mit Ravulizumab“ näher erläutert wird, ist dieser Aspekt insbesondere für die pädiatrische Patientenpopulation von großer Bedeutung. Ravulizumab bindet an dasselbe C5-Epitop-Motiv wie Eculizumab und besitzt einen entsprechenden Wirkmechanismus bezüglich der Inhibition des terminalen Komplementsystems (23). 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 Endothelzellen und weitere Prozesse der Elimination sowie 2. dem für Antikörper der Klasse IgG spezifischen Rücktransport aus den Zellen in die Blutbahn, welcher als Recycling bezeichnet wird. Zur Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab wurden basierend auf zielgerichtetem Protein-Engineering insgesamt vier Aminosäuren der schweren Kette des Antikörpers Eculizumab ausgetauscht. Durch Histidin-Substitutionen (engl. histidine switches) an zwei Positionen der Antigen-bindenden CDR (engl. complementarity-determining region) wird eine pH-abhängige Dissoziation des Antikörper/C5-Komplexes im sauren Milieu des Endosoms ermöglicht. Zwei weitere Substitutionen in der Fc-Region (engl. fragment crystallizable) erzielen eine erhöhte Affinität für den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) im sauren Milieu und ein hierdurch bedingtes, verstärktes Recycling. Die Recycling-Prozesse sind im nächsten Abschnitt näher erläutert. Für PNH-Patienten resultieren diese Modifikationen in einer deutlich verlängerten Halbwertszeit von Ravulizumab von  $49,7 \pm 8,9$  Tagen (1, 21, 23).

### **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-Typs 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 ist in Abbildung 2-4 dargestellt.

Zunächst werden freie Antikörper oder Antigen/Antikörper-Komplexe 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 oder des gesamten Antigen/Antikörper-Komplexes. Das Recycling wird bedingt durch die gesteigerte Bindung an den Rezeptor FcRn im Endosom im sauren Milieu. Sofern der Antikörper eine hohe Affinität für FcRn besitzt, kann er recycelt werden und zurück in den Blutkreislauf gelangen (23, 26, 27). Ravulizumab nutzt verstärkt diesen Recyclingprozess, indem der Antikörper in den Endosomen (im sauren Milieu) eine hohe Affinität zu FcRn aufweist (23, 26, 27).

Ebenso werden Antigen/Antikörper-Komplexe durch einen als (engl.) target mediated drug disposition (TMDD) bezeichneten Prozess verstärkt lysosomal abgebaut (23). Kann der Antigen/Antikörper-Komplex jedoch pH-abhängig im Lysosom dissoziieren, wird der freie Antikörper recycelt, während das freigesetzte Protein lysosomal abgebaut wird. Die pH-Abhängigkeit dieser Dissoziation des Antikörpers vom gebundenen Protein ist somit ausschlaggebend dafür, ob ein als Antigen/Antikörper-Komplex in die Zelle aufgenommener Antikörper recycelt oder lysosomal abgebaut wird. Indem die Bindungseigenschaften von Ravulizumab an C5 pH-abhängig modifiziert wurden, dissoziiert der Antigen/Antikörper-Komplex (hier: C5/Ravulizumab-Komplex) im angesäuerten Endosom. Hierdurch ist ein lysosomaler Abbau von Ravulizumab durch TMDD minimiert. Nur C5 wird abgebaut, während Ravulizumab zurück in den Blutkreislauf gelangt. Recyceltes Ravulizumab bleibt somit verfügbar und kann erneut freies C5 binden (23).

