

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Danicopan (Voydeya<sup>®</sup>)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.05.2024

# 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 .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Darstellung der Komplementregulation.....	8
Abbildung 2: Intravasale Hämolyse von PNH-Erythrozyten.....	9
Abbildung 3: Komplementregulation und intravasale Hämolyse von PNH-Erythrozyten: Steady State.....	10
Abbildung 4: Wirkmechanismus von Danicopan und C5-Inhibitoren im Komplementsystem.....	12

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ADC	Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (Antibody Drug Conjugate)
AP	Alternativer Signalweg (Alternative Pathway)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DAF	Membranprotein CD55 (Decay Accelerating Factor)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.
EU	Europäische Union
EVH	Extravasale Hämolyse
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
IgG	Immunglobulin G
IgM	Immunglobulin M
IVH	Intravasale Hämolyse
LDH	Laktatdehydrogenase
MAC/MAK	Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex)
MIRL	CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis)
PIG-A	Phosphatidylinositolglykan Klasse A
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
RBC	Erythrozyten/Rote Blutkörperchen (Red Blood Cells)
ULN	Obergrenze des Normalwerts (Upper Limit of Normal)

## 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>Danicopan</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Voydeya®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L04AJ09</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
19145936	EU/1/24/1792/001	50 mg & 100 mg	90 Filmtabletten à 50 mg [Flasche] & 90 Filmtabletten à 100 mg [Flasche]
19145942	EU/1/24/1792/003	100 mg	180 Filmtabletten à 100 mg [Flasche]
EU: Europäische Union, PZN: Pharmazentralnummer			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Danicopan (Voydeya<sup>®</sup>) wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (siehe Abschnitt 5.1) (1).

#### Hintergrund

Die PNH ist eine sehr seltene, erworbene und lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine somatische Mutation auf Ebene der hämatopoetischen Stammzellen verursacht wird. Die Prävalenz von PNH wird auf bis zu 16 Fälle/1 Million Einwohnerinnen und Einwohnern geschätzt und die Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr beträgt nur etwa 1,3 Fälle/1 Million Einwohnerinnen und Einwohnern. Die Erkrankung verläuft variabel und wird durch eine klinische Trias aus intravasaler Hämolyse (IVH), Thrombophilie mit venösen oder arteriellen Thrombosen in typischen und atypischen Lokalisationen sowie durch eine Zytopenie charakterisiert (2). Das mediane Alter bei Diagnose liegt bei 33 Jahren, jedoch tritt die Erkrankung bei Menschen jeden Alters auf (3). Unbehandelt führt eine PNH bedingt durch eine chronische Hämolyse und deren Konsequenzen zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität (4).

Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert, wobei die Behandlung bei asymptomatischen Patientinnen und Patienten zunächst auf abwartendem Verhalten („w & w“, Watch and Wait) beruht. Bei symptomatischen Patientinnen und Patienten hat die Einführung der Komplementinhibitoren (C5-Inhibitoren) Eculizumab und Ravulizumab die PNH-bedingte Symptomatik deutlich verbessert und zu einer Normalisierung der Lebenserwartung geführt (5-8). Ravulizumab (Zulassung seit Juli 2019) ist hierbei eine Weiterentwicklung von Eculizumab, bei der die Halbwertszeit bei gleicher Wirksamkeit um das Vierfache erhöht ist, was eine Gabe von alle 8 Wochen ermöglicht (Eculizumab alle 2 Wochen) und sich dadurch als Standard etabliert hat (9).

