

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pegcetacoplan (Aspaveli®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.05.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Schematischer Verlauf des Komplementsystems.....	8
Abbildung 2-2: Struktur von Pegcetacoplan	10
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Pegcetacoplan auf das Komplementsystem.....	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
§	Paragraf
®	<i>Registered</i>
Ac	Acetate
AEEA	2-[2-(2-Aminoethoxy)ethoxy]essigsäure
Ala	Alanin
Arg	Arginin
Asp	Asparaginsäure
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	Beziehungsweise
C	Komplementkomponente (<i>complement component</i>)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CD16b	<i>Fcy-Receptor IIIb (FcyRIIIβ)</i>
CD48	<i>B-Lymphocyte Activation marker (BLAST-1)</i>
CD55	<i>Complement Decay Accelerating Factor (DAF)</i>
CD59	<i>Membrane Inhibitor of Reactive Lysis (MIRL)</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
Cys	Cystein
DGHO	Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
EK	Erythrozytenkonzentrat
et al.	Und andere (<i>et alii</i>)
EU	Europäische Union
Gln	Glutamin
Gly	Glycin
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GPI	Glykosylphosphatidylinositol
H	Wasserstoff
Hb	Hämoglobin
His	Histidin
Ile	Isoleucin

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
inkl.	Inklusive
kDa	Kilodalton
MAK	Membranangriffskomplex
mg	Milligramm
ml	Milliliter
N	Stickstoff
O	Sauerstoff
PEG	Polyethylenglykol
PIG-A	Phosphatidylinositol Glykan Klasse A
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
Thr	Threonin
Trp	Tryptophan
Trp(Me)	1-Methyl-L-Tryptophan
u. a.	Unter anderem
Val	Valin
z. B.	Zum Beispiel

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

Wirkstoff:	Pegcetacoplan
Handelsname:	Aspaveli®
ATC-Code:	L04AJ03
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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
PZN 17857360	EU/1/21/1595/001	1.080 mg	1 Durchstechfläschchen ^a
PZN 17857377	EU/1/21/1595/002	1.080 mg	8 Durchstechfläschchen ^a
a: 1 Durchstechfläschchen enthält 20 ml Injektionslösung in einer Konzentration von 54 mg Pegcetacoplan pro ml. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Pegcetacoplan (Aspaveli[®]) ist zugelassen als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben [1].

Pathophysiologie der PNH

Bei der PNH handelt es sich um eine erworbene, hämatologische Erkrankung, bei der es, aufgrund einer unregulierten Aktivierung des Komplementsystems, zur hämolytischen Anämie mit oder ohne Hämoglobinurie, einer erhöhten Anfälligkeit für thrombotische Ereignisse und/oder einer Knochenmarkbeeinträchtigung kommt [2, 3].

Zurückzuführen ist die PNH auf eine somatische Mutation auf dem *Phosphatidylinositol Glykan Klasse A (PIG-A)*-Gen in pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen. Durch die Mutation wird der Phänotyp aller daraus hervorgehenden hämatopoetischen Zelllinien (Erythrozyten, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten und Thrombozyten) beeinflusst [4-7]. *PIG-A* befindet sich auf dem X-Chromosom und ist verantwortlich für die Biosynthese der Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker [4].

GPI dient als ein Verankerungsmechanismus für eine funktionell vielfältige Gruppe membrangebundener Proteine [8]. Durch die Mutation im *PIG-A*-Gen sind die gebildeten GPI-Anker auf *PIG-A*-exprimierenden Zellen teilweise defekt oder fehlen vollständig [9, 10]. Ohne einen funktionsfähigen GPI-Anker weisen die betroffenen Zellen einen Mangel an GPI-verankerten Proteinen wie *Cluster of Differentiation (CD)14*, *CD16b (Fcγ-Receptor IIIb, FcγRIIIβ)*, *CD48 (B-Lymphocyte Activation marker, BLAST-1)* und den Komplementinhibitorproteinen *CD55 (Complement Decay Accelerating Factor, DAF)* und *CD59 (Membrane Inhibitor of Reactive Lysis, MIRL)* auf [11]. Diese GPI-verankerten Proteine zählen zu den essenziellen Komplementregulatoren auf der Oberfläche von Erythrozyten. Durch ein Fehlen dieser Komplementregulatoren sind Erythrozyten anfälliger für autoreaktive Proteine des Komplementsystems und unterliegen im Folgenden einer komplementvermittelten Hämolyse [12].

