

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Iptacopan (Fabhalta®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 26.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
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	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	13
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	12
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Das Komplementsystem und der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan.	7
Abbildung 2-2: Molekulare Struktur von Iptacopan	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
C	Complement component (Komplementkomponente)
CD	Cluster of Differentiation
CD55	Complement Decay Accelerating Factor (DAF)
CD59	Membrane Inhibitor of Reactive Lysis
GPI	Glycosylphosphatidylinositol
Hb	Hämoglobin
LDH	Lactatdehydrogenase
MAC	Membrane Attack Complex (Membranangriffskomplex)
PIG-A	Phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase
PNH	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
PZN	Pharmazentralnummer
ULN	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 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 0 (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:	Iptacopan
Handelsname:	Fabhalta
ATC-Code:	L04AJ08 iptacopan

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
19176380	EU/1/24/1802/002	200 mg	56 Stück
19176397	EU/1/24/1802/003	200 mg	3 x 56 Stück

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.

Iptacopan (Fabhalta®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [1].

Die PNH ist eine seltene, erworbene und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung [2]. Zugrunde liegende Ursache der PNH ist eine Mutation im PIG-A-Gen (Phosphatidylinositol Glycan Anchor Biosynthesis Class A), die in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzellen im Knochenmark auftritt [2, 3]. PIG-A kodiert für ein Protein, das für die Bildung des Glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Ankers für Membranproteine wesentlich ist [4]. Als Konsequenz des GPI-Defizits in einem signifikanten Anteil der peripheren Blutzellen fehlen wichtige komplementregulierende Proteine (u.a. CD55 (Complement Decay accelerating factor) und CD59 (Membrane-Inhibitor of reactive lysis)), besonders auf der Oberfläche der Erythrozyten kommt dies zum Tragen.

Klinisch ist die PNH insbesondere durch eine erworbene hämolytische Anämie, ausgeprägte Fatigue und Thrombophilie gekennzeichnet, die aus der unregulierten Aktivierung des Komplementsystems und der dadurch entstehenden Hämolyse und Veränderungen an den Thrombozyten resultieren [2]. Zusätzlich liegt der PNH immer ein gewisser Grad eines Knochenmarkversagens zugrunde [5]. Die Klongröße, also der Prozentsatz der betroffenen Blutzellen, die die genetische Mutation aufweisen, kann bei Patienten mit PNH deutlich variieren und ist eng mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten assoziiert [6-8]. Patienten mit einer durchschnittlichen Klongröße von über 70 % zeigen üblicherweise eine "klassische PNH" mit klinischer Hämolyse, multiplen PNH-Symptomen und einem erhöhten Thromboserisiko [7, 9]. Bei Patienten mit einer mittleren Klongröße von etwa 11 % treten meist Zytopenien und Knochenmarkversagen ohne klinische Hämolyse auf [7, 9].

Das Komplementsystem ist ein komplexes Netzwerk aus Proteinen, welches als wichtige Schnittstelle zwischen angeborener und erworbener Immunantwort fungiert. Die Hauptfunktionen des Komplementsystems umfassen die Opsonisierung und Lyse von Pathogenen, sowie die Initiierung von Entzündungsreaktionen durch die Freisetzung von Anaphylatoxinen [10].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Das Komplementsystem kann auf drei verschiedene Wege aktiviert werden: klassischer Weg, Lektin-Weg und alternativer Weg (siehe Abbildung 2-1). Im Zentrum des Systems steht das lösliche Protein C3. Das Ziel der drei Aktivierungswege ist die Bildung eines Proteins, das C3 in seine aktive Form C3b und C3a spalten kann – die C3-Konvertase. C3b kann dann an die Plasmamembran fremder und körpereigener Zielzellen binden (Opsonisierung), während C3a als Anaphylatoxin zur Entstehung einer Entzündungsreaktion beiträgt [11, 12].