Durch die Behandlung mit Eculizumab oder mit Ravulizumab wird eine dauerhafte Kontrolle der IVH ermöglicht, die bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten zu einer Hämoglobinstabilisierung und zur Transfusionsfreiheit führt (10). Ein kleiner Teil der Patientinnen und Patienten unter C5-Inhibitor-Behandlung leidet jedoch weiterhin an Krankheitssymptomen wie Anämie, Fatigue und Kurzatmigkeit und ist teils auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen (11, 12). Die Ursache hierfür liegt zumeist in einer klinisch relevanten extravasalen Hämolyse (EVH). Die Entstehung der EVH ist dabei keine Komplikation der Behandlung mit C5-Inhibitoren, sondern vielmehr die Konsequenz der schwerwiegenden Dysregulation des Komplementsystems. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V. (DGHO) empfiehlt bei einer klinisch relevanten EVH eine Behandlung mit dem seit Dezember 2021 zugelassenen Komplementinhibitor (C3) Pegcetacoplan, der neben der IVH auch auf die EVH inhibiert und damit auf die Behandlung der unter Therapie mit einem C5-Inhibitor residualen hämolytischen Anämie abzielt (2). Eine weitere Behandlungsoption dieser residualen hämolytischen Anämien bietet der neu zugelassene orale Komplementfaktor D (Faktor D)-Inhibitor Danicopan, welcher als Zusatztherapie zu Eculizumab oder zu Ravulizumab verabreicht wird (13). Im Nachfolgenden wird zur Beschreibung des Wirkmechanismus von Danicopan zunächst kurz auf das Komplementsystem und den molekularen Pathomechanismus der PNH eingegangen sowie auf die bisher zugelassenen Komplementinhibitoren.

### **Das Komplementsystem**

Das Komplementsystem stellt als Teil des angeborenen Immunsystems einen wichtigen Mechanismus zur Abwehr von pathogenen Mikroorganismen dar und setzt sich aus über 30 löslichen sowie membrangebundenen Proteinen zusammen. Für den Prozess der komplementvermittelten Lyse von Pathogenen bilden die Komplementfaktoren C3 und C5 eine wichtige Voraussetzung. Die enzymatische Spaltung dieser Schlüsselproteine bewirkt die Fortsetzung der Komplementkaskade. Die Komplementfaktoren C6, C7, C8 sowie C9 bewirken schließlich unmittelbar die Zytolyse. Eine Übersicht über die Komplementkaskade ist in Abbildung 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 (AP, Alternative Pathway). Letzterer ist konstitutiv aktiviert, da der hier beteiligte Komplementfaktor C3 in einem als „tickover“ bezeichneten Prozess 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 (MAK, Membrane Attack Complex) aus. Die Ausbildung dieses Komplexes auf der Zelloberfläche löst die Entstehung eines transmembranen Kanals, der lytischen Pore, aus. Es kommt zu einer Perforation der Zellwand, welche letztendlich zur Zytolyse und hiermit zum Zelltod (z. B. von Pathogenen) führt (2). 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 (Decay Accelerating Factor, DAF) sowie CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, MIRL). Diese werden u. a. auf hämatopoetischen Stammzellen und den daraus abstammenden ausdifferenzierten Zellen, wie z. B. Erythrozyten, exprimiert. CD55 ist ein weitläufig exprimiertes Membranprotein, das den Zerfall von oberflächengebundenen C3-Konvertasen verhindert und somit einer weiteren Ausbildung des MAK entgegenwirkt. Es ist mithilfe eines Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Ankers auf der Zelloberfläche angeheftet. CD59, ebenfalls ein GPI-verankertes Protein, fungiert als wichtigstes Komplementinhibierendes Protein. Es bindet in sich ausbildenden MAK an die Faktoren C8 und C9 und verhindert somit die Ausformung der lytischen Pore (MAK). Durch die Expression der Komplement-inhibierenden Proteine CD55 und CD59 sind gesunde Zellen des Blutes somit vor einer Komplement-vermittelten Lyse geschützt (2).

