

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ultomiris ist eine Formulierung von Ravulizumab, die mit einer rekombinanten DNA-Technologie in Zellkultur aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (*Chinese Hamster Ovary, CHO*) hergestellt wurde.

Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium (4,6 mg pro 3-ml-Durchstechflasche), Polysorbat 80 (1,5 mg pro Durchstechflasche)

Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Jede Durchstechflasche mit 11 ml enthält 1 100 mg Ravulizumab (100 mg/ml). Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Natrium (16,8 mg pro 11-ml-Durchstechflasche), Polysorbat 80 (5,5 mg pro Durchstechflasche)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Durchscheinende klare bis gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 7,4 und einer Osmolalität von etwa 250–350 mosm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsbereiche****Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)**

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH:

- bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität,
- bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit aHUS, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder Eculizumab

mindestens 3 Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener Patienten mit NMOSD, die positiv für Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper sind (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ravulizumab muss von medizinischem Fachpersonal und unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen, Nierenerkrankungen, neuromuskulären oder neuroinflammatorischen Erkrankungen erfahrenen Arztes verabreicht werden.

Dosierung**Erwachsene Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD**

Das empfohlene Dosierungsschema besteht aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen, die als intravenöse Infusion verabreicht werden. Die zu verabreichenden Dosen basieren auf dem Körpergewicht des Patienten, wie in Tabelle 1 dargestellt. Bei erwachsenen Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) sollten die Erhaltungsdosen jeweils im Abstand von 8 Wochen verabreicht werden, beginnend 2 Wochen nach Verabreichung der Initialdosis.

Das Dosierungsschema darf gelegentlich um ± 7 Tage vom planmäßigen Infusionstag abweichen (außer bei der ersten Erhaltungsdosis von Ravulizumab), die darauffolgende Dosis sollte jedoch gemäß dem ursprünglichen Schema verabreicht werden.

Siehe Tabelle 1

Anweisungen zur Einleitung der Behandlung bei Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden sind oder die von Eculizumab umgestellt werden, sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Siehe Tabelle 2

Kinder und Jugendliche mit PNH und aHUS**Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg**

Diese Patienten sollten gemäß den Dosierungsempfehlungen für Erwachsene behandelt werden (siehe Tabelle 1).

Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg

Die nach dem Körpergewicht bemessenen Dosen und Dosierungsintervalle für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von ≥ 10 kg bis < 40 kg sind in Tabelle 3 gezeigt.

Bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt werden, sollte die Initialdosis von Ravulizumab 2 Wochen nach der letzten Eculizumab-Infusion gegeben werden. Die anschließenden Erhaltungsdosen sollten auf der Grundlage eines Körpergewichtsbasierten Dosierungsschemas, wie es in Tabelle 3 gezeigt ist, ab 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben werden.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 1: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema für Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungsintervall
≥ 40 bis < 60	2 400	3 000	Alle 8 Wochen
≥ 60 bis < 100	2 700	3 300	Alle 8 Wochen
≥ 100	3 000	3 600	Alle 8 Wochen

* Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

Tabelle 2: Anweisungen zur Einleitung der Behandlung mit Ravulizumab

Population	Körpergewichtsbasierte Initialdosis von Ravulizumab	Zeitpunkt der ersten Körpergewichtsbasierten Erhaltungsdosis von Ravulizumab
Derzeit nicht mit Ravulizumab oder Eculizumab behandelt	Zu Beginn der Behandlung	2 Wochen nach der Initialdosis von Ravulizumab
Derzeit mit Eculizumab behandelt	Zum Zeitpunkt der nächsten geplanten Eculizumab-Dosis	2 Wochen nach der Initialdosis von Ravulizumab

Tabelle 3: Körpergewichtsbasiertes Dosierungsschema von Ravulizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 40 kg mit PNH oder aHUS

Körpergewicht (kg)	Initialdosis (mg)	Erhaltungsdosis (mg)*	Dosierungsintervall
≥ 10 bis < 20	600	600	Alle 4 Wochen
≥ 20 bis < 30	900	2 100	Alle 8 Wochen
≥ 30 bis < 40	1 200	2 700	Alle 8 Wochen

* Die erste Erhaltungsdosis wird 2 Wochen nach der Initialdosis gegeben.

ULTOMIRIS



Ravulizumab wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PNH und einem Körpergewicht unter 30 kg nicht untersucht. Die empfohlene Dosierung bei diesen Patienten stützt sich auf die bei Kindern und Jugendlichen mit aHUS angewendete Dosierung und basiert auf den pharmakokinetischen/pharmakodynamischen (PK/PD) Daten, die für mit Ravulizumab behandelte aHUS- und PNH-Patienten verfügbar sind.

PNH ist eine chronische Erkrankung. Es wird empfohlen, die Behandlung mit Ravulizumab über die gesamte Lebensdauer des Patienten fortzusetzen, es sei denn, ein Absetzen von Ravulizumab ist klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4).

Bei aHUS sollte die Behandlung mit Ravulizumab zur Beseitigung der Manifestationen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) über mindestens 6 Monate durchgeführt werden. Danach muss die Behandlungsdauer für jeden Patienten individuell festgesetzt werden. Patienten, bei denen nach Feststellung durch den behandelnden Arzt (oder falls klinisch indiziert) ein höheres Risiko für ein TMA-Rezidiv besteht, benötigen möglicherweise eine Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4).

Bei erwachsenen Patienten mit gMG oder NMOSD wurde die Behandlung mit Ravulizumab nur im Rahmen der Langzeittherapie untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Ravulizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

Ergänzungsdosis nach Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) oder intravenösem Immunglobulin (IVIg)

Plasmaaustausch (PE), Plasmapherese (PP) und intravenöses Immunglobulin (IVIg) senken nachweislich die Ravulizumab-Serumspiegel. Bei Behandlungen wie PE, PP oder IVIg ist eine zusätzliche Dosis Ravulizumab erforderlich (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Hinweise vor, dass bei der Behandlung von geriatrischen Patienten besondere Vorsichtsmaßnahmen notwendig sind. Es liegen jedoch nur begrenzte Erfahrungen zu Ravulizumab bei älteren Patienten mit PNH, aHUS oder NMOSD aus klinischen Studien vor.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsbeeinträchtigung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht; allerdings liegen pharmakokinetische Daten nahe, dass bei Patienten mit Leberfunktionsbeeinträchtigung keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Kindern mit PNH oder aHUS und

einem Körpergewicht unter 10 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei Kindern mit gMG oder NMOSD ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Infusion. Dieses Arzneimittel muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden und sollte nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Ultomiris ist die gesamte Infusi-

onsleitung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (USP) zu spülen.

Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird in 3-ml- und 11-ml-Durchstechflaschen angeboten und muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden. Nach der Verdünnung wird Ultomiris als intravenöse Infusion mittels Spritzenpumpe oder Infusionspumpe über einen Mindestzeitraum von 10 bis 75 Minuten (0,17 bis 1,3 Stunden) gegeben (siehe nachstehende Tabellen 5 und 6), abhängig vom Körpergewicht.

Siehe Tabellen 5 und 6

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 4: Ergänzungsdosis Ravulizumab nach PP, PE oder IVIg

Körpergewicht (kg)	Zuletzt gegebene Ravulizumab-Dosis (mg)	Ergänzungsdosis (mg) nach jedem PE oder jeder PP	Ergänzungsdosis (mg) nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus
≥ 40 bis < 60	2 400	1 200	600
	3 000	1 500	
≥ 60 bis < 100	2 700	1 500	600
	3 300	1 800	
≥ 100	3 000	1 500	600
	3 600	1 800	
Zeitpunkt der Ergänzungsdosis Ravulizumab		Innerhalb von 4 Stunden nach jedem PE oder jeder PP	Innerhalb von 4 Stunden nach Abschluss eines IVIg-Behandlungszyklus

Abkürzungen: IVIg: intravenöses Immunglobulin, kg: Kilogramm, PE: Plasmaaustausch, PP: Plasmapherese

Tabelle 5: Infusionsrate für Dosen von Ultomiris

Körpergewicht (kg)^a	Initialdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)	Erhaltungsdosis (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 10 bis < 20 ^b	600	45 (0,8)	600	45 (0,8)
≥ 20 bis < 30 ^b	900	35 (0,6)	2 100	75 (1,3)
≥ 30 bis < 40 ^b	1 200	31 (0,5)	2 700	65 (1,1)
≥ 40 bis < 60	2 400	45 (0,8)	3 000	55 (0,9)
≥ 60 bis < 100	2 700	35 (0,6)	3 300	40 (0,7)
≥ 100	3 000	25 (0,4)	3 600	30 (0,5)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Nur bei der Indikation PNH und aHUS.