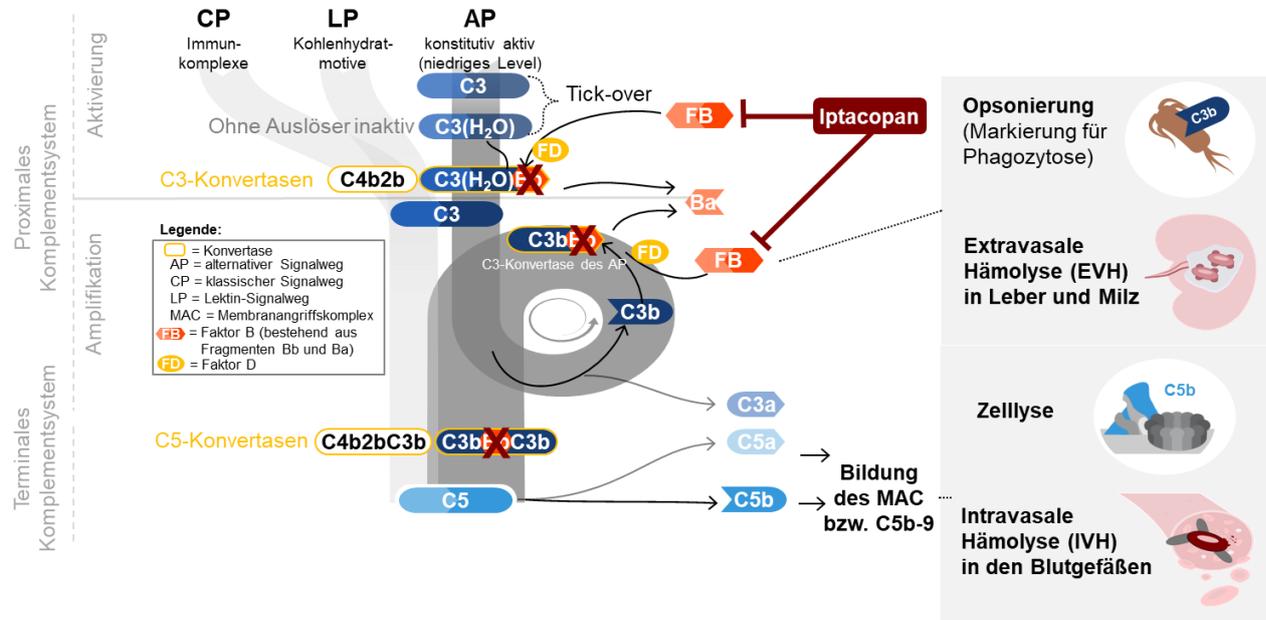


Abbildung 2-1: Das Komplementsystem und der Faktor-B-Inhibitor Iptacopan.

Quelle: modifiziert nach Schubart et al. 2019 [13]

Die Aktivierung des Komplementsystems über den klassischen sowie den Lektin-Signalweg beruht auf der Erkennung von Kohlenhydratmustern der Pathogene oder Immunstrukturen [11, 14, 15]. Der alternative Weg ist Schätzungen zufolge für mehr als 80 % der Komplementaktivierung verantwortlich und kann durch zwei Prozesse eingeleitet werden [12]. Einerseits wird kontinuierlich ein geringer Teil des im Blutplasma gelösten C3-Proteins zu C3(H₂O) hydrolysiert („tick-over“) [11]. C3H₂O kann Faktor-D-vermittelt an Faktor B binden, wodurch die C3-Konvertase C3(H₂O)Bb gebildet wird, die C3 zu C3a und C3b spaltet [11]. Andererseits kann der alternative Weg auch durch C3b aktiviert werden, das infolge des klassischen oder Lektin-Wegs bereits auf der Oberfläche von Pathogenen lokalisiert ist. Durch Bindung an die Zellmembran durchläuft C3b eine strukturelle Änderung und ist in der Lage Faktor B zu binden. Dadurch kann Faktor B durch den Faktor D in Ba und Bb gespalten werden. So entsteht die C3-Konvertase C3bBb des alternativen Wegs [14]. C3bBb kann eine Amplifikationschleife auslösen, indem es weiteres C3 in C3a und C3b spaltet [12].