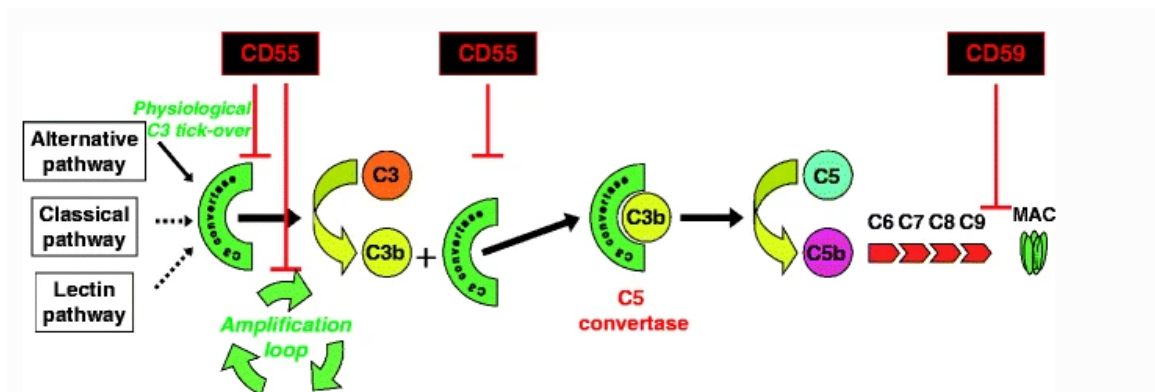


Abbildung 1: Darstellung der Komplementregulation

PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RBC: Erythrozyten/Rote Blutkörperchen (Red Blood Cells)

Quelle: modifiziert nach (10)

### ***Molekularer Pathomechanismus der PNH***

Im Falle der PNH wird der GPI-Anker, der notwendig für eine Verankerung der Membranproteine auf der Zellmembran ist, aufgrund einer somatischen Mutation im Phosphatidylinositolglykan Klasse A (PIG-A)-Gens nicht oder nur bedingt gebildet (14). Ohne den GPI-Anker können sich die Membranproteine CD55 und CD59 nicht an die Zelloberfläche binden, wodurch den betroffenen Zellen der physiologische Schutzmechanismus fehlt. Diese PNH-Zellen, insbesondere Erythrozyten, werden durch das Fehlen der Komplement-inhibierenden Proteine auf der Zelloberfläche nicht mehr vor dem Angriff des Komplementsystems geschützt, sodass es zu einer Komplement-vermittelten IVH kommt. Aufgrund der kontinuierlichen Aktivierung des Komplementsystems durch den AP kommt es schließlich zur chronischen Hämolyse (siehe Abbildung 2) (10).

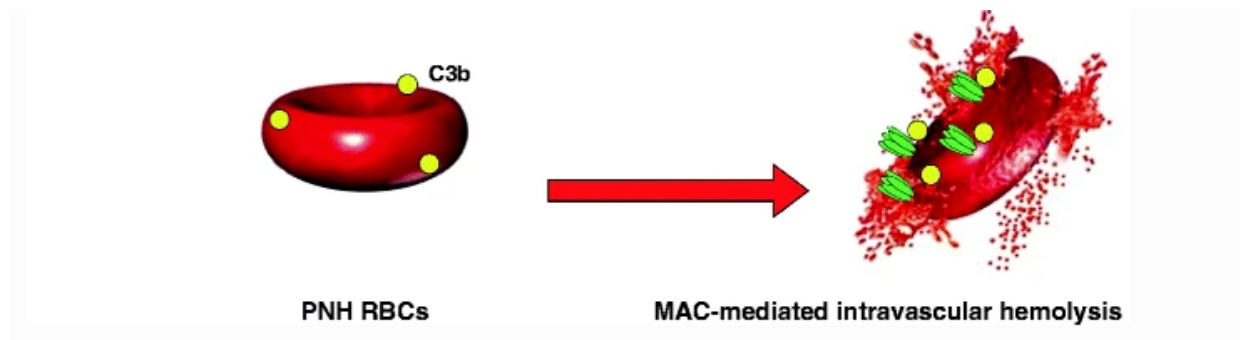


Abbildung 2: Intravasale Hämolyse von PNH-Erythrozyten

MAC: Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex); PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RBC: Erythrozyten/Rote Blutkörperchen (Red Blood Cells)

Quelle: modifiziert nach (10)

### ***Wirkmechanismus der Komplementinhibitoren***

#### *C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab*

Gegenwärtig sind zwei terminale Komplementinhibitoren zu Behandlung der PNH zugelassen: Eculizumab und Ravulizumab (5, 6). Beide sind humanisierte monoklonale Antikörper und gehören zur Antikörperklasse Immunglobulin G (IgG). Sie binden in der flüssigen Phase an C5 und inhibieren dadurch die enzymatische Aktivierung und Spaltung von C5 durch die C5-Konvertasen. Die verhinderte C5-Spaltung wirkt einer Freisetzung des entzündungsfördernden C5a sowie der Ausbildung des terminalen MAK durch C5b entgegen (siehe Abbildung 3). Die Komplementvermittelte IVH von PNH-Erythrozyten und die damit verbundene chronische Hämolyse kann somit verhindert 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 eine wichtige Rolle für die Opsonisierung von Mikroorganismen spielen, welche einer Markierung für das Immunsystem durch Anbindung an die Zelloberfläche dient (2, 15). Diese Opsonisierung der Zellen kann daher zu Ablagerungen von C3-Fragmenten auf der Oberfläche von PNH-Erythrozyten führen, was wiederum in einem Abbau dieser C3-opsonisierten PNH-Erythrozyten durch das retikulohistiozytäre System resultiert. Es kommt somit zu einer EVH (siehe Abbildung 3) (10, 16).