Tabelle 6: Infusionsrate für Ergänzungsdosen von Ultomiris

Körpergewicht (kg)^a	Ergänzungsdosis^b (mg)	Mindestdauer der Infusion Minuten (Stunden)
≥ 40 bis < 60	600	15 (0,25)
	1 200	25 (0,42)
	1 500	30 (0,5)
≥ 60 bis < 100	600	12 (0,20)
	1 500	22 (0,36)
	1 800	25 (0,42)
≥ 100	600	10 (0,17)
	1 500	15 (0,25)
	1 800	17 (0,28)

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.

^b Siehe Tabelle 4 zur Auswahl der Ergänzungsdosis von Ravulizumab.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit nicht ausgeheilter Infektion mit *Neisseria meningitidis* bei Behandlungsbeginn (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten ohne aktuellen Impfschutz gegen *Neisseria meningitidis*, es sei denn, sie erhalten bis zwei Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Charakterbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Schwere Meningokokkeninfektion

Aufgrund seines Wirkmechanismus erhöht Ravulizumab die Anfälligkeit des Patienten für eine Meningokokkeninfektion/-Sepsis (*Neisseria meningitidis*). Eine Meningokokkenerkrankung kann durch jedwede Serogruppe hervorgerufen werden (siehe Abschnitt 4.8). Zur Verringerung dieses Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens zwei Wochen vor Beginn der Behandlung mit Ravulizumab gegen Meningokokkeninfektionen geimpft werden, es sei denn, das Risiko eines Aufschubs der Behandlung mit Ravulizumab überwiegt das Risiko des Auftretens einer Meningokokkeninfektion. Patienten, die weniger als zwei Wochen nach Erhalt eines Meningokokken-Impfstoffs mit der Behandlung mit Ravulizumab beginnen, müssen bis 2 Wochen nach der Impfung eine geeignete Antibiotikaprophylaxe erhalten. Zur Vorbeugung gegen die häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen werden Impfstoffe gegen alle verfügbaren Serogruppen, einschließlich A, C, Y, W135 und B empfohlen. Die Patienten müssen gemäß den geltenden nationalen Impfempfehlungen geimpft und nachgeimpft werden. Wird der Patient von einer Eculizumab-Behandlung umgestellt, sollte der Arzt überprüfen, ob der Meningokokken-Impfschutz gemäß den nationalen Impfempfehlungen aktuell ist.

Eine Impfung ist unter Umständen nicht ausreichend, um eine Meningokokkeninfektion zu verhindern. Die offiziellen Empfehlungen zur indikationsgerechten Anwendung von Antibiotika sollten berücksichtigt werden. Bei Patienten, die mit Ravulizumab behandelt wurden, und bei Patienten, die mit anderen terminalen Komplementinhibitoren behandelt wurden, wurde über schwere oder tödliche Meningokokkeninfektionen/-Sepsis berichtet. Alle Patienten sollten auf Frühzeichen von Meningokokkeninfektion und -Sepsis überwacht, bei Infektions Verdacht sofort untersucht und mit geeigneten Antibiotika behandelt werden. Die Patienten sollten über diese Anzeichen und Symptome informiert werden und sich unverzüglich in ärztliche Behandlung begeben. Ärzte sollten den Patienten den Leitfaden für die sichere Anwendung und die Patientenkarte aushändigen.

Immunisierung

Vor dem Beginn der Therapie mit Ravulizumab wird empfohlen, dass Patienten mit Impfungen entsprechend den aktuellen Impfempfehlungen beginnen.

Eine Impfung kann das Komplement zusätzlich aktivieren. Folglich können sich bei Patienten mit komplementvermittelten Erkrankungen die Anzeichen und Symptome ihrer Grunderkrankung verstärken. Daher sollten die Patienten im Anschluss an die empfohlene Impfung engmaschig auf Krankheitssymptome überwacht werden.

Patienten unter 18 Jahren müssen gegen *Haemophilus influenzae* und Pneumokokkeninfektionen geimpft werden, wobei die nationalen Impfempfehlungen für jede Altersgruppe strikt eingehalten werden müssen.

Sonstige systemische Infektionen

Die Therapie mit Ravulizumab sollte bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen mit Vorsicht durchgeführt werden. Ravulizumab hemmt die terminale Komplementaktivierung, daher kann es bei den Patienten zu einer erhöhten Anfälligkeit für durch *Neisseria*-Spezies und bekapselte Bakterien verursachte Infektionen kommen. Es wurden schwerwiegende Infektionen durch *Neisseria*-Spezies (außer *Neisseria meningitidis*) beobachtet, einschließlich disseminierte Gonokokken-Infektionen.

Den Patienten sollten Informationen aus der Packungsbeilage bereitgestellt werden, um ihr Bewusstsein für mögliche schwere Infektionen und deren Anzeichen und Symptome zu schärfen. Ärzte sollten Patienten in Hinblick auf die Prävention von Gonorrhö beraten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Die Verabreichung von Ravulizumab kann zu systemischen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sowie zu allergischen Reaktionen oder Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie führen (siehe Abschnitt 4.8).

Im Falle einer systemischen Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, wenn Anzeichen einer kardiovaskulären Instabilität oder einer Beeinträchtigung der Atmung auftreten, sollte die Verabreichung von Ravulizumab unterbrochen und geeignete unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Behandlungsabbruch bei PNH

Wenn Patienten mit PNH die Behandlung mit Ravulizumab abbrechen, sollten sie engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer schweren intravaskulären Hämolyse überwacht werden. Diese ist an erhöhten LDH (Lactatdehydrogenase)-Werten in Verbindung mit einer plötzlichen Verkleinerung des PNH-Klons oder Abnahme des Hämoglobins oder dem erneuten Auftreten von Symptomen wie Ermüdung/Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), einem schwerwiegenden unerwünschten vaskulären Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung erkennbar. Jeder Patient, der die Therapie mit Ravulizumab abbricht, sollte mindestens 16 Wochen lang überwacht werden, damit Hämolyse und andere Reaktionen

erkannt werden. Wenn nach einem Abbruch Anzeichen oder Symptome einer Hämolyse auftreten, einschließlich erhöhter LDH-Werte, sollte eine erneute Anwendung von Ravulizumab in Betracht gezogen werden.

Behandlungsabbruch bei aHUS

Es liegen keine spezifischen Daten zum Behandlungsabbruch von Ravulizumab vor. In einer prospektiven Langzeit-Beobachtungsstudie führte das Absetzen der Behandlung mit dem Komplement-C5-Inhibitor (Eculizumab) zu einer 13,5-fach höheren Rate von TMA-Rezidiven und es bestand eine Tendenz zur Abnahme der Nierenfunktion im Vergleich zu Patienten, die die Behandlung fortsetzen. Wenn Patienten die Behandlung mit Ravulizumab abbrechen müssen, sollten sie fortlaufend engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer TMA überwacht werden. Es ist jedoch möglich, dass eine Überwachung nicht ausreicht, um schwere TMA-Komplikationen vorherzusagen oder ihnen vorzubeugen.

Komplikationen durch eine TMA nach dem Absetzen der Behandlung lassen sich anhand einer der folgenden Beobachtungen identifizieren:

- Mindestens 2 der folgenden Laborbefunde liegen gleichzeitig vor: eine Abnahme der Thrombozytenzahl um mindestens 25 % im Vergleich zu entweder der Ausgangs- oder höchsten Thrombozytenzahl während der Ravulizumab-Behandlung; Anstieg des Serumkreatinins um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der Ravulizumab-Behandlung; oder Anstieg des Serum-LDH um mindestens 25 % im Vergleich zum Ausgangswert oder zum Tiefstwert während der Ravulizumab-Behandlung (die Ergebnisse sollten durch eine zweite Messung bestätigt werden)

oder

- eines der folgenden Symptome einer TMA: Veränderung des mentalen Zustandes oder Krampfanfälle oder andere extraneurale Manifestationen einer TMA, einschließlich kardiovaskulärer Anomalien, Perikarditis, gastrointestinaler Symptome/ Diarröh oder Thrombose.

Wenn nach dem Absetzen von Ravulizumab Komplikationen durch eine TMA auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Ravulizumab-Behandlung mit der Initial- und Erhaltungsdosis in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlungsabbruch bei gMG

Da es sich bei gMG um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten, die von einer Behandlung mit Ravulizumab profitieren und die Behandlung abbrechen, auf Symptome der Grunderkrankung überwacht werden. Wenn nach dem Absetzen gMG-Symptome auftreten, ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ravulizumab in Betracht zu ziehen.

Behandlungsabbruch bei NMOSD

Da es sich bei NMOSD um eine chronische Erkrankung handelt, sollten Patienten, die von einer Behandlung mit Ravulizumab profitieren und die Behandlung abbrechen, auf Symptome einer NMOSD-Schubaktivität überwacht werden. Wenn nach dem Absetzen Symptome einer NMOSD-Schubaktivität auftreten,

ULTOMIRIS



ist eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Ravulizumab in Betracht zu ziehen.