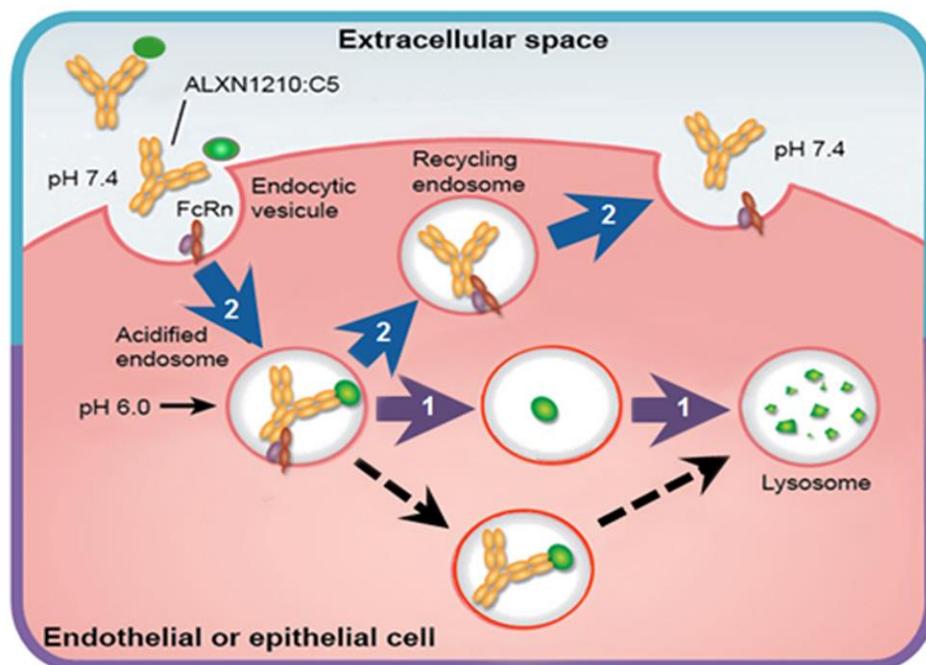


Abbildung 2-4: Verbesserte Recycling-Eigenschaften, sowie verminderte Eliminierung führen zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab. Die optimierte, pH-abhängige Dissoziation vom Antigen C5 (violetter Pfeil, 1) führt zu der verminderten Eliminierung von Ravulizumab durch den TMDD-Prozess (engl. target mediated drug disposition, schwarzer unterbrochener Pfeil) und bedingt zusammen mit der verbesserten Anbindung an FcRn das gesteigerte Recycling von Ravulizumab (blauer Pfeil, 2). Quelle: Eigene Darstellung.

### Pharmakokinetisches und pharmakodynamisches Profil von Ravulizumab

Ravulizumab wird intravenös als Infusionslösung verabreicht. Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt körperrgewichtabhängig und liegt als Initialdosis zwischen 600 mg und 3000 mg und als Erhaltungsdosis zwischen 600 mg und 3600 mg, wie in Tabelle 2-3 dargestellt (1). Die Erhaltungsdosen beginnen dabei zwei Wochen nach der Initialdosis und werden bei einem

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Körpergewicht von  $\geq 20$  kg alle acht Wochen (bzw. bei einem Körpergewicht von 10 kg bis  $< 20$  kg alle vier Wochen) verabreicht.

Tabelle 2-3: Körpergewichtsabhängiges Dosierungsschema von Ravulizumab bei der Initial- sowie der Erhaltungsdosis (1)

<b>Körpergewicht</b>	<b>Initialdosis</b>	<b>Erhaltungsdosis<sup>a</sup></b>	<b>Dosierungsintervall in der Erhaltungsphase</b>
$\geq 10$ kg bis $< 20$ kg	600 mg	600 mg	Alle 4 Wochen
$\geq 20$ kg bis $< 30$ kg	900 mg	2.100 mg	Alle 8 Wochen
$\geq 30$ kg bis $< 40$ kg	1.200 mg	2.700 mg	Alle 8 Wochen
$\geq 40$ kg bis $< 60$ kg	2.400 mg	3.000 mg	Alle 8 Wochen
$\geq 60$ kg bis $< 100$ kg	2.700 mg	3.300 mg	Alle 8 Wochen
$\geq 100$ kg	3.000 mg	3.600 mg	Alle 8 Wochen

a: Die erste Erhaltungsdosis wird zwei Wochen nach der Initialdosis verabreicht.