Das Komplementsystem ist das zentrale Bindeglied zwischen der angeborenen, unspezifischen Immunantwort und der humoralen, adaptiven Immunreaktion. Durch die Aktivierung des Komplementsystems läuft eine Kaskade proteolytischer Reaktionen ab. Zu den Hauptfunktionen des Komplementsystems zählt die Opsonierung und Lyse von Pathogenen sowie die Bildung von inflammatorisch wirksamen Anaphylatoxinen [13].

Die Aktivierung des Komplementsystems kann über den klassischen Weg, über den Lektin-Weg sowie über den alternativen Weg erfolgen (Abbildung 2-1). Alle drei Aktivierungswege münden in der Bildung der C3-Konvertase, die die Spaltung von C3 in C3a und C3b katalysiert. Während C3a als Anaphylatoxin zur Entstehung einer Entzündungsreaktion beiträgt, fungiert C3b als ein Opsonin und ist als Bestandteil der C5-Konvertase an der proteolytischen Spaltung von C5 in C5a und C5b beteiligt. C5a ist ebenfalls ein Anaphylatoxin. C5b bildet mit C6 bis C9 den Membranangriffskomplex (MAK), der zur Zytolyse führt [13]. Im gesunden Individuum wird das Komplementsystem u. a. durch die beiden Proteine CD55 und CD59 reguliert, wodurch die körpereigenen Zellen vor Hämolyse geschützt werden. CD55 hemmt die Bildung der C3-Konvertase im klassischen und alternativen Weg, während CD59 die Bildung des MAKs verhindert [14].