Umwstellung von Eculizumab zu Ravulizumab

Bei Patienten mit gMG, die nicht auf das für Eculizumab zugelassene Dosierungsschema ansprechen, wird eine Behandlung mit Ravulizumab nicht empfohlen.

Natriumgehalt

Nach Verdünnung mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) enthält die Höchstdosis dieses Arzneimittels 0,18 g Natrium pro 72 ml, entsprechend 9,1 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Gehalt an Polysorbat 80

Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Polysorbat 80 pro 3-ml-Durchstechflasche und 5,5 mg pro 11-ml-Durchstechflasche, entsprechend 0,53 mg/kg oder weniger bei der Höchstdosis für erwachsene Patienten sowie für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 10 kg. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Aufgrund der potenziellen Hemmwirkung von Ravulizumab auf die komplementabhängige Zytotoxizität von Rituximab kann Ravulizumab die erwarteten pharmakodynamischen Wirkungen von Rituximab mindern.

Eine chronische Behandlung mit intravenösem humanem Immunglobulin (IVIg) kann den Recyclingmechanismus des endosomalen neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) von monoklonalen Antikörpern wie Ravulizumab beeinträchtigen und dadurch die Serumkonzentration von Ravulizumab herabsetzen.

Siehe Abschnitt 4.2 für Hinweise im Falle einer gleichzeitigen PE-, PP- oder IVIg-Behandlung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während und für 8 Monate nach der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten zur Anwendung von Ravulizumab bei Schwangeren vor.

Es wurden keine nicht-klinischen reproductionstoxikologischen Studien mit Ravulizumab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). Es wurden reproductionstoxikologische Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeführt, in denen die Auswirkung der C5-Blockade auf das Reproduktionssystem bewertet wurde. In diesen Studien wurden keine spezifischen Testprodukt-bezogenen Reproduktionstoxizitäten nachgewiesen. Humanes Immunglobulin G (IgG) passiert bekanntlich die Plazentaschranke und demzufolge kann Ravulizumab potentiell eine terminale Komplementinhibition im fetalen Kreislauf verursachen.

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Bei Schwangeren kann die Anwendung von Ravulizumab nach einer Nutzen-Risiko-Analyse in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ravulizumab in die Muttermilch übergeht. Bei an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 durchgeföhrten nicht-klinischen reproductionstoxikologischen Studien wurden an Jungtieren keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, die auf die Aufnahme von Milch von behandelten Muttertieren zurückzuföhren wären.

Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Da viele Arzneimittel und Immunglobuline in die menschliche Muttermilch übergehen und bei gestillten Säuglingen das Potenzial für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen besteht, sollte das Stillen während und für 8 Monate nach der Behandlung mit Ravulizumab unterbrochen werden.

Fertilität

Es wurden keine spezifischen nicht-klinischen Studien zur Fertilität mit Ravulizumab durchgeführt.

Bei an Mäusen mithilfe eines murinen Surrogatmoleküls (BB5.1) durchgeföhrten nicht-klinischen reproductionstoxikologischen Studien wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Fertilität der behandelten Weibchen bzw. Männchen festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ultomiris hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Ravulizumab sind Kopfschmerz (30,6 %), Infektion der oberen Atemwege (21,6 %), Nasopharyngitis (20,4 %), Diarröh (18,7 %), Fieber (17,7 %), Übelkeit (15 %), Arthralgie (14,4 %), Rückenschmerzen (13,6 %), Ermüdung/Fatigue (13,3 %), Abdominalschmerzen (12,3 %), Schwindelgefühl (10,7 %) und Harnwegsinfektion (10,7 %). Die schwerwiegsten Nebenwirkungen sind Meningokokkeninfektion (0,7 %) einschließlich Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis, Meningokokken-Enzephalitis und Meningokokkeninfektion (siehe Abschnitt 4.4) und disseminierte Gonokokkeninfektion (0,2 %), die disseminierte Gonokokkeninfektion und Gonokokkeninfektion umfasst.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 7 sind die Nebenwirkungen aus klinischen Studien sowie aus Beobachtungen nach Markteinführung aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank und Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$,

$< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); Sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 5

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Meningokokkeninfektion/-Sepsis/-Enzephalitis

Die Impfung verringert das Risiko von Meningokokkeninfektionen, schließt dieses jedoch nicht vollständig aus. In klinischen Studien entwickelten < 1 % der Patienten während der Behandlung mit Ravulizumab schwere Meningokokkeninfektionen; alle waren erwachsene Patienten mit PNH oder NMOSD, die geimpft waren. Beachten Sie den Abschnitt 4.4. bzgl. Informationen zur Vorbeugung und zur Behandlung bei Verdacht auf Meningokokkeninfektion. Bei mit Ravulizumab behandelten Patienten zeigten sich Meningokokkeninfektionen als Meningokokken-Sepsis und Meningokokken-Enzephalitis. Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Meningokokkeninfektion informiert und angewiesen werden, sofort ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen.

Infusionsbedingte Reaktionen

In klinischen Studien traten Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion häufig auf ($\geq 1\%$). Diese Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und vorübergehend. Sie umfassten Rückenschmerzen, Abdominalschmerzen, Muskelspasmen, Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg, Rigor, Gliederbeschwerden, Überempfindlichkeit (allergische Reaktion), Dysgeusie (schlechter Geschmack) und Schläfrigkeit. Diese Reaktionen erforderten kein Absetzen von Ravulizumab.

Immunogenität

In Studien mit erwachsenen PNH-Patienten (N = 475), in einer Studie mit pädiatrischen PNH-Patienten (N = 13), in Studien bei aHUS (N = 89), in einer Studie bei gMG (N = 86) und in einer Studie bei NMOSD (N = 58) wurde im Zusammenhang mit Ravulizumab über 2 Fälle (0,3 %) mit Bildung von therapiebedingten Anti-Wirkstoff-Antikörpern berichtet (1 erwachsener PNH-Patient und 1 erwachsener aHUS-Patient). Diese Anti-Wirkstoff-Antikörper waren vorübergehend und niedrig-titrig und korrelierten nicht mit dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Bei den in die pädiatrische PNH-Studie (ALXN1210-PNH-304) eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen mit PNH (N = 13, im Alter von 9 bis 17 Jahren) schien das Sicherheitsprofil dem bei erwachsenen PNH-Patienten ähnlich zu sein. Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Kindern und Jugendlichen mit PNH gemeldet wurden, waren Abdominalschmerzen, Übelkeit, Nasopharyngitis und Kopfschmerzen, die bei 3 Patienten auftraten (23,1 %).

Tabelle 7: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Harnwegsinfektion ^a , Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis		Meningokokkeninfektion ^b , disseminierte Gonokokkeninfektion ^c
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit ^e	Anaphylaktische Reaktion ^d
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz, Schwindelgefühl		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarröh, Übelkeit, Abdominalschmerz	Erbrechen, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria, Pruritus, Ausschlag	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Rückenschmerzen	Myalgie, Muskelpasmen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber, Ermüdung/Fatigue	Grippeähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Abgeschlagenheit	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	

^a Harnwegsinfektion ist ein Sammelbegriff und umfasst die bevorzugten Begriffe [Preferred Terms (PT)] Harnwegsinfektion, bakterielle Harnwegsinfektion, Harnwegsinfektion durch Enterokokken und Harnwegsinfektion durch Escherichia

^b Meningokokkeninfektion umfasst die bevorzugten Begriffe Meningokokkeninfektion, Meningokokken-Sepsis, Meningokokken-Meningitis und Meningokokken-Enzephalitis

^c Disseminierte Gonokokkeninfektion umfasst die bevorzugten Begriffe [Preferred Terms (PT)] disseminierte Gonokokkeninfektion und Gonokokkeninfektion

^d Schätzungen auf der Grundlage von Erfahrungen nach der Markteinführung

^e Überempfindlichkeit ist ein Sammelbegriff für den bevorzugten Begriff Arzneimittelüberempfindlichkeit mit verbundener Kausalität und den bevorzugten Begriff Überempfindlichkeit

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Bei Kindern und Jugendlichen mit Anzeichen eines aHUS ($N = 34$, im Alter von 10 Monaten bis unter 18 Jahren), die an der Studie ALXN1210-aHUS-312 teilnahmen, schien das Sicherheitsprofil von Ravulizumab ähnlich zu sein wie das von erwachsenen Patienten mit Anzeichen eines aHUS. Die Sicherheitsprofile in den verschiedenen pädiatrischen Alters-Untergruppen scheinen vergleichbar zu sein. Die Sicherheitsdaten für Patienten unter 2 Jahren beschränken sich auf vier Patienten. Die häufigsten (> 20 %) bei pädiatrischen Patienten gemeldeten Nebenwirkungen waren Fieber, Erbrechen, Diarröh, Kopfschmerzen, Nasopharyngitis, Infektion der oberen Atemwege und Abdominalschmerz.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)

Ravulizumab wurde nicht an Kindern und Jugendlichen mit gMG untersucht.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Ravulizumab wurde nicht bei Kindern und Jugendlichen mit NMOSD untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzugeben.