Am terminalen Abschnitt des Komplementsystems werden die C3-Konvertasen (C4b2b im Lektin- und klassischen Weg bzw. C3bBb im alternativen Weg) durch Anlagerung eines weiteren C3b in C5-Konvertasen überführt [11, 12]. Die C5-Konvertase bindet C5 und spaltet es in C5a und C5b. C5a zählt, ebenso wie C3a, zu den Anaphylatoxinen und kann die

Chemotaxis von Leukozyten sowie die Degranulation von Phagozyten, Mastzellen und Basophilen induzieren. C5b ist essenziell für die Funktion des Komplementsystems, da es die Bildung eines terminalen Membranangriffskomplexes (MAC; C5b-9) induziert. Der MAC stellt eine Pore innerhalb der Zellmembran der Fremdzelle dar. Die Perforation der Zellmembran verursacht die Zellyse.

Die Regulierung des Komplementsystems ist von großer Bedeutung, um eine übermäßige Aktivierung und Gewebeschäden zu verhindern. Hierbei spielen die Proteine CD55 und CD59 eine entscheidende Rolle [10]. CD55, ein Zerfalls-Beschleunigungsfaktor, konkurriert an der Zelloberfläche mit Faktor B um die Bindung an C3b und kann Bb aus der Konvertase verdrängen, wenn diese sich bereits gebildet hat. CD59 verhindert die Bildung des MAC, indem es an die entstehenden Komplementkomplexe bindet und den Einbau in die Zellmembran verhindert [10].

Bei Patienten mit PNH kommt es zu einem konstitutiven Fehlen der komplementregulierenden Proteine CD55 und CD59 auf der Oberfläche von Blutzellen, die aus hämatopoetischen Zellen hervorgehen, die die PIG-A-Mutation tragen. Die fehlende Komplementregulation wirkt sich insbesondere auf die Zellintegrität der Erythrozyten aus. Die Erythrozyten von Patienten mit PNH sind bei einer Aktivierung des Komplementsystems besonders sensitiv gegenüber einer Komplement-vermittelten Lyse durch den MAC. Selbst bei geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität im alternativen Weg und insbesondere bei verstärkter Komplementaktivierung im Falle von beispielsweise Infektionen oder Operationen kann es zu einer intravasalen Hämolyse in den Blutgefäßen bzw. einer extravasalen Hämolyse in Leber und Milz kommen [16]. Bei der PNH findet die Komplement-vermittelte Zerstörung der roten Blutkörperchen vorwiegend in den Gefäßen statt (intravasale Hämolyse). Die extravasale Hämolyse tritt vor allem beim Einsatz bestimmter C5-Komplementinhibitoren auf [2, 17, 18]. Die intravasale Hämolyse ist mit dem PNH-typischen Symptom des dunkel verfärbten (Morgen-) Urins, sowie Anämie-bedingten Symptomen wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwäche und Kurzatmigkeit assoziiert. Als Hämolyseparameter finden sich u. a. eine erhöhte Laktatdehydrogenase (LDH) oder ein erniedrigtes Haptoglobin [2]. Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen [2].

Der einzige potenziell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation, die aufgrund hoher gesundheitlicher Risiken jedoch nur bei wenigen PNH-Patienten in Erwägung gezogen werden kann [2]. Die bisherige Standardtherapie mit den Anti-C5-Antikörpern Eculizumab oder Ravulizumab, die terminal gegen das Komplementprotein C5 gerichtet sind, hemmt die intravasale Hämolyse und führt bei PNH-Patienten zu einer signifikant verbesserten Morbidität und Mortalität [17, 18]. Pegcetacoplan ist der erste proximale Komplementinhibitor, der an C3 bindet, eine breite Hemmwirkung auf die Komplementkaskade ausübt und dadurch eine Kontrolle sowohl der intra- als auch extravasalen Hämolyse bei PNH-Patienten ermöglicht [19]. Zum Zeitpunkt der

Dossiererstellung besitzt Pegcetacoplan eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit PNH, die trotz einer ≥ 3 -monatigen Behandlung mit einem C5-Inhibitor anämisch sind [19].