Es ist darauf hinzuweisen, dass die C3-vermittelte EVH keine Komplikation ist, die aus der Behandlung mit C5-Inhibitoren resultiert. Vielmehr handelt es sich um ein unvermeidbares Phänomen, das aufgedeckt wird, wenn das lytische terminale Komplement pharmakologisch deaktiviert wird und die umfassendere Beeinträchtigung der Komplementregulation von PNH-Erythrozyten klinisch nachweisbar wird (16).

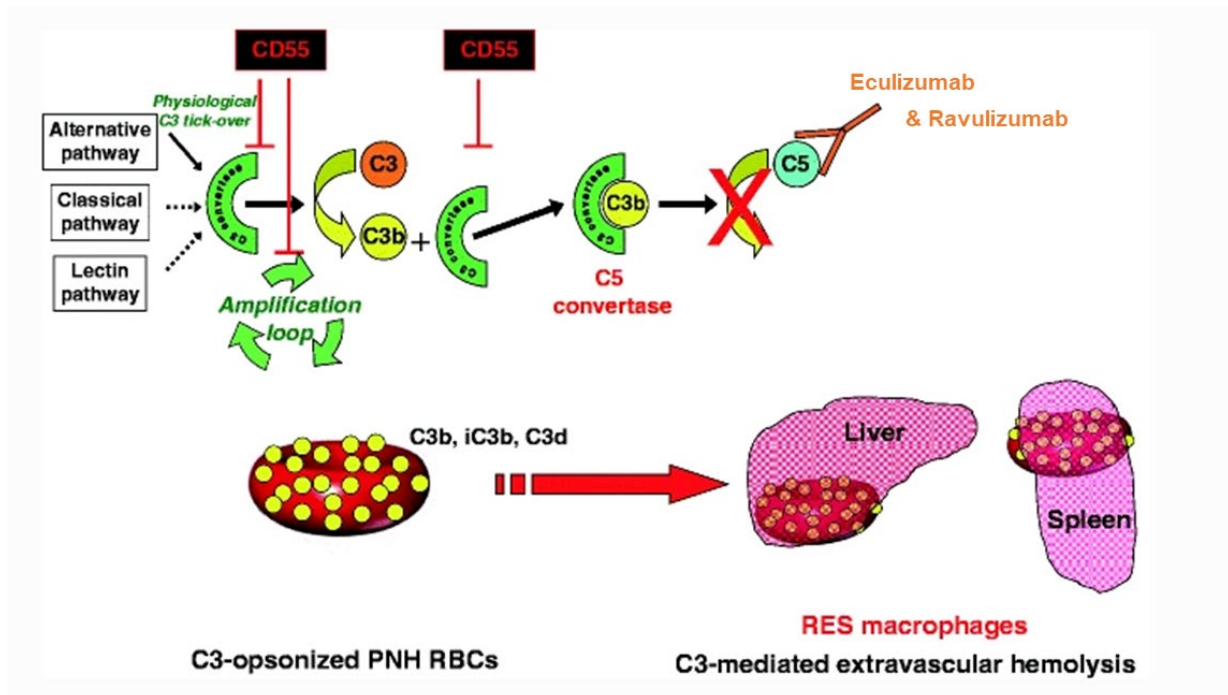


Abbildung 3: Komplementregulation und intravasale Hämolyse von PNH-Erythrozyten: Steady State

MAC: Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex); PNH: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; RBC: Erythrozyten/Rote Blutkörperchen (Red Blood Cells)

Quelle: modifiziert nach (10)

### *C3-Inhibitor Pegcetacoplan*

Bis zur Zulassung von Danicopan war die einzige zugelassene, erkrankungsspezifische Behandlung für bestehende Anämien nach Behandlung mit C5-Inhibitoren bei PNH Pegcetacoplan (17). Pegcetacoplan hemmt die proximale Komplementaktivierung durch Inhibierung von C3. In der PEGASUS-Studie wurde die Überlegenheit bei der Veränderung des Hämoglobinspiegels gegenüber dem Ausgangswert von Pegcetacoplan im Vergleich zum C5-Inhibitor Eculizumab gezeigt (18).