4.9 Überdosierung

Bei Patienten, bei denen es zu einer Überdosierung kommt, sollte die Infusion sofort unterbrochen werden und eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen erfolgen sowie eine geeignete symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Komplementinhibitoren, ATC-Code: L04A J02

Wirkmechanismus

Ravulizumab ist ein monoklonaler IgG_{2/4K}-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und dadurch dessen Spaltung in C5a (das proinflammatorische Anaphylatoxin) und C5b (die initierende Untereinheit des Membranangriffskomplexes [MAC oder C5b-9]) hemmt und die Bildung des C5b-9 verhindert. Ravulizumab erhält die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die von wesentlicher Bedeutung für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination (Clearance) von Immunkomplexen sind.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach der Ravulizumab-Behandlung wurde sowohl bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten erwachsenen und pädiatrischen Patienten als auch bei mit Eculizumab vorbehandelten Patienten mit PNH in Phase-3-Studien eine sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung von freiem Serum-C5 (Konzentration von < 0,5 µg/ml) am Ende der ersten Infusion beobachtet und über den gesamten 26-wöchigen Behandlungszeitraum aufrechterhalten, und zwar bei allen Patienten. Eine sofortige und vollständige Hemmung von freiem C5 im Serum wurde auch bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS, bei erwachsenen Patienten mit gMG und bei erwachsenen Patienten mit NMOSD am Ende der ersten Infusion und während des primären Behandlungszeitraums beobachtet.

Umfang und Dauer des pharmakodynamischen Ansprechens bei Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD waren bei Ravulizumab expositionsabhängig. Konzentrationen von freiem C5 von weniger als 0,5 µg/ml korrelierten mit einer maximalen intravasalen Hämolyskontrolle und einer vollständigen Hemmung des terminalen Komplements. Bei gMG führt die Aktivierung des terminalen Komplements zu MAC-Ablagerungen an den neuromuskulären Verbindungsstellen und zu einer Beeinträchtigung der neuromuskulären Übertragung. Bei NMOSD führt eine Aktivierung des terminalen Komplements zur MAC-Entstehung und C5a-abhängigen Entzündung, Astrozytennekrose und Schädigung von umliegenden Ganglionzellen und Neuronen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit PNH wurden in zwei offenen, randomisierten, aktiv kontrollierten Phase-3-Studien untersucht:

- einer Studie mit erwachsenen Patienten mit PNH, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren,
- einer Studie mit erwachsenen Patienten mit PNH, die klinisch stabil waren, nachdem sie mindestens in den 6 Monaten

zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren.

Ravulizumab wurde gemäß dem empfohlenen, in Abschnitt 4.2 beschriebenen Dosierungsschema (4 Infusionen von Ravulizumab über 26 Wochen) angewendet, während Eculizumab gemäß dem zugelassenen Dosierungsschema von Eculizumab 600 mg wöchentlich in den ersten 4 Wochen und 900 mg alle 2 Wochen (15 Infusionen über 26 Wochen) verabreicht wurde.

Die Patienten wurden vor bzw. zu Beginn der Behandlung mit Ravulizumab bzw. Eculizumab gegen Meningokokkeninfektion geimpft oder erhielten bis 2 Wochen nach der Impfung eine prophylaktische Behandlung mit entsprechenden Antibiotika.

Zwischen der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe bestanden in keiner der beiden Phase-3-Studien nennenswerte Unterschiede bei den demografischen oder zu Studienbeginn vorliegenden Merkmalen. Die 12-monatige Transfusionsgeschichte war in beiden Phase-3-Studien in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich.

Studie bei erwachsenen PNH-Patienten, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren (ALXN1210-PNH-301)

Die Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie, die mit 246 Patienten durchgeführt wurde, die vor Studieneintritt nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren; gefolgt von einer Langzeit-Verlängerungsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten. Geeignete Patienten für diese Studie mussten eine hohe Krankheitsaktivität, definiert als LDH-Wert $\geq 1,5 \times$ ULN (*Upper Limit of Normal*/oberer Grenzwert) beim Screening sowie das Vorhandensein von einem oder mehreren der folgenden PNH-bedingten Anzeichen oder Symptome innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening aufweisen: Ermüdung/Fatigue, Hämoglobinurie, Abdominalschmerz, Kurzatmigkeit (Dyspnoe), Anämie (Hämoglobin $< 10 \text{ g/dl}$), ein zurückliegendes schwerwiegendes unerwünschtes vaskuläres Ereignis (einschließlich Thrombose), Dysphagie oder Erektionsstörung; oder eine zurückliegende PNH-bedingte Transfusion von Erythrozytenkonzentraten.

Mehr als 80 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt eine Transfusion erhalten. Die Mehrheit der Studienpopulation, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden war, war zu Studienbeginn stark hämolytisch; 86,2 % der eingeschlossenen Patienten wiesen im Zusammenhang mit PNH einen erhöhten LDH-Wert $\geq 3 \times$ ULN auf, was ein direktes Maß für die intravaskuläre Hämolyse darstellt.

Die Tabelle 8 zeigt die Merkmale der PNH-Patienten, die zu Studienbeginn zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren; zwischen den Behandlungsarmen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Siehe Tabelle 8

Tabelle 8: Merkmale zu Studienbeginn in der Studie bei zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)
Alter (in Jahren) bei PNH-Diagnose	Mittelwert (SD) Median Min.; Max.	37,9 (14,90) 34,0 15; 81	39,6 (16,65) 36,5 13; 82
Alter (in Jahren) bei der ersten Infusion in der Studie	Mittelwert (SD) Median Min.; Max.	44,8 (15,16) 43,0 18; 83	46,2 (16,24) 45,0 18; 86
Geschlecht (n, %)	männlich weiblich	65 (52,0) 60 (48,0)	69 (57,0) 52 (43,0)
LDH-Werte vor der Behandlung	Mittelwert (SD) Median	1 633,5 (778,75) 1 513,5	1 578,3 (727,06) 1 445,0
Anzahl Patienten mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten in den 12 Monaten vor der ersten Dosis	n (%)	103 (82,4)	100 (82,6)
Einheiten von in den 12 Monaten vor der ersten Dosis transfundierten Erythrozytenkonzentraten	Gesamtwert Mittelwert (SD) Median	925 9,0 (7,74) 6,0	861 8,6 (7,90) 6,0
Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße	Median	33,6	34,2
Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße	Median	93,8	92,4
Patienten mit PNH-bedingten Symptomen und Erkrankungen ^a vor Studienbeginn	n (%)	121 (96,8)	120 (99,2)
Anämie		103 (82,4)	105 (86,8)
Hämaturie oder Hämoglobinurie		81 (64,8)	75 (62,0)
Aplastische Anämie		41 (32,8)	38 (31,4)
Niereninsuffizienz		19 (15,2)	11 (9,1)
Myelodysplastisches Syndrom		7 (5,6)	6 (5,0)
Schwangerschaftskomplikation		3 (2,4)	4 (3,3)
Sonstige ^b		27 (21,6)	13 (10,7)

^a Basierend auf der Krankengeschichte.

^b „Sonstige“ wie auf dem Prüfbogen angegeben beinhaltet Thrombozytopenie, chronische Nierenerkrankung und Panzytopenie sowie eine Reihe weiterer Symptome und Erkrankungen.

Die kopräären Endpunkte waren Transfusionsvermeidung und Hämolyse, direkt gemessen an der Normalisierung der LDH-Werte (LDH-Werte $\leq 1 \times$ ULN; der ULN für LDH ist 246 E/l). Die wichtigen sekundären Endpunkte umfassten die prozentuale Veränderung der LDH-Werte gegenüber dem Ausgangswert, die Veränderung der Lebensqualität (FACT-Fatigue-Score), den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel.

Bei beiden kopräären Endpunkten, Vermeidung der Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gemäß den im Prüfplan spezifizierten Richtlinien und LDH-Normalisierung von Tag 29 bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 1).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 7

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie bezog alle Patienten ein, die jemals mit Ravulizumab (n = 244) behandelt worden waren und die mediane Behandlungsdauer betrug 1 423 Tage. Die abschließende Analyse bestätigte, dass das im primären Auswertungszeitraum beobachtete Ansprechen auf die Ravulizumab-Behandlung über die gesamte Studiendauer hinweg anhielt.