Trotz der verfügbaren Medikamente und der Fortschritte in der Behandlung der PNH besteht für Patienten weiterhin der Bedarf einer optimierten Therapie, da unter der Behandlung mit Anti-C5-Antikörpern und C3-Inhibitoren Durchbruchhämolysen und persistierende Anämien aufgrund einer extravasalen Hämolyse zu unbefriedigenden Behandlungsergebnissen und reduzierter Lebensqualität führen können [2, 20-26]. Iptacopan ist der erste orale Komplementinhibitor, der spezifisch den Faktor B im alternativen Signalweg hemmt. Der Faktor-B-Inhibitor unterdrückt die C3- und C5-Konvertase-Aktivität, was zu einer nachgelagerten Hemmung der MAC-Bildung, Zellyse und Opsonisierung führt [13]. Dadurch kann Iptacopan sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse bei Patienten mit PNH inhibieren. Die Komplement-Aktivierung und die Immunabwehr über den klassischen Weg und den Lektin-Signalweg ist dabei weiterhin möglich.

Wirkmechanismus von Arzneimitteln zur Therapie der PNH

Anti-C5-Antikörper

Eine zielgerichtete Therapiestrategie bei der PNH ist die Hemmung des terminalen Komplementsystems [2]. Die Inhibition der Spaltung von C5 durch den monoklonalen Antikörper Eculizumab oder seinem Derivat Ravulizumab ist derzeit Standard zur Erstlinienbehandlung von PNH in Deutschland [17, 18]. Beide Anti-C5-Antikörper werden intravenös verabreicht. Ravulizumab wird dabei aufgrund seiner längeren Halbwertszeit Eculizumab vorgezogen [27, 28]. Anti-C5-Antikörper reduzieren das Auftreten der intravasalen Hämolyse, thrombotischer Ereignisse, den Bedarf an Bluttransfusionen und steigern die Lebensqualität [29]. Allerdings erreichen nur 15 % der Patienten ein vollständiges hämatologisches Therapieansprechen, d.h. normale Hämoglobin (Hb)-Werte (≥ 12 g/dl), LDH-Werte ($\leq 1,5$ x ULN) und Retikulozytenzahl (≤ 150 /nl) [2, 30]. Bis zu einem Drittel der PNH-Patienten, die mit Anti-C5-Antikörper behandelt werden, bleiben transfusionsabhängig. Über 60 % der Patienten weisen eine fortbestehende Anämie und anhaltende Fatigue auf [2, 25]. Bei vielen Patienten mit fortbestehender Anämie liegt eine signifikante extravasale Hämolyse vor [22, 26]. In diesem Fall liegt die Ursache der extravasalen Hämolyse im Wirkmechanismus der Anti-C5-Antikörper. Während Anti-C5-Antikörper die Bildung des MAC verhindern, bleibt die C3-Konvertase weiterhin aktiv und es kommt zu einer ungebremsten Bildung von C3-Spaltprodukten, die die PNH-Erythrozyten mit C3-Fragmenten opsonisieren. Diese werden im retikuloendothelialen System von Leber und Milz abgebaut [31]. Ein weiterer, unerwünschter Effekt der C5-Blockade sind Durchbruchhämolysen, die sich durch die Rückkehr der intravasalen Hämolyse und dem Wiederauftreten der klassischen PNH-Symptome auszeichnen. Durchbruchhämolysen treten, insbesondere unter komplementverstärkenden Bedingungen (z. B. Schwangerschaft oder Infektion), bei 5 bis 30 % der Patienten unter Eculizumab auf [20, 32, 33].