Im Rahmen der durchgeführten internationalen, multizentrischen, offenen Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304, welche pädiatrische PNH-Patienten über einen Beobachtungszeitraum von 26 Wochen untersuchte, wurden neben der Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab als primärer Endpunkt Daten zur Pharmakokinetik (PK) und Pharmakodynamik (PD) erhoben (28). Diese umfassten die maximale Serumkonzentration von Ravulizumab ( $C_{max}$ ) und die Serumkonzentration von Ravulizumab am Ende eines Dosierungsintervalls (Talspiegel oder  $C_{trough}$ ) sowie die Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5. Die Studienpopulation wurde in zwei Kohorten unterteilt: In Kohorte 1 wurden vier PNH-Patienten untersucht, welche zuvor noch nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (Komplementinhibitor-naiv). In Kohorte 2 wurden acht PNH-Patienten eingeschlossen, die bereits mindestens für sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelt und klinisch stabil waren.

Bei allen Patienten wurden unmittelbar nach Gabe der Initialdosis therapeutische Serumkonzentrationen von Ravulizumab im Fließgleichgewicht erreicht und auf Basis von Erhaltungsdosen im achtwöchigen Abstand über die gesamte Behandlungsperiode aufrechterhalten. Im Verlauf der 26-wöchigen initialen Evaluationsperiode der Studie ALXN1210-PNH-304 konnte  $C_{trough}$  konsistent und bei den Patienten beider Kohorten oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration von  $175 \mu\text{g/mL}$  gehalten werden (siehe Abbildung 2-5). Ein adoleszenter Komplementinhibitor-naiver Patient (ID 0427-501) erhielt aufgrund einer Sepsis und Multiorganversagen drei Erythrozytentransfusionen (28). Erythrozytentransfusionen sind entsprechend eines populationspharmakokinetischen (pop-PK) Modells, welches zuvor auf Basis der Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 entwickelt wurde (Ultomiris® in der Indikation atypisches Hämolytisch-Urämisches Syndrom), Kovariablen der Pharmakokinetik von Ravulizumab (29). Daher wurden die Messdaten dieses Patienten nicht berücksichtigt.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