Studie bei erwachsenen PNH-Patienten, die zuvor mit Eculizumab behandelt wurden (ALXN1210-PNH-302)

Die Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten war eine 26-wöchige, multizentrische, offene, randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-3-Studie mit 195 PNH-Patienten, die klinisch stabil waren (LDH $\leq 1,5 \times$ ULN), nachdem sie mindestens in den 6 Monaten zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren; gefolgt von einer Langzeit-Verlängerungsphase, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten.

Die Krankengeschichte in Bezug auf PNH war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich. Die 12-monatige Transfusionsgeschichte war in der Ravulizumab- und der Eculizumab-Behandlungsgruppe ähnlich, und mehr als 87 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studieneintritt keine Transfusion erhalten. Die mittlere Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße betrug 60,05 %, die mittlere Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße betrug 83,30 % und die mittlere Gesamt-PNH-Monozyten-Klongröße betrug 85,86 %.

Die Tabelle 9 zeigt die Merkmale der PNH-Patienten, die zu Studienbeginn zuvor mit Eculizumab behandelt wurden; zwischen

den Behandlungsarmen wurden keine offensichtlichen, klinisch bedeutsamen Unterschiede beobachtet.

Siehe Tabelle 9

Der primäre Endpunkt war Hämolyse, gemessen an der prozentualen Veränderung der LDH-Werte gegenüber dem Ausgangswert. Die sekundären Endpunkte umfassten den Anteil an Patienten mit Durchbruchhämolyse, die Lebensqualität (FACT-Fatigue-Score), die Transfusionsvermeidung und den Anteil an Patienten mit stabilisiertem Hämoglobinspiegel.

Im Hinblick auf den primären Endpunkt, die prozentuale Veränderung der LDH-Konzentration vom Ausgangswert bis Tag 183, und bei allen vier wichtigen sekundären Endpunkten war Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab nicht unterlegen (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 8

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie bezog alle Patienten ein, die jemals mit Ravulizumab behandelt worden waren ($n = 192$) und eine mittlere Behandlungsdauer von 968 Tagen hatten. Die abschließende Analyse bestätigte, dass das im primären Auswertungszeitraum beobachtete Ansprechen auf die Ravulizumab-Behandlung über die gesamte Studiendauer hinweg anhielt.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) *Studie bei erwachsenen Patienten mit aHUS (ALXN1210-aHUS-311)*

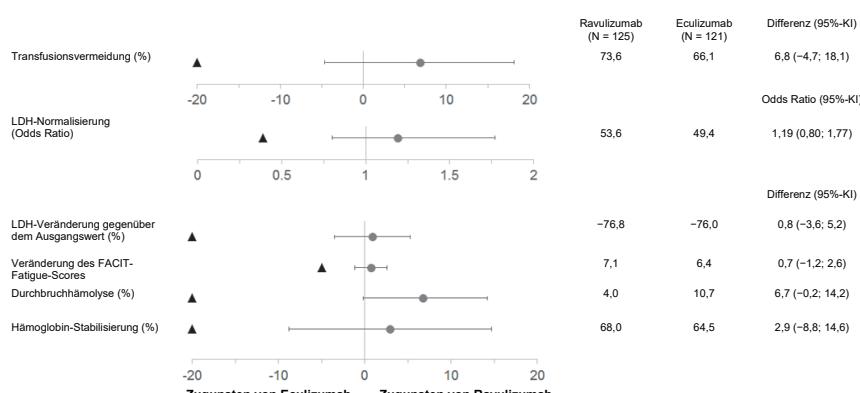
Die Studie an Erwachsenen war eine multizentrische, einarmige klinische Phase-3-Studie bei Patienten mit dokumentiertem aHUS, die vor dem Eintritt in diese Studie noch keine Behandlung mit einem Komplement-Inhibitor erhalten hatten und Anzeichen einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) aufwiesen. Die Studie bestand aus einem 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung und die Patienten hatten die Möglichkeit, an einem Verlängerungszeitraum von bis zu 4,5 Jahren teilzunehmen.

Es wurden insgesamt 58 Patienten mit dokumentiertem aHUS aufgenommen. Die Einschlusskriterien schlossen Patienten aus, die mit TMA aufgrund einer ADAMTS13-Defizienz (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), einem durch Shigatoxin-produzierende *Escherichia coli* verursachten hämolytisch-urämischen Syndrom (STEC-HUS) und einem genetischen Defekt im Cobalamin-C-Stoffwechsel vorstellig wurden. Zwei Patienten wurden aufgrund der bestätigten Diagnose eines STEC-HUS aus dem vollständigen Analyseset ausgeschlossen. Zu Studienbeginn zeigten 93 % der Patienten extrarenale (kardiovaskuläre, pulmonale, zentrale Nervöse, gastrointestinale, die Haut oder Skelettmuskulatur betreffende) Anzeichen oder Symptome eines aHUS.

Tabelle 10 zeigt die demographischen Merkmale und Ausgangsmerkmale von 56 erwachsenen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-311 aufgenommen wurden und das vollständige Analyseset bildeten.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 8

Abbildung 1: Analyse der kopräären und sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie mit zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelten Patienten)



Hinweis: Schwarze Dreiecke zeigen die Nichtunterlegensgrenzen an, graue Punkte zeigen Punkt-schätzungen an.

Hinweis: LDH = Lactat-Dehydrogenase; KI = Konfidenzintervall; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy.

Tabelle 9: Merkmale zu Studienbeginn in der Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 97)	Eculizumab (N = 98)
Alter (in Jahren) bei PNH-Diagnose	Mittelwert (SD) Median Min., Max.	34,1 (14,41) 32,0 6, 73	36,8 (14,14) 35,0 11, 74
Alter (in Jahren) bei der ersten Infusion in der Studie	Mittelwert (SD) Median Min., Max.	46,6 (14,41) 45,0 18, 79	48,8 (13,97) 49,0 23, 77
Geschlecht (n, %)	männlich weiblich	50 (51,5) 47 (48,5)	48 (49,0) 50 (51,0)
LDH-Werte vor der Behandlung	Mittelwert (SD) Median	228,0 (48,71) 224,0	235,2 (49,71) 234,0
Anzahl Patienten mit Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat/Vollblut in den 12 Monaten vor der ersten Dosis	n (%)	13 (13,4)	12 (12,2)
Einheiten von in den 12 Monaten vor der ersten Dosis transfundiertem Erythrozytenkonzentrat/Vollblut	Gesamtwert Mittelwert (SD) Median	103 7,9 (8,78) 4,0	50 4,2 (3,83) 2,5
Patienten mit PNH-bedingten Symptomen und Erkrankungen ^a vor Studienbeginn	n (%)	90 (92,8)	96 (98,0)
Anämie		64 (66,0)	67 (68,4)
Hämaturie oder Hämoglobinurie		47 (48,5)	48 (49,0)
Aplastische Anämie		34 (35,1)	39 (39,8)
Niereninsuffizienz		11 (11,3)	7 (7,1)
Myelodysplastisches Syndrom		3 (3,1)	6 (6,1)
Schwangerschaftskomplikation		4 (4,1)	9 (9,2)
Sonstige ^b		14 (14,4)	14 (14,3)

^a Basierend auf der Krankengeschichte.

^b Die Kategorie „Sonstige“ umfasste Neutropenie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung und Thrombozytopenie sowie eine Reihe weiterer Symptome und Erkrankungen.

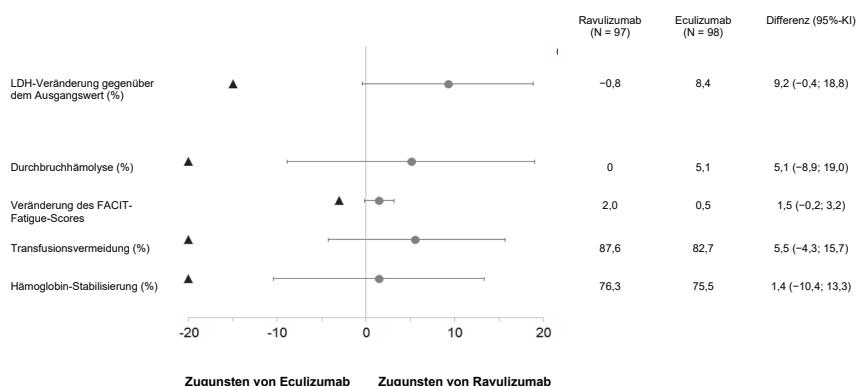
Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, belegt durch eine Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozytenzahl $\geq 150 \times 10^9/l$ und LDH $\leq 246 \text{ E/l}$) und eine Verbesserung des Serumkreatinins um $\geq 25\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Patienten mussten jedes Kriterium für ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiedenen Beurteilungen im Abstand

von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 30 der 56 Patienten (53,6 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung beobachtet, wie es in Tabelle 11 gezeigt ist.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 8

Abbildung 2: Analyse des primären und der sekundären Endpunkte – Full Analysis Set (Studie bei zuvor mit Eculizumab behandelten Patienten)



Hinweis: Schwarze Dreiecke zeigen die Nichtunterlegensgrenzen an, graue Punkte zeigen Punkt-schätzungen an.