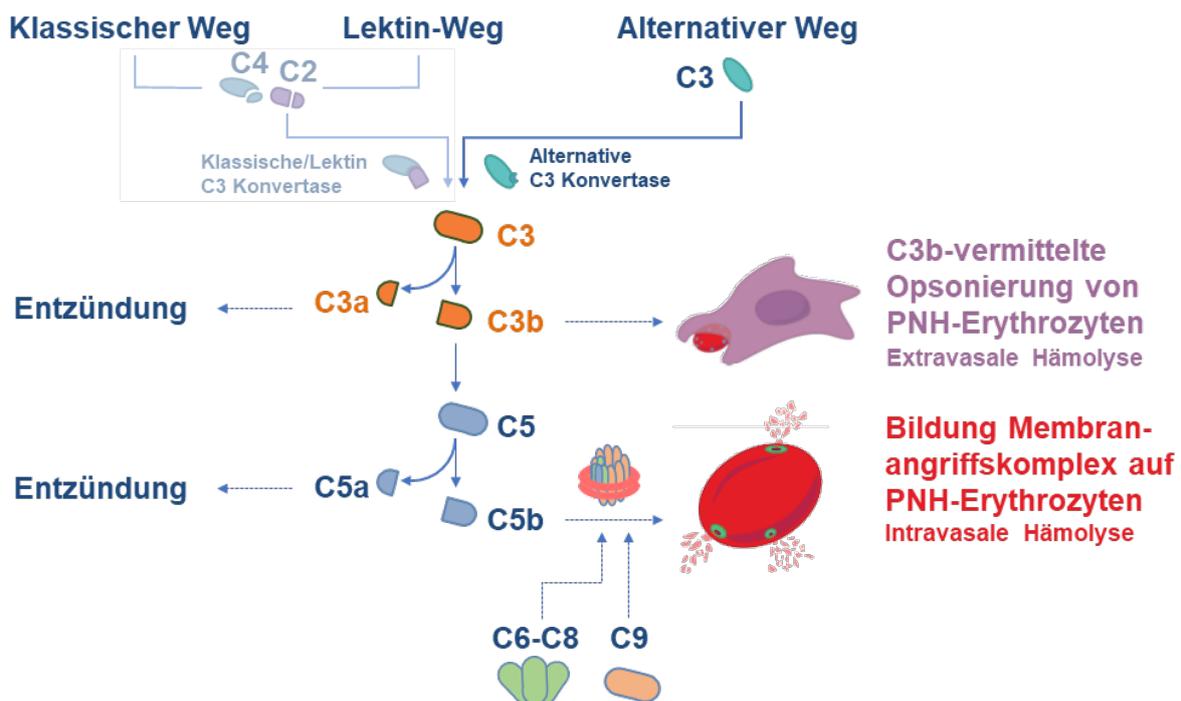


Abbildung 2-1: Schematischer Verlauf des Komplementsystems

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Merle et al. 2015 [13] und Risitano et al. 2019 [15].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Bei der PNH hingegen kommt es durch den Verlust der GPI-verankerten Proteine CD55 und CD59 zur unregulierten Aktivierung des Komplementsystems und damit zur Lyse *PIG-A*-defizienter, hämatopoetischer Zelllinien (GPI-defiziente Zellen), insbesondere von Erythrozyten [16-18]. Diese Hämolyse kann innerhalb des Gefäßsystems (intravasale Hämolyse) MAK-vermittelt stattfinden wie auch außerhalb des Gefäßsystems (extravasale Hämolyse), insbesondere in Milz und Leber, durch C3b-vermittelte Opsonierung der Erythrozyten und anschließender Phagozytose [12]. Infolge der intra- und extravasalen Hämolyse von Erythrozyten kommt es zu einem Absinken des Hämoglobin (Hb)-Wertes im Blut und gleichzeitig zu einer Erhöhung der Anzahl an Retikulozyten. Retikulozyten sind unreife Erythrozyten und eine hohe Retikulozytenzahl ist ein Indikator für eine gesteigerte Knochenmarkaktivität zur Regeneration der zerstörten Blutzellen [19, 20].

Durch die Hämolyse der Erythrozyten und der damit verbundenen Freisetzung von Hämoglobin sinkt konsekutiv die Sauerstoffkapazität des Blutes und es kommt zu Symptomen wie Herzrasen, extreme Fatigue und Dyspnoe. In schwerwiegenden Fällen kann es auch zu einer Unterversorgung der Organe kommen [19, 21]. Viele anämische PNH-Patienten erhalten daher zur Symptombehandlung Erythrozytenkonzentrat (EK-)Transfusionen [22]. Transfusionen sind jedoch mit Gesundheitsrisiken wie langfristigen Organschäden, Infektionsrisiken, dem Risiko einer allergischen Reaktion oder schweren hämolytischen Transfusionsreaktionen infolge von Blutinkompatibilitäten verbunden [23-27]. Therapiemaßnahmen zur Verringerung der Anzahl erforderlicher Transfusionen würden demzufolge sowohl zur Minimierung der Gesundheitsrisiken und Symptomlast als auch zur Verbesserung der Lebensqualität der PNH-Patienten beitragen. Eine flächendeckende und zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Transfusionsprodukten ist nicht gegeben [28]. Besondere Situationen, wie z. B. die Corona-Pandemie, verschärfen die Knappheit [29, 30].