C3-Inhibitoren

Pegcetacoplan ist der erste zugelassene proximale Komplementinhibitor für Patienten mit PNH, die trotz einer ≥ 3 -monatigen Behandlung mit einem C5-Inhibitor anämisch bleiben [19]. Pegcetacoplan bindet an C3 und dessen Aktivierungsfragment C3b, wodurch es die Spaltung von C3 und die Bildung von nachgeschalteten Effektoren der Komplementaktivierung reguliert [19]. Indem Pegcetacoplan proximal sowohl auf die C3b- als auch auf die MAC-Bildung wirkt, kontrolliert es Mechanismen, die zur C3b-vermittelten extravasalen Hämolyse und zur intravasalen Hämolyse durch die nachgeschaltete, terminale Komplementaktivierung führen [19]. Der C3-Inhibitor wird als subkutane Infusion verabreicht. Eine bedeutsame Nebenwirkung unter der Therapie mit C3-Inhibitoren ist die Durchbruchhämolyse [20, 21], deren Rate bzw. Symptomschwere unter C3-Inhibition im Vergleich zur C5-Inhibition teilweise deutlich erhöht ist [22-24]. Zu den möglichen Ursachen der Durchbruchhämolyse gehört, dass Pegcetacoplan eine kürzere Halbwertszeit als Anti-C5-Antikörper besitzt, weshalb die Einhaltung des Dosierungsschemas entscheidend bzw. ein Nicht-Einhalten schneller zu einem Wiederaufflammen von Symptomen führen kann [21]. Des Weiteren ist eine ausgedehnte PNH-Klonggröße von Werten $>90\%$ bei Patienten unter Behandlung mit Pegcetacoplan zu beobachten. Die Größenzunahme des Anteils der GPI-defizienten Erythrozyten ist Ausdruck der Therapieeffizienz. Eine Reduktion der extravasalen und intravasalen Hämolyse zieht eine deutlich verlängerte Lebenszeit dieser Zellen nach sich [2]. Zudem resultiert eine unvollständige proximale Komplementinhibition durch die Aktivität der C5-Konvertase in einer Amplifikation der Ausbildung des MAC [21]. Die unvollständige Blockade von C3 zieht nun eine erhebliche Verstärkung der intravasalen Hämolyse-Aktivität nach sich. Die beschriebene Durchbruchhämolyse-Konstellation kann mit LDH Werten deutlich >10 x ULN einhergehen [2]. Potenzielle Auslöser dieser Durchbruchhämolysen sind oft Komplement-aktivierende Bedingungen wie Infektionen [2].

Iptacopan

Iptacopan (Fabhalta[®]) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen [1].

Die Wirksamkeit von Iptacopan beruht auf einer effizienten Bindung an die aktive Stelle von Faktor B und sein katalytisch aktives Fragment Bb. Die molekulare Formel von Iptacopan lautet $C_{25}H_{30}N_2O_4$ [34]. Das Molekulargewicht beträgt 422.5 g/Mol (siehe Abbildung 2-2). Iptacopan liegt im Arzneimittel als 4-((2S,4S)-4-Ethoxy-1-((5-methoxy-7-methyl-1H-indol-4-yl)methyl)piperidin-2-yl) benzoic Acid vor [34].

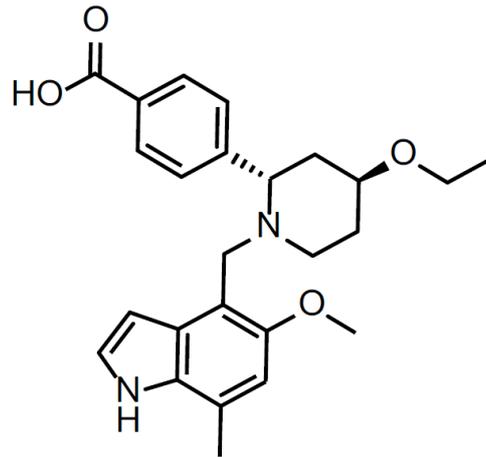


Abbildung 2-2: Molekulare Struktur von Iptacopan

Quelle: Schubart et al. 2019 [13]