Hinweis: LDH = Lactat-Dehydrogenase; KI = Konfidenzintervall.

Tabelle 10: Ausgangsmerkmale in der Studie an Erwachsenen

Parameter	Statistik	Ravulizumab (N = 56)
Alter bei Erstinfusion (Jahre)	Mittel (SD) Min., Max.	42,2 (14,98) 19,5; 76,6
Geschlecht Männlich	n (%)	19 (33,9)
Ethnie Asiatisch Weißhäutig Unbekannt/sonstige	n (%)	15 (26,8) 29 (51,8) 12 (21,4)
Transplantation in der Vorgeschichte	n (%)	8 (14,3)
Thrombozyten ($10^9/l$) im Blut	n Median (Min., Max.)	56 95,25 (18; 473)
Hämoglobin (g/l) im Blut	n Median (Min., Max.)	56 85,00 (60,5; 140)
LDH (U/l) im Serum	n Median (Min., Max.)	56 508,00 (229,5; 3 249)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	n (%) Median (Min., Max.)	55 10,00 (4; 80)
Dialyse-Patienten	N (%)	29 (51,8)
Patientinnen post partum	N (%)	8 (14,3)

Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Gesamtzahl von Patienten.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH: Laktatdehydrogenase; Max.: Maximum; Min.: Minimum.

Tabelle 11: Analyse des vollständigen Ansprechens der TMA und der Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA für den 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung (ALXN1210-aHUS-311)

	Summe	Responder	
		n	Anteil (95 %-KI) ^a
Vollständiges Ansprechen der TMA	56	30	0,536 (0,396; 0,675)
Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA			
Normalisierung der Thrombozytenzahl	56	47	0,839 (0,734; 0,944)
Normalisierung der LDH	56	43	0,768 (0,648; 0,887)
≥ 25%ige Verbesserung des Serum-kreatinins gegenüber dem Ausgangswert	56	33	0,589 (0,452; 0,727)
Normalisierung der Blutwerte	56	41	0,732 (0,607; 0,857)

^a Die 95 %-KI für den Anteil basierten auf der asymptotischen Gaußschen Approximationsmethode mit Kontinuitätskorrektur.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; TMA: thrombotische Mikroangiopathie.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei sechs weiteren Patienten während der Verlängerungsphase an den Tagen 169, 302, 401, 407, 1 247 und 1 359 festgestellt. Somit zeigten insgesamt 36 von 56 Patienten ein vollständiges Ansprechen der TMA (64,3 %; 95 %-KI: 50,8 %, 77,7 %) bis zum Ende der Studie. Die Zahl des Ansprechens einzelner Komponenten erhöhte sich auf 48 Patienten (85,7 %; 95 %-KI: 75,7 %, 95,8 %) bei der Normalisierung der Thrombozytenzahl, auf 49 Patienten (87,5 %; 95 %-KI: 77,9 %, 97,1 %) bei der Normalisierung der LDH und auf 37 Patienten (66,1 %; 95 %-KI: 52,8 %, 79,4 %) bei der Besserung der Nierenfunktion.

Der mediane Zeitraum bis zum vollständigen Ansprechen der TMA betrug 86 Tage (7 bis 1 359 Tage). Eine rasche Zunahme der durchschnittlichen Thrombozytenzahl wurde nach Behandlungsbeginn mit Ravulizumab beobachtet, wobei ein Anstieg von $118,52 \times 10^9/l$ zu Studienbeginn auf $243,54 \times 10^9/l$ an Tag 8 festgestellt wurde. Der Wert blieb bei allen anschließenden Besuchsterminen während des Zeitraums für die Erstbeurteilung (26 Wochen) über $227 \times 10^9/l$. Ebenso sank der mittlere LDH-Wert während der ersten 2 Behandlungsmonate gegenüber dem Ausgangswert und blieb für die Dauer des Erstbeurteilungszeitraums (26 Wochen) erhalten.

Über zwei Drittel der Patientenpopulation, die zu Studienbeginn größtenteils mit einer chronischen Nierenerkrankung in Stadium 4 oder 5 vorstellig wurde, zeigten bis zu Tag 743 der Studie eine Besserung der chronischen Nierenerkrankung um 1 oder mehrere Stadien. Die Besserung der anhand der eGFR gemessenen Nierenfunktion blieb bis zum Ende der Studie stabil. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung besserte sich weiterhin bei vielen Patienten (19/30), nachdem während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung ein vollständiges Ansprechen der TMA erreicht wurde.

Von den 27 Patienten, die bei Eintritt in die Studie nicht dialysepflichtig waren, kamen 19 Patienten während des gesamten Studienzeitraums ohne Dialyse aus und bei 8 Patienten wurde während der Studie eine Dialysebehandlung begonnen. Bei zwei dieser Patienten wurde die Dialysebehandlung während der Studie abgesetzt. Einer der Patienten, welche die Dialysebehandlung während der Verlängerungsphase der Studie absetzten, nahm die Dialysebehandlung wieder auf und setzte sie bis zum Ende der Studie fort.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 9

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie für alle Patienten, die über eine mediane Behandlungsdauer von 130,36 Wochen mit Ravulizumab behandelt wurden, bestätigte, dass das während des primären Auswertungszeitraums beobachtete Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab während der gesamten Studiendauer erhalten blieb.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG) Studie bei erwachsenen Patienten mit gMG

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit gMG wurden in einer randomisierten, doppel-

blindern, placebokontrollierten Multizenterstudie der Phase III (ALXN1210-MG-306) untersucht. Die an dieser Studie teilnehmenden Patienten konnten anschließend in eine nicht verblindete Verlängerungsphase überführt werden, in der alle Patienten Ravulizumab erhielten.

Patienten mit gMG (Diagnosestellung vor mindestens 6 Monaten) und positivem Serumtest auf Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper, klinischer Klassifikationsklasse II bis IV gemäß MGFA (*Myasthenia Gravis Foundation of America*) und einer Restsymptomatik, die durch einen *Myasthenia Gravis Activities of Daily Living* (MG-ADL) Gesamtscore ≥ 6 belegt wurde, wurden zu einer Behandlung mit entweder Ravulizumab (N = 86) oder Placebo (N = 89) randomisiert. Patienten mit immunsupprimierenden Therapien (Corticosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus) konnten diese vorbestehende Therapie während der gesamten Dauer der Studie fortsetzen. Zusätzlich war eine Notfalltherapie (einschließlich hochdosierter Corticosteroide, PE/PP oder IVIg) erlaubt, falls ein Patient eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll zeigte.

Insgesamt 162 Patienten (92,6 %) beendeten den 26-wöchigen, randomisierten, kontrollierten Zeitraum der Studie ALXN1210-MG-306. Die Merkmale der Patienten zu Studienbeginn sind in Tabelle 13 zusammengestellt. Die überwiegende Mehrheit der in die Studie aufgenommenen Patienten (97 %) waren in den letzten zwei Jahren vor Eintritt in die Studie mit mindestens einer immunmodulatorischen Therapie, einschließlich Immunsuppressiva, PE/PP oder IVIg behandelt worden.

Siehe Tabelle 13

Der primäre Endpunkt war die Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores gegenüber Studienbeginn bis Woche 26.

Die sekundären Endpunkte, die ebenfalls die Veränderungen gegenüber Studienbeginn bis Woche 26 bewerteten, umfassten die Veränderung des Quantitative-Myasthenia-Gravis-(QMG-)Gesamtscores, den Anteil von Patienten mit Verbesserungen von mindestens 5 bzw. 3 Punkten bei den QMG- und MG-ADL-Gesamtscores sowie Veränderungen bei den Bewertungen der Lebensqualität. Ravulizumab zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo. Der primäre und die sekundären Endpunkte sind in Tabelle 14 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 14 auf Seite 10

In der Studie ALXN1210-MG-306 war ein klinischer Responder nach dem MG-ADL-Gesamtscore definiert als ein Patient mit einer Verbesserung um mindestens 3 Punkte. Der Anteil der klinischen Responder in Woche 26 betrug 56,7 % unter Ravulizumab gegenüber 34,1 % unter Placebo (nominal p = 0,0049). Ein klinischer Responder war nach dem QMG-Gesamtscore definiert als ein Patient mit einer Verbesserung um mindestens 5 Punkte. Der Anteil der klinischen Responder in Woche 26 lag bei 30,0 % unter Ravulizumab gegenüber 11,3 % unter Placebo (p = 0,0052).