Bei PNH-Patientinnen und Patienten, die Pegcetacoplan erhielten, wurden jedoch sehr schwere Episoden von Durchbruchhämolyse mit Laktatdehydrogenase (LDH)-Werten von bis zu 10-15fach über dem oberen Normalwert beobachtet. Einige dieser Vorfälle waren lebensbedrohlich. In der PEGASUS-Studie musste deshalb bei einigen Patientinnen und Patienten die Dosis von Pegcetacoplan erhöht werden, andere brachen die Therapie aufgrund der Hämolyse ab. Insgesamt wurde die Behandlung mit Pegcetacoplan bei 13 von 80 Patientinnen und Patienten (16 %) wegen des Auftretens eines unerwünschten Ereignisses nach 48 Wochen beendet (19). Es wird angenommen, dass sich die Art der Durchbruchhämolyse von Patientinnen und Patienten unterscheidet, die einen C5-Inhibitor erhalten. Bei C5-Inhibitoren ist ein Anstieg des LDH-Wertes von mehr als 5fach über dem oberen Normalwert selten zu beobachten (20).

### **Wirkmechanismus von Danicopan**

Danicopan ist der erste zielgerichtete Faktor D-Inhibitor, der für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit PNH mit residualer hämolytischer Anämie entwickelt wurde (13). Danicopan hemmt den AP, indem es die Spaltung von Komplementfaktor-B (Faktor B) und damit die Bildung der C3-Konvertase verhindert (siehe Abbildung 4). Durch die Inhibition von Faktor D wird der geschwindigkeitsbestimmende Schritt des Alternativen Wegs (Amplifikationsloop) spezifisch durch Danicopan unterbrochen (21). Die Formierung der C3-Konvertase wird blockiert und damit die Komplementkaskade an dieser Stelle unterbrochen (21). Darüber hinaus bleibt die Immunantwort durch den klassischen und den Lektinweg durch die selektive Hemmung des AP mit Danicopan erhalten, wodurch Infektionen weiterhin abgewehrt werden können (21-23). Die orale Zusatztherapie mit Danicopan zu Eculizumab und Ravulizumab stellt eine wichtige und innovative Therapieoption dar, wodurch zusätzlich zur IVH auch die EVH verhindert wird (siehe Abbildung 4) und somit die Patientinnen und Patienten mit residualer hämolytischer Anämie basierend auf einer EVH unter C5-Inhibitoren effektiv behandelt werden können (22).