Iptacopan ermöglicht eine zielgerichtete Hemmung der Aktivierung des alternativen Weges im proximalen sowie im terminalen Teil des Komplementsystems, um dem Mangel an CD55 und CD59 bei PNH entgegenzuwirken. Die selektive Hemmung von Faktor B unterdrückt die Aktivität der C3-Konvertase und blockiert so die Spaltung von C3 in das Anaphylatoxin C3a und das Opsonin C3b [11] (siehe Abbildung 2-1). Eine reduzierte Produktion von C3b-Fragmenten verringert die Opsonisierung von PNH-Erythrozyten [11, 25] und damit ein Auftreten der extravasalen Hämolyse [11, 25]. Die selektive Hemmung von Faktor B blockiert zusätzlich die nachgeschaltete Bildung des C5-Konvertase-Komplexes, wodurch die Bildung von C5a-Anaphylatoxinen und die Bildung des C5b-Fragments blockiert wird, das wiederum die MAC-vermittelte intravasale Hämolyse des alternativen Weges verhindert [11, 25]. Da die proteolytische Untereinheit der C5-Konvertase des alternativen Komplementweges ebenfalls Bb ist, inhibiert Iptacopan ebenfalls die Aktivität dieser Konvertase und damit die Spaltung von C5 innerhalb des alternativen Komplementweges. Dabei hemmt Iptacopan weder die Aktivierung des klassischen Komplementweges noch des Lektinwegs [13]. Durch die gezielte Beeinflussung des alternativen Weges hat Iptacopan das Potenzial, eine wirksame gezielte therapeutische Strategie zur Behandlung von PNH zu sein, indem es sowohl die intravasale als auch die extravasale Hämolyse kontrolliert.

In einer randomisierten kontrollierten Studie (APPLY-PNH) mit 97 PNH-Patienten, die bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, konnte die verbesserte Wirksamkeit in Bezug auf die Transfusionsunabhängigkeit, den Hämoglobinwert, die Retikulozytenzahl und die Lebensqualität bei einem gut kontrollierbaren Sicherheitsprofil von Iptacopan gegenüber Anti-C5-Antikörpern gezeigt werden. Zusätzlich konnte die Wirksamkeit und Sicherheit von Iptacopan bei 40 Patienten, die naiv gegenüber einer Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper sind, in einer einarmigen Studie (APPOINT-PNH) und einem nicht-interventionellen Chart-Review (APPEX) demonstriert werden.

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
Iptacopan (Fabhalta [®]) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.	ja	17.05.2024	A ^b /B ^c
<p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die Module mit der Kodierung A beziehen sich auf die Population der erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und bereits mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden (Kurzbezeichnung: Vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen).</p> <p>c: Die Module mit der Kodierung B beziehen sich auf die Population der erwachsenen Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen und naiv gegenüber der Behandlung mit einem Komplementinhibitor sind (Kurzbezeichnung: Nicht vorbehandelte erwachsene Patienten mit PNH, die eine hämolytische Anämie aufweisen).</p> <p>Abkürzungen: PNH, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</p>			

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

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Iptacopan (Fabhalta[®]) [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

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

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 allgemeinen Angaben zum Wirkmechanismus von Iptacopan und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten wurde auf Basis der Fachinformation [1], der aktuellen Onkopedia-Leitlinie [2] sowie Sekundärliteratur dargestellt. Die Sekundärliteratur wurde anhand einer unsystematischen Literaturrecherche in der Datenbank Medline auf www.pubmed.org und einer Freihandsuche im Internet identifiziert.

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. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Fabhalta 200 mg Hartkapseln. Stand: Mai 2024.
2. Schubert J BP, Brümmerdorf TH, Höchsmann B, Panse J, Röth A, Schrezenmeier H, Stüssi G. (2023) DGHO-Leitlinie - Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH). Stand: Juni 2023. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html> (abgerufen am: 26.04.2024).