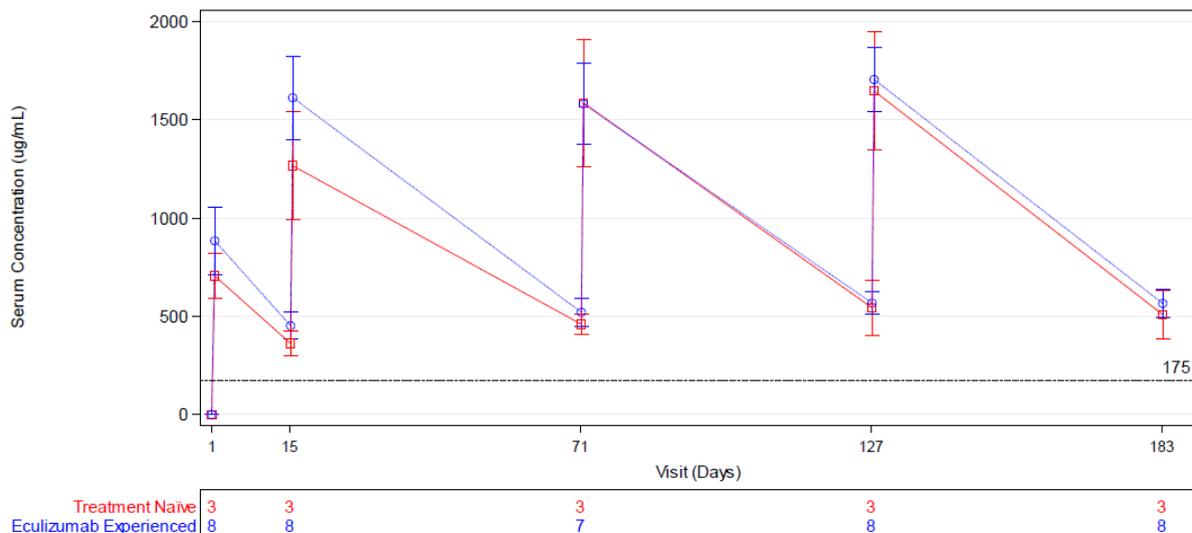


Abbildung 2-5: Konzentrations-Zeit Profil von Ravulizumab bei Komplementinhibitor-naiven (rot) und mit Eculizumab vorbehandelten (blau) pädiatrischen PNH-Patienten der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 (28). Aufgetragen ist die mittlere Serumkonzentration von Ravulizumab ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) gegen die Zeit (Tage), jeweils mit der Standardabweichung. Zudem ist die Anzahl der Patienten zu jedem Messzeitpunkt angegeben. In der Studie wurde zum Ende eines Dosierungsintervalls konsistent zu allen Messzeitpunkten aller mit einbezogenen Patienten eine Serumkonzentration von Ravulizumab oberhalb der therapeutischen Schwellenkonzentration von  $175 \mu\text{g}/\text{mL}$  (unterbrochene Linie) erzielt.

Nach der letzten Erhaltungsdosis innerhalb der initialen Evaluationsperiode betrug  $C_{\text{max}}$  von Ravulizumab für alle Patienten beider Kohorten im Mittel  $1689,1 \pm 194,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ , wobei  $C_{\text{max}}$  bei Komplementinhibitor-naiven Patienten durchschnittlich bei  $1646,7 \pm 300,7 \mu\text{g}/\text{mL}$  und bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten durchschnittlich bei  $1705,0 \pm 164,8 \mu\text{g}/\text{mL}$  lag. Dieser letzten Erhaltungsdosis entsprechend zeigte  $C_{\text{trough}}$  von Ravulizumab für alle Patienten beider Kohorten im Mittel  $550,2 \pm 84,3 \mu\text{g}/\text{mL}$ , wobei  $C_{\text{trough}}$  bei Komplementinhibitor-naiven Patienten durchschnittlich  $509,0 \pm 124,1 \mu\text{g}/\text{mL}$  und bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten durchschnittlich  $565,6 \pm 68,98 \mu\text{g}/\text{mL}$  erreichte (30).

Neben den pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab wurden zudem dessen pharmakodynamischen Eigenschaften für pädiatrische PNH-Patienten untersucht. Dafür wurde vor und nach jeder Infusion von Ravulizumab die Konzentration von freiem Komplementfaktor C5 im Serum gemessen. Erwartungsgemäß lag bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten bereits zur Baseline eine vollständige Inhibition des freien C5 (definiert als eine Serumkonzentration von freiem C5  $< 0,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) vor, während Komplementinhibitor-naive Patienten zur Baseline freie C5 Serumkonzentrationen von durchschnittlich  $108,2 \mu\text{g}/\text{mL}$  aufwiesen. Nach Gabe der ersten Infusionslösung mit Ravulizumab wurde für beide Kohorten eine sofortige, vollständige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende Inhibition von freiem C5 beobachtet (siehe Abbildung 2-6). Die durch Ravulizumab vermittelte starke Reduktion der Serumkonzentration von freiem C5 korreliert hierbei direkt mit der Inhibition

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

der Komplement-vermittelten Lyse von Blutzellen, besonders der intravaskulären Hämolyse. Somit verringert sich ebenfalls die Serumkonzentration von Laktatdehydrogenase (LDH), welche bei der Lyse von Zellen freigesetzt wird und ein etablierter Parameter zur Diagnose und Kontrolle des Krankheitsverlaufes der PNH darstellt (7, 25, 28).

Eine Befragung klinischer PNH-Experten zeigte, dass in 39 % der Fälle eines interventionsbedürftigen Zustandes, einer sog. Durchbruchhämolyse, trotz Eculizumab-Therapie bei erwachsenen PNH-Patienten eine erhöhte Serumkonzentration von freiem C5 ursächlich waren (31). Dies kann bei solchen Patienten unter Eculizumab-Therapie zu einer Verkürzung des üblichen Dosisintervalls auf unter 14 Tage oder zu einer Dosiserhöhung führen (32). Bei erwachsenen Patienten unter Behandlung mit Ravulizumab wurde ein solcher behandlungsbedürftiger Zustand laut Befragung insgesamt wesentlich seltener und nur zu einem vernachlässigbaren Anteil aufgrund einer Erhöhung des C5-Spiegels festgestellt (31).