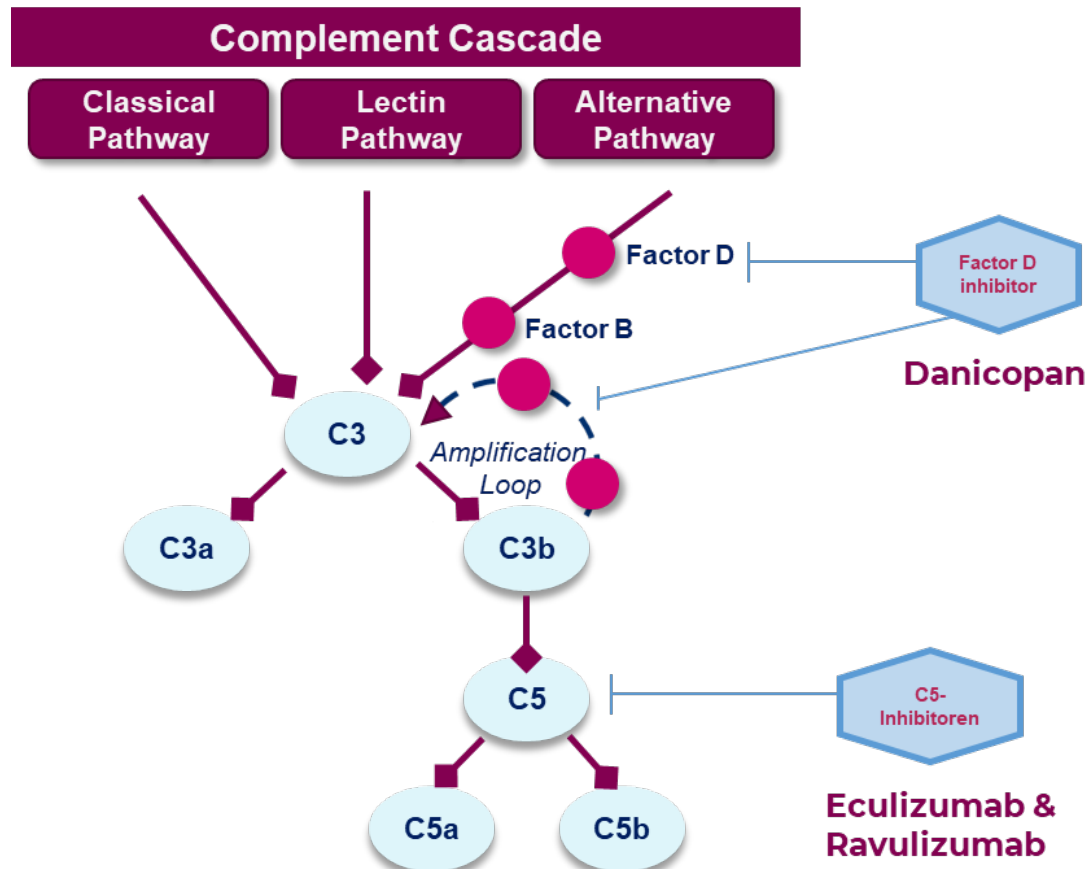


Abbildung 4: Wirkmechanismus von Danicopan und C5-Inhibitoren im Komplementsystem  
Quelle: modifiziert nach (16, 24)

Als gut verträgliche Zusatztherapie zu den C5-Inhibitoren Ravulizumab oder Eculizumab können durch den proximalen Komplement-Inhibitor Danicopan die IVH und EVH ohne Risiko einer schweren Durchbruchhämolyse oder weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen behandelt werden. Danicopan deckt den hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet durch eine rasche und langfristige signifikante Erhöhung des Hb-Wertes, eine Verbesserung der weiteren Hb-assozierten Endpunkte, eine Erhöhung der Transfusionsfreiheit, eine Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl und des LDH-Wertes gemäß der Zulassungsstudie ALPHA. Weiterhin konnte eine schnelle, signifikante Verbesserung der Symptomatik (Fatigue, Dyspnoe, Obstipation, Schlaflosigkeit), eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung im Alltag durch Anämiesymptome erreicht werden. Bei einem gut verträglichen Nebenwirkungsprofil zeigte sich die verbesserte Wirksamkeit durch das seltenere Auftreten von Anämie und Asthenie.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben (siehe Abschnitt 5.1).	ja	19.04.2024	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Angaben wurden der Fachinformation von Voydeya<sup>®</sup> (Stand: 04.2024) entnommen (1).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es sind keine weiteren Anwendungsgebiete zugelassen	–

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

#### Abschnitt 2.1

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Danicopan, Ravulizumab, Eculizumab und Pegcetacoplan stammen aus firmeninternen Quellen sowie aus öffentlich verfügbarer Primär- und Sekundärliteratur, welche mittels einer zielgerichteten Freihandsuche im Internet identifiziert wurden.

#### Abschnitt 2.2

Das Anwendungsgebiet von Danicopan in Deutschland wurde der Fachinformation entnommen (1).