3. Armstrong C, Schubert J, Ueda E, Knez JJ, Gelperin D, Hirose S, et al. Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. *J Biol Chem.* 1992;267(35):25347-51.
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):703-11.
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine.* 1995;333(19):1253-8.
6. Babushok DV. When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology.* 2021;2021(1):143-52.
7. Cannizzo E, Raia M, De Propris MS, Triolo A, Scarpati B, Marfia A, et al. Features, reason for testing, and changes with time of 583 paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones from 529 patients: a multicenter Italian study. *Ann Hematol.* 2019;98(5):1083-93.
8. Richards SJ, Dickinson AJ, Cullen MJ, Griffin M, Munir T, McKinley C, et al. Presentation clinical, haematological and immunophenotypic features of 1081 patients with GPI-deficient (paroxysmal nocturnal haemoglobinuria) cells detected by flow cytometry. *Br J Haematol.* 2020;189(5):954-66.
9. Richards SJ, Whitby L, Cullen MJ, Dickinson AJ, Granger V, Reilly JT, et al. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom.* 2009;76(1):47-55.
10. Murphy K, Weaver C. Die angeborene Immunität. In: Murphy K, Weaver C, editors. *Janeway Immunologie.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. p. 47-93.
11. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part I – Molecular Mechanisms of Activation and Regulation. *Frontiers in Immunology.* 2015;6.
12. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. Complement System Part II: Role in Immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257.
13. Schubart A, Anderson K, Mainolfi N, Sellner H, Ehara T, Adams CM, et al. Small-molecule factor B inhibitor for the treatment of complement-mediated diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(16):7926-31.
14. Pouw RB, Ricklin D. Tipping the balance: intricate roles of the complement system in disease and therapy. *Semin Immunopathol.* 2021;43(6):757-71.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

15. Harboe M, Ulvund G, Vien L, Fung M, Mollnes TE. The quantitative role of alternative pathway amplification in classical pathway induced terminal complement activation. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):439-46.
16. Schrezenmeier H KS, Weinstock C., Anliker M, Höchsmann B, Schmidt C. (2018) Inhibitoren des Komplementsystems: Erweiterung des therapeutischen Spektrums steht vor der Tür. Verfügbar unter: <https://www.drk-haemotherapie.de/> (abgerufen am: 11.08.2023).
17. Alexion GmbH. (2023) Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2023. .
18. Alexion GmbH. (2023) Fachinformation Ultomiris. Stand: Juli 2023.
19. Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) AB. (2022) Fachinformation Aspaveli 1.080 mg Infusionslösung. Stand: Mai 2022.
20. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Röth A, Risitano AM, Weitz IC, et al. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Haematologica.* 2021;106(1):230-7.
21. Notaro R, Luzzatto L. Breakthrough Hemolysis in PNH with Proximal or Terminal Complement Inhibition. *New England Journal of Medicine.* 2022;387(2):160-6.
22. 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):1028-37.
23. Kulasekararaj AG, Gandhi S, Brodsky RA. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1724-5.
24. Ueda Y, Takamori H, Nishimura JI. Pegcetacoplan versus Eculizumab in PNH. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1723-4.
25. 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.
26. 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;95(11):1334-43.
27. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530-9.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540-9.
29. Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2022;139(23):3361-5.
30. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol*. 2022;196(2):288-303.
31. Mannes M, Dopler A, Zolk O, Lang SJ, Halbgebauer R, Höchsmann B, et al. Complement inhibition at the level of C3 or C5: mechanistic reasons for ongoing terminal pathway activity. *Blood*. 2021;137(4):443-55.
32. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62-73.
33. Nakayama H, Usuki K, Echizen H, Ogawa R, Orii T. Eculizumab Dosing Intervals Longer than 17 Days May Be Associated with Greater Risk of Breakthrough Hemolysis in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):285-8.
34. PubChem. (2024) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004-. PubChem Compound Summary for CID 90467622, Iptacopan. Verfügbar unter: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iptacopan> (abgerufen am: 26.04.2024).