Wirkmechanismus von Arzneimitteln zur Therapie der PNH

C5-Inhibitoren

In Deutschland sind zur Behandlung der PNH für Patienten ohne vorheriger Therapie die beiden monoklonalen Antikörper Eculizumab (inkl. Biosimilars) und Ravulizumab zugelassen. Diese Behandlungsansätze der PNH beruhen auf der Bindung der monoklonalen Antikörper an den Komplementfaktor C5, wodurch die Aktivität des Proteins spezifisch gehemmt und die intravasale Hämolyse verhindert wird (C5-Inhibitoren) [31-34]. Trotz der Inhibition von C5 werden GPI-defiziente Zellen mit C3b opsoniert (alternativer Weg), wodurch es auch weiterhin zur extravasalen Hämolyse kommt [35]. Daher weist ein Großteil der Patienten, die mit C5-Inhibitoren behandelt werden, weiterhin eine hämolytische Anämie auf und einige Patienten sind trotz Behandlung mit C5-Inhibitoren auf Transfusionen angewiesen [35-37].

Faktor-D und B-Inhibitoren

Am 19.04.2024 erhielt der Faktor-D-Inhibitor Danicopan als Ergänzungstherapie zu Eculizumab und Ravulizumab für die Behandlung der hämolytischen Restanämie bei erwachsenen PNH-Patienten mit residueller hämolytischer Anämie die Zulassung [38]. Danicopan bindet reversibel an den Komplementfaktor D und blockiert selektiv den alternativen Weg der Komplementaktivierung, wodurch die extravasale Hämolyse beeinflusst wird. Die beiden anderen Komplementwege (klassisch und Lektin) bleiben aktiv, sodass eine zeitgleiche Verabreichung von C5-Inhibitoren erforderlich ist, um die lebensbedrohlichen und pathologischen Symptome, die der PNH zugrunde liegen zu kontrollieren [39]. Der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan erhielt für erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen am 17.05.2024 die Zulassung [40]. Iptacopan bindet selektiv an den Faktor-B der Komplementkaskade und reguliert nachgeschaltete Effektoren, wodurch die intravasale und extravasale Hämolyse beeinflusst werden [41]. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung ist Iptacopan noch nicht auf dem deutschen Markt verfügbar.

Pegcetacoplan

Pegcetacoplan ist der erste und einzige zugelassene C3-Inhibitor zur Behandlung der PNH. Seit der Erstzulassung im Dezember 2021 und der Aufnahme in die Onkopedia Leitlinie Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) im März 2022 hat sich Pegcetacoplan bereits gut im deutschen Versorgungsalltag etabliert. Strukturell ist Pegcetacoplan vom C3-Inhibitor Compstatin abgeleitet, einem zyklischen Tridecapeptid, das mittels Phagen-Display-Technik entwickelt wurde und eine hohe Bindeaffinität und Selektivität gegenüber dem C3-Molekül aufweist [42]. Nach entsprechender Modifikation handelt es sich bei Pegcetacoplan um ein symmetrisches Molekül, bestehend aus zwei identischen Pentadecapeptiden, die mit einem linearen 40-kDa Polyethylenglykol (PEG) Molekül konjugiert sind (Abbildung 2-2) [43].