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Voydeya<sup>®</sup>: Fachinformation [online]. Stand: 04.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.05.2024]. 2024.
2. Schubert, J., Bettelheim, P., Brümmendorf, T. H., Höchsmann, B., Panse, J. et al. Paroxymale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Onkopedia Leitlinie. Empfehlung der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: 06/2023. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtlische-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html#litID0EVFAG> [Zugriff: 16.04.2024]. 2023.
3. Röth, A., Dührsen, U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. Dtsch Arztebl 2007; 104(4): 192-197.
4. Schrezenmeier, H., Muus, P., Socié, G., Szer, J., Urbano-Ispizua, A. et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. haematologica 2014; 99(5): 922.
5. Alexion Europe SAS. Ultomiris: Fachinformation [online]. Stand: 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2023.
6. Alexion Europe SAS. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. Stand: 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 17.04.2024]. 2023.
7. Risitano, A. M., Notaro, R., Marando, L., Serio, B., Ranaldi, D. et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. Blood, The Journal of the American Society of Hematology 2009; 113(17): 4094-4100.
8. Risitano, A. M., Marotta, S., Ricci, P., Marano, L., Frieri, C. et al. Anti-complement treatment for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: time for proximal complement inhibition? A position paper from the SAAWP of the EBMT. Frontiers in immunology 2019; 10: 1157.
9. Sheridan, D., Yu, Z.-X., Zhang, Y., Patel, R., Sun, F. et al. Design and preclinical characterization of ALXN1210: a novel anti-C5 antibody with extended duration of action. PloS one 2018; 13(4): e0195909.
10. Risitano, A. M. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the complement system: recent insights and novel anticomplement strategies. Complement Therapeutics 2013: 155-172.
11. McKinley, C. E., Richards, S. J., Munir, T., Griffin, M., Mitchell, L. D. et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: defining the clinical syndrome. Blood 2017; 130: 3471.



12. Kulasekararaj, A., Mellor, J., Earl, L. PB2056: Prevalence of clinically significant extravascular hemolysis in stable C5 inhibitor-treated patients with PNH and its association with disease control, quality of life and treatment satisfaction. *European Hematology Association (EHA) 2023; 7(Suppl )*: e35238f0.
13. Kulasekararaj, A. G., Risitano, A. M., Maciejewski, J. P., Notaro, R., Browett, P. et al. Phase 2 study of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with an inadequate response to eculizumab. *Blood* 2021; 138(20): 1928-1938.
14. Takeda, J., Miyata, T., Kawagoe, K., Iida, Y., Endo, Y. 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): 703-711.
15. Noris, M., Remuzzi, G. Overview of complement activation and regulation. *Seminars in nephrology*. Elsevier. 2013: 479-492.
16. Risitano, A. M., Frieri, C., Urciuoli, E., Marano, L. The complement alternative pathway in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: From a pathogenic mechanism to a therapeutic target. *Immunological Reviews* 2023; 313(1): 262-278.
17. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Modul 2. Pegcetacoplan (Aspaveli®) [online]. Stand: 28.03.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5617/2022\\_03\\_28\\_Modul2\\_Pegcetacoplan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5617/2022_03_28_Modul2_Pegcetacoplan.pdf) [Zugriff: 19.04.2024]. 2022.
18. Hillmen, P., Szer, J., Weitz, I., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Results of the pegasus phase 3 randomized trial demonstrating superiority of the C3 inhibitor, pegcetacoplan, compared to eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2020; 136: 35-37.
19. de Latour, R. P., Szer, J., Weitz, I. C., Röth, A., Höchsmann, B. et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *The Lancet Haematology* 2022; 9(9): e648-e659.
20. Notaro, R., Luzzatto, L. Breakthrough hemolysis in PNH with proximal or terminal complement inhibition. *New England Journal of Medicine* 2022; 387(2): 160-166.
21. Barratt, J., Weitz, I. Complement factor D as a strategic target for regulating the alternative complement pathway. *Frontiers in Immunology* 2021: 3595.
22. Risitano, A. M., Kulasekararaj, A. G., Lee, J. W., Maciejewski, J. P., Notaro, R. et al. Danicopan: an oral complement factor D inhibitor for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica* 2021; 106(12): 3188-3197.
23. Harboe, M., Ulvund, G., Vien, L., Fung, M., Mollnes, T. The quantitative role of alternative pathway amplification in classical pathway induced terminal complement activation. *Clinical & Experimental Immunology* 2004; 138(3): 439-446.

24. Boyer, D. D., Ko, Y.-P., Podos, S. D., Cartwright, M. E., Gao, X. et al. Danicopan, an Oral Complement Factor D Inhibitor, Exhibits High and Sustained Exposure in Ocular Tissues in Preclinical Studies. *Translational Vision Science & Technology* 2022; 11(10): 1-11.