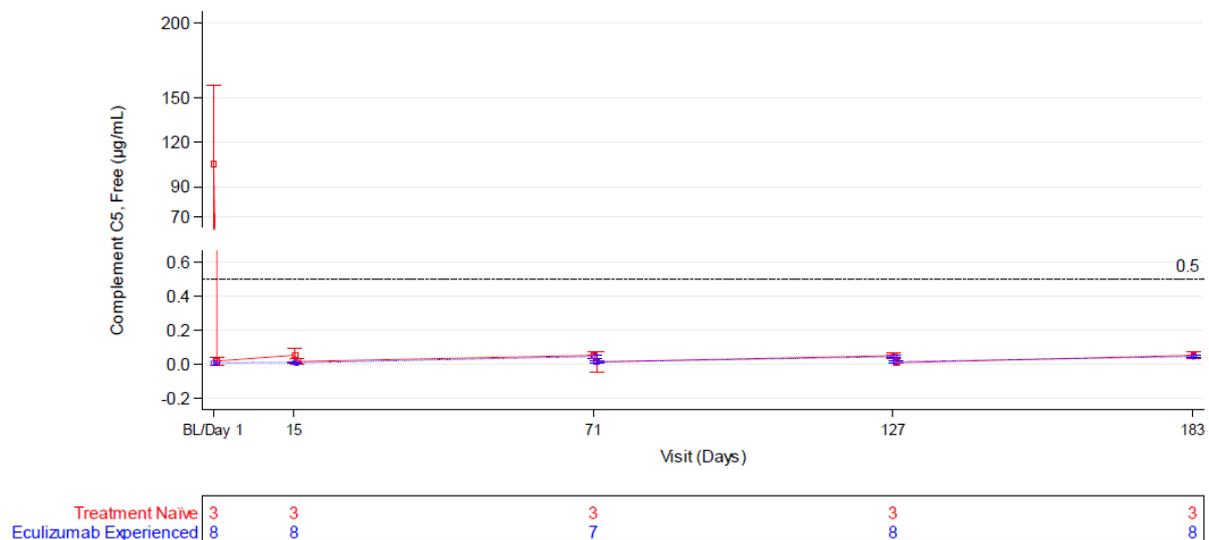


Abbildung 2-6: Verlauf der Serumkonzentration von freiem Komplementfaktor C5 über die Zeit unter Ravulizumab-Therapie bei Komplementinhibitor-naiven (rot) und mit Eculizumab vorbehandelten (blau) pädiatrischen PNH-Patienten der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 (28). Aufgetragen ist die mittlere Serumkonzentration von freiem C5 ( $\mu\text{g/mL}$ ) gegen die Zeit (Tage), jeweils mit der Standardabweichung. Zudem ist die Anzahl der Patienten zu jedem Messzeitpunkt angegeben. In der Studie wurde unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sofortige und vollständige Inhibition von freiem C5 (freies C5 < 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , unterbrochene Linie) beobachtet, die über die gesamte Behandlungsperiode anhielt.

### Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab zwischen pädiatrischen PNH-Patienten und adulten PNH-Patienten bzw. Patienten mit aHUS

Während die PNH bereits eine sehr seltene Erkrankung mit nur wenigen Patienten darstellt, tritt sie bei pädiatrischen Patienten in noch wesentlich weniger Fällen auf. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten wurde kein populationspharmakokinetisches (pop-PK) Modell für Ravulizumab in pädiatrischen Patienten auf der Datenlage der Studie ALXN1210-PNH-304