Tabelle 12: Sekundäres Wirksamkeitsergebnis für den 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung von Studie ALXN1210-aHUS-311

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-311 (N = 56)	
Hämatologische Parameter bei TMA, Tag 183	Beobachteter Wert (n = 48)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 48)
Thrombozyten (10 ⁹ /L) im Blut	Mittelwert (SD) Median	237,96 (73,528) 232,00
LDH (E/l) im Serum	Mittelwert (SD) Median	194,46 (58,099) 176,50
Anstieg des Hämoglobins um ≥ 20 g/l gegenüber dem Ausgangswert mit einem bestätigenden Ergebnis bis zum Ende des Zeitraums für die Erstbeurteilung	n/m Anteil (95 %-KI)*	40/56 0,714 (0,587; 0,842)
Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183		
Verbesserung ^a	n/m Anteil (95 %-KI)*	32/47 0,681 (0,529; 0,809)
Verschlechterung ^b	n/m Anteil (95 %-KI)*	2/13 0,154 (0,019; 0,454)
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Tag 183	Beobachteter Wert (n = 48)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 47)
	Mittelwert (SD) Median	34,80 (35,454) 29,00

Hinweis: n: Anzahl von Patienten mit verfügbaren Daten für eine bestimmte Untersuchung bei dem Besuchstermin an Tag 183. m: Anzahl von Patienten, die ein bestimmtes Kriterium erfüllen. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD) wird anhand der Klassifikation der National Kidney Foundation für Stadien der chronischen Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease Stage*) bestimmt. Stadium 5 gilt als schlechteste Kategorie, während Stadium 1 die beste Kategorie ist. Der Ausgangswert wird anhand der letzten verfügbaren eGFR vor Behandlungsbeginn ermittelt. Verbesserung/Verschlechterung: im Vergleich zum CKD-Stadium zu Studienbeginn. *Die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) basieren auf dem exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall. ^aSchließt Patienten mit CKD-Stadium 1 zu Studienbeginn aus, weil bei ihnen keine Besserung möglich ist. ^bSchließt Patienten mit Stadium 5 zu Studienbeginn aus, da bei ihnen keine Verschlechterung möglich ist.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH: Laktatdehydrogenase; TMA: thrombotische Mikroangiopathie.

Tabelle 13: Merkmale zu Studienbeginn von Studie ALXN1210-MG-306

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Geschlecht	n (%)		
Männlich		44 (49,4)	42 (48,8)
Weiblich		45 (50,6)	44 (51,2)
Alter bei Erstinfusion des Studienmedikaments (Jahre)	Mittel (SD) (Min., Max.)	53,3 (16,05) (20, 82)	58,0 (13,82) (19, 79)
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre) bei Eintritt in die Studie	n (%)	24 (27,0)	30 (34,9)
Dauer der MG seit Diagnosestellung (Jahre)	Mittel (SD) (Min., Max.) Median	10,0 (8,90) (0,5; 36,1) 7,6	9,8 (9,68) (0,5; 39,5) 5,7
MG-ADL-Ausgangsscore	Mittel (SD) (Min., Max.) Median	8,9 (2,30) (6,0; 15,0) 9,0	9,1 (2,62) (6,0; 24,0) 9,0
QMG-Ausgangsscore	Mittel (SD) (Min., Max.) Median	14,5 (5,26) (2,0; 27,0) 14,0	14,8 (5,21) (6,0; 39,0) 15,0
MGFA-Klassifikation zu Studienbeginn	n (%)		
Klasse II (leichte Schwäche)		39 (44)	39 (45)
Klasse III (moderate Schwäche)		45 (51)	41 (48)
Klasse IV (stark ausgeprägte Schwäche)		5 (6)	6 (7)

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 10

Fortsetzung der Tabelle 13

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Etwaige frühere Intubationen seit Diagnosestellung (MGFA-Klasse V)	n (%)	9 (10,1)	8 (9,3)
Anzahl Patienten mit früherer MG-Krise seit Diagnosestellung ^a	n (%)	17 (19,1)	21 (24,4)
Anzahl stabiler immunsupprimierender Therapien ^b bei Studieneintritt	n (%)		
0		8 (9,0)	10 (11,6)
1		34 (38,2)	40 (46,5)
≥ 2		47 (52,8)	36 (41,9)

^a Angaben zu früheren MG-Krisen wurden bei Aufnahme der Anamnese erfasst und nicht nach der Definition im klinischen Prüfplan bewertet.

^b Immunsuppressive Therapien umfassen Corticosteroide, Azathioprin, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus.

Abkürzungen: Max.: Maximum; Min.: Minimum; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SD: Standardabweichung

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht über die Patienten mit klinischer Verschlechterung und die Patienten, die im Verlauf des 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Zeitraums eine Notfallbehandlung benötigten.

Siehe Tabelle 15

Bei Patienten, die während des randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums anfangs Ultomiris erhielten und auch in der offenen Verlängerungsphase bis zu 164 Wochen lang mit Ultomiris weiterbehandelt wurden, hielt die Behandlungswirkung weiter an (Abbildung 3). Bei Patienten, die während des 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums zunächst Placebo erhielten und während der offenen Verlängerungsphase eine Behand-

lung mit Ultomiris begannen, war bei allen Endpunkten, einschließlich MG-ADL und QMG, ein rasches und andauerndes Ansprechen auf die Behandlung über eine mediane Behandlungsdauer von ungefähr 2 Jahren zu beobachten (Abbildung 3).

Siehe Abbildung 3 auf Seite 11

In der offenen Verlängerungsphase der Studie hatten die behandelnden Ärzte die Möglichkeit, die immunsuppressiven Therapien anzupassen. Am Ende der offenen Verlängerungsphase (die mediane Dauer der Ultomiris-Behandlung betrug sowohl während des randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraums als auch während der offenen Verlängerungsphase 759 Tage) reduzierten 30,1 % der Patienten ihre tägliche

Corticosteroid-Dosis und 12,4 % der Patienten beendeten die Corticosteroidtherapie. Der häufigste Grund für die Anpassung der Corticosteroidtherapie war eine Besserung der MG-Symptome während der Behandlung mit Ravulizumab.

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Studie bei erwachsenen Patienten mit NMOSD

Die Wirksamkeit von Ravulizumab bei erwachsenen Patienten mit Anti-Aquaporin-4(AQP4)-Antikörper positiver NMOSD wurde in einer globalen, offenen klinischen Studie (ALXN1210-NMO-307) untersucht.

In die Studie ALXN1210-NMO-307 wurden 58 erwachsene Patienten mit NMOSD und positivem serologischen Test auf Anti-AQP4-Antikörper, mindestens 1 Schub in den 12 Monaten vor dem Screening sowie einem *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) Score von ≤ 7 eingeschlossen. Eine vorherige Behandlung mit einer Immunsuppressive-Therapie (IST) war für die Aufnahme nicht erforderlich, und 53,4 % der Patienten erhielten eine Ravulizumab-Monotherapie. Patienten unter definierter IST (d. h. Corticosteroide, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus) durften die Therapie in Kombination mit Ravulizumab fortsetzen, wobei die Dosis bis zum Erreichen von Studienwoche 106 stabil sein musste. Zudem war eine Akutbehandlung bei Schüben (einschließlich hochdosierte Corticosteroide, PE/PP und IVIg) zulässig, wenn der Patient während der Studie einen Schub erlitt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 47,4 Jahren (Spanne 18 bis 74 Jahre) und waren überwiegend weiblich (90 %). Das mediane

Tabelle 14: Analyse des primären und der sekundären Wirksamkeitsendpunkte

Wirksamkeits-endpunkte in Woche 26	Placebo (N = 89) LS- Mittelwert (SEM)	Ravulizumab (N = 86) LS-Mittelwert (SEM)	Statistik für den Vergleich	Behandlungseffekt (95 %-KI)	p-Wert (mit Mixed Effect Repeated Measures)
MG-ADL	-1,4 (0,37)	-3,1 (0,38)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-1,6 (-2,6; -0,7)	0,0009
QMG	-0,8 (0,45)	-2,8 (0,46)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-2,0 (-3,2; -0,8)	0,0009
MG-QoL15r	-1,6 (0,70)	-3,3 (0,71)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-1,7 (-3,4; 0,1)	0,0636
Neuro-QoL-Fatigue	-4,8 (1,87)	-7,0 (1,92)	Unterschied der Veränderung zur Baseline	-2,2 (-6,9; 2,6)	0,3734 ^a

^a Der Endpunkt wurde nicht formal auf statistische Signifikanz getestet; ein nominaler p-Wert wurde ermittelt.

Abkürzungen: Kl: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: überarbeitete Lebensqualitätsskala für Myasthenia Gravis mit 15 Items; Neuro-QoL-fatigue: Neurologische Lebensqualität, Fatigue; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis; SEM: Standardfehler des Mittelwerts.