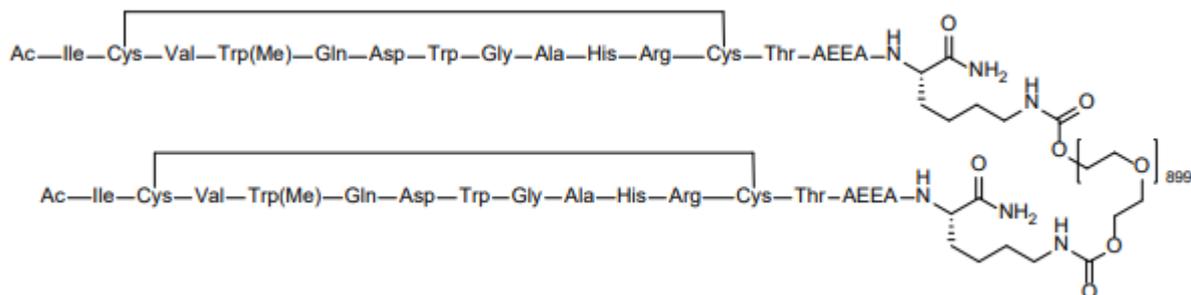


Abbildung 2-2: Struktur von Pegcetacoplan

Quelle: Apellis Pharmaceuticals, Inc. 2024 [43].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Im Vergleich zu C5-Inhibitoren setzt Pegcetacoplan proximal der C5-Inhibition an und bindet selektiv an den Komplementfaktor C3, der im Zentrum der drei Wege des Komplementsystems steht. Durch die Bindung des C3-Moleküls hemmt Pegcetacoplan die Spaltung von C3 in C3a und C3b (C3-Inhibitor) (Abbildung 2-3). Zudem bindet Pegcetacoplan an C3b und hemmt somit die Aktivität von Konvertasen, die eine C3b-Untereinheit enthalten. Davon betroffen sind die C3- und C5-Konvertasen, die mit dem alternativen bzw. klassischen Weg assoziiert sind [44]. Infolge kommt es zu einer proximalen Hemmung der Komplementkaskade und somit sowohl zur Kontrolle der intravasalen als auch der extravasalen Hämolyse [45].

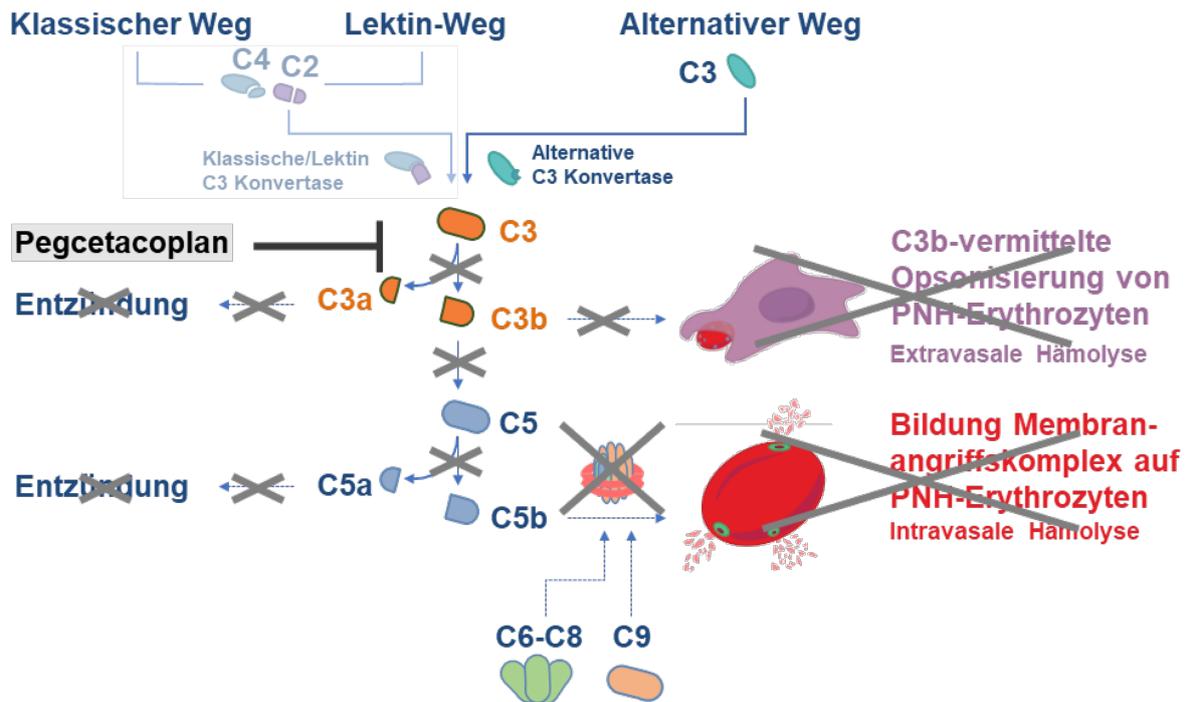


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus von Pegcetacoplan auf das Komplementsystem

Quelle: Eigene Abbildung modifiziert nach Merle et al. 2015 [13] und Risitano et al. 2019 [15].