erstellt. Daher wurden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab bei PNH-Patienten unter 18 Jahren, unterteilt in adoleszente Patienten in einem Alter von 12 Jahren bis < 18 Jahren und Kinder in einem Alter von < 12 Jahren, in Extrapolationssimulationen untersucht. Dabei wurde zunächst anhand der mittleren  $C_{max}$  und der mittleren  $C_{trough}$  geprüft, ob die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab zwischen pädiatrischen und adulten PNH-Patienten vergleichbar sind. Die entsprechenden Messdaten der Patienten aus der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 wurden mit den Simulationen aus dem kombinierten pop-PK Zwei-Kompartiment-Modell der Studien für erwachsene PNH-Patienten (ALXN1210-PNH-103, ALXN1210-PNH-201, ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302) verglichen (33). Aufgrund der gewichtsabhängigen Dosierung wurde die Simulation für Erwachsene in die beiden verfügbaren Gewichtsgruppen 40 kg bis < 60 kg und 60 kg bis < 100 kg unterteilt, sodass ein Patient der Studie ALXN1210-PNH-304 mit einem Körpergewicht von unter 40 kg nicht mit der Simulation des pop-PK-Modells für erwachsene PNH-Patienten kombiniert werden konnte. Darüber hinaus lagen die mittlere  $C_{max}$  und die mittlere  $C_{trough}$  von Ravulizumab der pädiatrischen PNH-Patienten jedoch innerhalb der 95 %-Konfidenzintervalls (KI) des simulierten Konzentrations-Zeit Profils des pop-PK-Modells der erwachsenen PNH-Patienten. Damit wird die Vergleichbarkeit der PK-Parameter zwischen pädiatrischen und erwachsenen PNH-Patienten bestätigt, sodass das entsprechende pop-PK-Modell auch für pädiatrische Patienten angewendet werden kann. Daraus ergibt sich zusätzlich zu den in der Studie ALXN1210-PNH-304 erhobenen Daten ein weiterer Anhaltspunkt für ausreichende Ravulizumab-Konzentrationen im Serum zur verlässlichen Inhibition des Komplementsystems bei pädiatrischen PNH-Patienten.

In einem weiteren Schritt wurde die Vergleichbarkeit der pharmakokinetischen Eigenschaften von Ravulizumab für pädiatrische PNH-Patienten mit denen für aHUS-Patienten untersucht. Dafür wurden die entsprechenden Messdaten der pädiatrischen PNH-Patienten aus der Phase 3-Studie ALXN1210-PNH-304 mit den Simulationen aus dem kombinierten pop-PK Zwei-Kompartiment-Modell der Phase 3-Studien für aHUS-Patienten (ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312) kombiniert (29, 33). Dieses pop-PK-Modell umfasst auch Gewichtsgruppen von < 40 kg, sodass alle Patienten der Studie ALXN1210-PNH-304 mit Simulationen des Modells zusammengelegt werden konnten. Unter Verwendung des pop-PK-Modells der aHUS-Patienten deckten sich die mittlere  $C_{max}$  und die mittlere  $C_{trough}$  von Ravulizumab der pädiatrischen PNH-Patienten mit den simulierten Konzentrations-Zeit Profilen, was anhand der innerhalb der 95 %-KI liegenden Datenpunkte ersichtlich wurde. Somit wird auch die Vergleichbarkeit der PK-Parameter zwischen pädiatrischen PNH-Patienten und pädiatrischen sowie erwachsenen aHUS-Patienten bestätigt. Das auf Basis der Studien ALXN1210-aHUS-311 und ALXN1210-aHUS-312 entwickelte pop-PK-Modell kann ebenfalls für pädiatrische PNH-Patienten verwendet werden.

In der Gesamtbetrachtung zeigen pädiatrische PNH-Patienten demnach bei identischen Dosierungsschemata pharmakokinetische Profile, die mit denen von erwachsenen PNH-Patienten und aHUS-Patienten vergleichbar sind. Das hohe Maß an Übereinstimmung der PK-Parameter von Ravulizumab zwischen den pädiatrischen und den adulten PNH-Patienten und insbesondere den pädiatrischen PNH-Patienten und Patienten mit aHUS bestätigt dabei die

Anwendung der jeweiligen pop-PK-Modelle auf die pädiatrischen PNH-Patienten. Mit einem medianen Diagnosealter von 14,7 Jahren weisen Kinder mit PNH in der Regel ein Körpergewicht oberhalb von 40 kg auf, was die Erhebung von Daten für Patienten unterhalb dieser Gewichtsklasse erschwert (12). Nichtsdestotrotz unterstützt die Extrapolationssimulation auf Basis der Studien zu Ultomiris® in der Indikation aHUS die sichere und wirksame Anwendung von Ravulizumab für Kinder mit PNH, die ein Körpergewicht von  $\geq 10$  kg aufweisen.

### **Vorteile des verlängerten Dosierungsintervalls bei der Therapie mit Ravulizumab**

Ravulizumab (Ultomiris®) wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet PNH zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab (Soliris®) gezielt entwickelt und wirkt als C5 Komplementinhibitor, der unmittelbar am zugrundeliegenden pathophysiologischen Prozess der PNH ansetzt, dem unkontrollierten Angriff und der Zerstörung von Blutzellen durch das Komplementsystem. Ravulizumab besitzt im Vergleich zu Eculizumab eine gesteigerte Affinität zu FcRn im sauren Milieu und wird daher in wesentlich höherem Maße recycelt. Zudem besteht ein pH-abhängiges Dissoziationsvermögen des Ravulizumab/C5-Komplexes im Endosom als weiterer ausschlaggebender Faktor für dessen verlängerte Wirkdauer (23). Für Patienten mit PNH erhöht sich die Halbwertszeit von Ravulizumab von  $49,7 \pm 8,9$  Tagen durch diese Modifikationen deutlich gegenüber der Halbwertszeit von Eculizumab von nur  $11,3 \pm 3,4$  Tagen. Somit weiten sich die benötigten Behandlungsintervalle von zwei Wochen (Patienten mit 5 bis  $< 10$  kg Körpergewicht) bzw. drei Wochen (Patienten mit  $\geq 10$  kg Körpergewicht) bei Behandlung mit Eculizumab auf vier Wochen (Patienten mit 10 kg bis  $< 20$  kg Körpergewicht) bzw. acht Wochen (Patienten mit  $\geq 20$  kg Körpergewicht) bei Therapie mit Ravulizumab stark aus (1, 21). 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.

Während die Dosierung von Eculizumab bei pädiatrischen Patienten nur unterhalb eines Körpergewichts von 40 kg individuell an das Körpergewicht angepasst wird, wird die Dosierung von Ravulizumab auch oberhalb von 40 kg individuell angepasst (siehe Tabelle 2-3). Pädiatrische PNH-Patienten besitzen ein medianes Diagnosealter von 14,7 Jahren, sodass sich ihr Körpergewicht in der Regel oberhalb von 40 kg befindet und die Dosierung von Eculizumab somit meist nicht individuell an das Körpergewicht angepasst wird (12). Die Dosierung von Ravulizumab erfolgt jedoch bezüglich des Körpergewichts eines Patienten vollständig individualisiert. Dadurch kann eine Unterexposition mit dem Wirkstoff und eine damit einhergehende unvollständige C5-Inhibition vermieden werden (32).

Neben einer sofortigen, vollständigen und anhaltenden Inhibierung des Komplementsystems auf Stufe des Komplementfaktors C5 erhalten die PNH-Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab bis zu 20 Infusionen (77 %) weniger als unter der Behandlung mit Eculizumab, sodass die Belastung ihrer lebenslangen Therapie deutlich reduziert ist. Die verlängerten Behandlungsintervalle bedeuten dadurch eine wesentlich gesteigerte Flexibilität und Unabhängigkeit im Alltag pädiatrischer PNH-Patienten und somit ein wesentlich „normaleres“

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Leben. Seltener Infusionen führen dabei zur Verringerung von Fehltagen in der Schule, sodass sich darüber hinaus auch die Ausgrenzung der Kinder aus ihrem sozialen Umfeld reduzieren kann. Zusätzlich bedeuten seltener Krankenhausaufenthalte bzw. Besuche beim Arzt sowie die sichere und langanhaltende Komplementinhibition eine zeitliche wie auch emotionale Entlastung für Eltern und andere betreuende Personen.

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: 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 <sup>®</sup> 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).	nein	01.09.2021	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Produktinformation für Ravulizumab (Ultomiris<sup>®</sup>) entnommen (1).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.1.2 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 2-5 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 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Ultomiris® wird angewendet zur Behandlung erwachsener 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).	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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 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).