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In randomisierten, kontrollierten Studien konnte sowohl bei PNH-Patienten, die bereits mit einem C5-Inhibitor behandelt worden waren (PEGASUS-Studie), als auch bei PNH-Patienten ohne vorangehende Behandlung mit einem C5-Inhibitor (PRINCE-Studie) ein positiver Behandlungseffekt von Pegcetacoplan bei einem jeweils gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil gezeigt werden [46-48]. Dabei ließ sich im Rahmen der PEGASUS-Studie ein Vorteil von Pegcetacoplan gegenüber dem C5-Inhibitor Eculizumab und im Rahmen der PRINCE-Studie ein Vorteil gegenüber der Standardbehandlung (ohne Komplement-Inhibitoren) in Bezug auf die Transfusionsabhängigkeit, den Hb-Wert, die Retikulozytenzahl und die Lebensqualität zeigen [46-48].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
ASPAVELI wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben. ^b	ja	Datum der Zulassung der Type-II-Variation 06.05.2024	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Die in diesem Nutzendossier betrachtete Patientenpopulation umfasst aufgrund der Zulassungserweiterung ausschließlich nicht vorbehandelte PNH-Patienten, die eine hämolytisch Anämie haben. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der Fachinformation von Aspaveli[®] mit dem Stand Mai 2024 sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission zur Type-II-Variation [1, 49].

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
Kein weiteres Anwendungsgebiet ^a	
<p>a: Es handelt sich um eine Type-II-Variation des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets (Behandlung erwachsener Patienten mit PNH, die nach Behandlung mit einem C5-Inhibitor für mindestens 3 Monate nach wie vor anämisch sind).</p> <p>Alle Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>	

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.

Die Angaben für den Abschnitt 2.1 stammen aus der Fachinformation von Aspaveli[®] mit dem Stand Mai 2024 sowie aus einer unsystematischen Literaturrecherche (Stand: 23.04.2024) [1].

Für den Abschnitt 2.2 wurden die Information der Fachinformation von Aspaveli[®] mit dem Stand Mai 2024 sowie dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission zur Type-II-Variation entnommen [1, 49].

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. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation Aspaveli® 1.080 mg Infusionslösung [Stand: Mai 2024]. 2024.
2. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-2811.
3. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-3709.
4. 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):703-711.
5. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood*. 1970;36(2):145-152.
6. Kinoshita T, Medof ME, Silber R, Nussenzweig V. Distribution of decay-accelerating factor in the peripheral blood of normal individuals and patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Exp Med*. 1985;162(1):75-92.
7. Dameshek W, Fudenberg H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *AMA Arch Intern Med*. 1957;99(2):202-208.
8. Saha S, Anilkumar AA, Mayor S. GPI-anchored protein organization and dynamics at the cell surface. *J Lipid Res*. 2016;57(2):159-175.
9. Nafa K, Bessler M, Castro-Malaspina H, Jhanwar S, Luzzatto L. The spectrum of somatic mutations in the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria includes large deletions and small duplications. *Blood Cells Mol Dis*. 1998;24(3):370-384.
10. Nafa K, Mason PJ, Hillmen P, Luzzatto L, Bessler M. Mutations in the PIG-A gene causing paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are mainly of the frameshift type. *Blood*. 1995;86(12):4650-4655.
11. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation - an overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):49-64.
12. Devalet B, Mullier F, Chatelain B, Dogne JM, Chatelain C. Pathophysiology, diagnosis, and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a review. *Eur J Haematol*. 2015;95(3):190-198.
13. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I - Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Front Immunol*. 2015;6(262).
14. Brodsky RA. How do PIG-A mutant paroxysmal nocturnal hemoglobinuria stem cells achieve clonal dominance? *Expert Rev Hematol*. 2009;2(4):353-356.
15. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, Marano L, Frieri C, Cacace F, et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol*. 2019;10:1157.
16. Kim Y, Lim J, Kim M, Kim Y, Lee JW, Han K. Quantitation of CD55 and CD59 expression on reticulocytes and mature erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, and healthy control subjects. *Ann Clin Lab Sci*. 2010;40(3):226-232.

17. Holguin MH, Fredrick LR, Bernshaw NJ, Wilcox LA, Parker CJ. Isolation and characterization of a membrane protein from normal human erythrocytes that inhibits reactive lysis of the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest.* 1989;84(1):7-17.
18. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, et al. Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 1990;323(17):1184-1189.
19. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol.* 2016:208-216.
20. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical Sequelae of Intravascular Hemolysis and Extracellular Plasma Hemoglobin: A Novel Mechanism of Human Disease. *JAMA.* 2005;293(13):1653-1662.
21. Röth A, Dührsen U. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie. *Dtsch Arztebl.* 2007;104(4):192-197.
22. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) - Leitlinie. 2023.
23. Wood JC. Guidelines for quantifying iron overload. *Hematology Am Soc.* 2014;2014(1):210-215.
24. Gao C, Li L, Chen B, Song H, Cheng J, Zhang X, et al. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:513-517.
25. Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, Saint S, Langa KM, Kuhn L, et al. Health Care-Associated Infection After Red Blood Cell Transfusion - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2014;311(13):1317-1326.
26. Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. *Transfusion Medicine Reviews.* 1995;9(1):1-8.
27. Dean L. Chapter 3, Blood transfusions and the immune system. *Blood Groups and Red Cell Antigens: Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);* 2005.
28. DGHO. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Bereitstellung und Finanzierung von Thrombozytenkonzentraten. 2016.
29. Deutsches Ärzteblatt. Blutkonserven werden knapp. 2020 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113048/Blutkonserven-werden-knapp>.
30. Meißner T. Transfusionsmediziner warnen, Blutprodukte sind weiterhin knapp. 2020.
31. Alexion Europe SAS. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Juli 2023]. 2023.
32. Alexion Europe SAS. Fachinformation ULTOMIRIS [Stand: Juli 2023]. 2023.
33. Amgen Technology (Ireland) UC. Fachinformation BEKEMV® 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Februar 2024]. 2024.
34. Samsung Bioepis NL B.V. Fachinformation Epysqli™ 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Stand: Mai 2023]. 2023.
35. Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood.* 2009;113(17):4094-4100.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

36. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-4128.
37. Harder MJ, Kuhn N, Schrezenmeier H, Höchsmann B, von Zabern I, Weinstock C, et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. *Blood*. 2017;129(8):970-980.
38. EC. European Commission. Commission Implementing Decision of 19.04.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Voydeya - danicopan", an orphan medicinal product for human use. 2024.
39. European Medicines Agency (EMA). European Public Assessment Report (EPAR). Voydeya - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2024.
40. EC. Commission implementing decision of 17.5.2024 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Fabhalta - iptacopan", an orphan medicinal product for human use. 2024.
41. Novartis Pharmaceuticals Corporation. US Fachinformation FABHALTA® (iptacopan) [Stand: März 2024]. 2024.
42. Ricklin D, Lambris JD. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:273-292.
43. Apellis Pharmaceuticals, Inc. US Fachinformation EMPAVELI™ [Stand: Februar 2024]. 2024.
44. Simon-Tillaux N, Chauvet S, El Mehdi D, Deschatelets P, Fremeaux Bacchi V, APL-2 prevents both C3 and C5 convertase formation and activity: a potential therapeutic for renal diseases. *American Society of Nephrology Kidney Week*; 2019: J Am Soc Nephrol.
45. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, Maciejewski J, Sharma V, Roman E, et al. C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. *American Journal of Hematology*. 2020:1-10.
46. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1028-1037.
47. Wong RSM. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221114673.
48. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv*. 2023;7(11):2468-2478.
49. EC. European Commission. Commission Implementing Decision of 06.05.2024 amending marketing authorisation granted by Decision C(2021)9581(final) for "ASPAVELI - pegcetacoplan", an orphan medicinal product for human use. 2024.