## 2.2 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 1. September 2021 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).

## 2.3 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, European Commission. Ultomiris (Ravulizumab) EPAR Produktinformation, Stand 02.09.2021.
2. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison's Principles Of Internal Medicine, Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). New York: McGraw - Hill Education. 2018.
3. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-11.
4. Brodsky RA. Complement in hemolytic anemia. Blood. 2015;126(22):2459-65.
5. Röth A. Paroxysmale nächtliche Hämogloninurie (PNH): Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt / Springer Medizin: Information für Onkologen. 2017.
6. Hill A, Platts PJ, Smith A, Richards S, Cullen M, Hill QA, et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. Blood. 2006;108(11):985.
7. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinie: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). 2019.
8. Socié G, Mary J-Y, de Gramont A, Rio B, Leparrier M, Rose C, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. The Lancet. 1996;348(9027):573-7.
9. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Pathogenese, Diagnostik und Behandlung. Dtsch Arztebl. 2007;104(4):A 192-7.
10. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med. 1991;325(14):991-6.

11. Urbano-Ispizua Á, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. *Haematologica*. 2017;102(3):e76-e9.
12. Urbano-Ispizua Á, Kulasekararaj AG, Bartels M, Patriquin CJ, Hoechsmann B, Maschan AA, et al. Efficacy of Eculizumab in Pediatric Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria in the International PNH Registry. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):3614.
13. Schrezenmeier H, Muus P, Socie G, Szer J, Urbano-Ispizua A, Maciejewski JP, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. *Haematologica*. 2014;99(5):922-9.
14. Schrezenmeier H, Roth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Ann Hematol*. 2020;99(7):1505-14.
15. Loschi M, Porcher R, Barraco F, Terriou L, Mohty M, de Guibert S, et al. Impact of eculizumab treatment on paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a treatment versus no-treatment study. *Am J Hematol*. 2016;91(4):366-70.
16. Ghebrehiwet B. The complement system: an evolution in progress. *F1000Res*. 2016;5:2840.
17. Luzzatto L, Risitano AM, Notaro R. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and eculizumab. *Haematologica*. 2010;95(4):523-6.
18. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, Iida Y, Endo Y, Fujita T, et al. Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cell*. 1993;73(4):703-11.
19. Hill A, Richards SJ, Hillmen P. Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2007;137(3):181-92.
20. Hill A, Rother RP, Arnold L, Kelly R, Cullen MJ, Richards SJ, et al. Eculizumab prevents intravascular hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and unmasks low-level extravascular hemolysis occurring through C3 opsonization. *Haematologica*. 2010;95(4):567-73.
21. European Medicines Agency. Soliris (Eculizumab) EPAR Produktinformation, Stand: 09.09.2021.
22. 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.
23. 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.
24. Noris M, Remuzzi G. Overview of complement activation and regulation. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):479-92.
25. Alexion Europe SAS. ALXN1210-PNH-301 & ALXN1210-PNH-302: 2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Studies. 2018.
26. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(9):576-88.
27. Wang W, Wang EQ, Balthasar JP. Monoclonal antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(5):548-58.

28. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: A Phase 3, Open-Label Study of ALXN1210 in Children and Adolescents With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Clinical Study Report. 2020.
29. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-aHUS-311 and ALXN1210-aHUS-312: 2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies. 2020.
30. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: 2.7.2 Summary of clinical pharmacology studies. 2020.
31. Tomazos I, Sierra JR, Johnston KM, Cheung A, Brodsky RA, Weitz IC. Cost burden of breakthrough hemolysis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving ravulizumab versus eculizumab. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2020;25(1):327-34.
32. Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, Xhaard A, Rosain J, Castaneda DC, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125(5):775-83.
33. Alexion Pharmaceuticals Inc. ALXN1210-PNH-304: Pharmacometrics Report: Comparison of Ravulizumab PK/PD Among Pediatric and Adult Patients with PNH and aHUS. Report Number: PMX-0001.00. 2020.