Tabelle 15: Klinische Verschlechterung und Notfalltherapie

Parameter	Statistik	Placebo (N = 89)	Ravulizumab (N = 86)
Gesamtzahl von Patienten mit klinischer Verschlechterung	n (%)	15 (16,9)	8 (9,3)
Gesamtzahl von Patienten mit Bedarf für eine Notfalltherapie ^a	n (%)	14 (15,7)	8 (9,3)

^a Die Notfalltherapie umfasste ein hochdosiertes Corticosteroïd, Plasmaaustausch/Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin.

Alter bei der klinischen Erstmanifestation der NMOSD betrug 42,5 Jahre (Spanne 16 bis 73 Jahre). Die Merkmale zu Studienbeginn sind in Tabelle 16 dargestellt.

Siehe Tabelle 16

Der primäre Endpunkt von Studie ALXN1210-NMO-307 war die Zeit bis zum ersten, durch ein unabhängiges Komitee bestätigten Schub während der Studie. Während des primären Behandlungszeitraums wurde bei mit Ravulizumab behandelten Patienten kein bestätigter Schub beobachtet. Bei keinem mit Ravulizumab behandelten Patienten trat im medianen Nachbeobachtungszeitraum von 90,93 Wochen ein Schub auf. Die mit Ravulizumab behandelten Patienten erreichten sowohl mit als auch ohne begleitende IST-Therapie den primären Endpunkt konsistent schubfrei.

In der abschließenden Wirksamkeitsanalyse mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 170,29 Wochen wurden bei den mit Ravulizumab behandelten Patienten bis zum Ende der Studie keine bestätigten Schübe festgestellt. Das während des primären Behandlungszeitraums beobachtete Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab blieb während der gesamten Studiendauer erhalten. Außerdem kam es bei 17 der 27 Patienten (63 %), die zu Studienbeginn eine IST-Therapie erhielten, zu einer Reduktion oder zum Absetzen von mindestens einer IST-Therapie während der Ravulizumab-Behandlung.

Ravulizumab wurde nicht für die Akutbehandlung von Schüben bei NMOSD-Patienten untersucht.

Kinder und Jugendliche

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Studie an pädiatrischen Patienten mit PNH (ALXN1210-PNH-304)

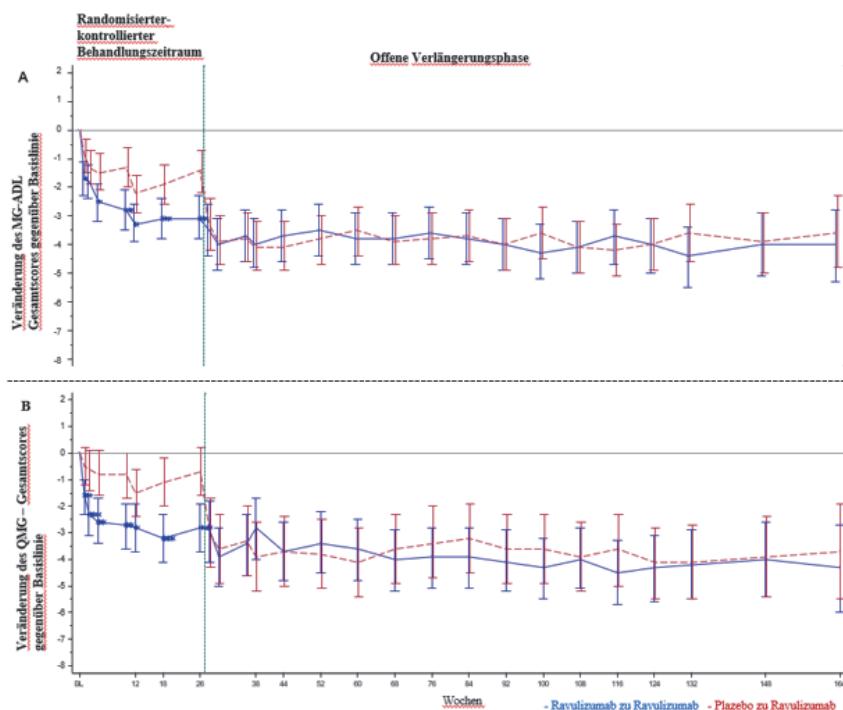
Die pädiatrische Studie (ALXN1210-PNH-304) ist eine multizentrische, offene Phase-3-Studie, welche an Kindern und Jugendlichen mit PNH durchgeführt wurde, die entweder zuvor mit Eculizumab behandelt worden waren, oder die nicht mit einem Komplementinhibitor vorbehandelt waren.

Gemäß den Zwischenergebnissen schlossen insgesamt 13 pädiatrische PNH-Patienten die Behandlung mit Ravulizumab während des primären Auswertungszeitraums (26 Wochen) von Studie ALXN1210-PNH-304 ab. Fünf der 13 Patienten waren noch nie mit einem Komplementinhibitor behandelt worden und 8 Patienten erhielten vor Studieneintritt eine Behandlung mit Eculizumab.

Die meisten Patienten waren bei der ersten Infusion zwischen 12 und 17 Jahre alt (Durchschnittsalter: 14,4 Jahre), während 2 Patienten unter 12 Jahren (11 Jahre und 9 Jahre alt) waren. Acht der 13 Patienten waren weiblich. Das Durchschnittsgewicht zu Studienbeginn betrug 56 kg, Bereich: 37 bis 72 kg. Tabelle 17 zeigt die Krankheitsvorgeschichte und die Merkmale der in die Studie ALXN1210-PNH-304 aufgenommenen pädiatrischen Patienten zu Studienbeginn.

Siehe Tabelle 17 auf Seite 12

Abbildung 3: Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores (A) und des QMG-Gesamtscores (B) gegenüber Baseline im randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum bis zu Woche 164 (Mittelwert und 95 %-KI)



Hinweis: Die Werte für den randomisierten kontrollierten Behandlungszeitraum beruhen auf Daten von 175 Patienten. Die Werte für die offene Verlängerungsphase beruhen auf Daten von 161 Patienten. Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis

Tabelle 16: Krankheitsvorgeschichte und Merkmale zu Studienbeginn von Studie ALXN1210-NMO-307

Parameter	Statistik	ALXN1210-NMO-307 Ravulizumab (N = 58)
Zeitraum von der klinischen Erstmanifestation der NMOSD bis zur Anwendung der ersten Dosis des Studienmedikaments (Jahre)	Mittelwert (SD)	5,2 (6,38)
	Median	2,0
	Min.; Max.	0,19; 24,49
Anamnestische annualisierte Schubrate innerhalb von 24 Monaten vor dem Screening	Mittelwert (SD)	1,87 (1,59)
	Median	1,44
	Min.; Max.	0,5; 6,9
HAI-Score zu Studienbeginn	Mittelwert (SD)	1,2 (1,42)
	Median	1,0
	Min.; Max.	0,7
EDSS-Score zu Studienbeginn	Mittelwert (SD)	3,30 (1,58)
	Median	3,25
	Min.; Max.	0,0; 7,0
Frühere Anwendung von Rituiximab	n (%)	21 (36,2)
Anzahl Patienten mit stabiler Corticosteroid-Dosis zu Studienbeginn	n (%)	11 (19,0)
Anzahl Patienten ohne IST-Behandlung zu Studienbeginn	n (%)	31 (53,4)

Abkürzungen: EDSS = Expanded Disability Status Scale; HAI = Hauser Ambulation Index; IST = Immunsuppressive Therapie; Max = Maximum; Min = Minimum; NMOSD = Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; SD = Standardabweichung (standard deviation).

Die Patienten erhielten an Tag 1 eine Initialdosis Ravulizumab auf der Grundlage des Körpergewichts, gefolgt von einer Erhaltungstherapie an Tag 15 und danach einmal alle 8 Wochen (q8W) für Patienten mit einem Gewicht ≥ 20 kg oder einmal alle 4 Wochen

(q4W) für Patienten mit einem Körpergewicht < 20 kg. Bei Patienten, die bei Eintritt in die Studie eine Behandlung mit Eculizumab erhielten, war Tag 1 der Studienbehandlung 2 Wochen nach der letzten Dosis Eculizumab des Patienten geplant.

Das auf dem Körpergewicht basierende Dosierungsschema von Ravulizumab bewirkte eine sofortige, vollständige und anhaltende Hemmung des terminalen Komplementsystems während des gesamten 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, unabhängig davon, ob sie mit Eculizumab vorbehandelt worden waren oder nicht. Nach Beginn der Ravulizumab-Behandlung wurden sofort nach der ersten Dosis therapeutische Steady-State-Serumkonzentrationen von Ravulizumab erreicht und über den gesamten 26-wöchigen Zeitraum für die Erstbeurteilung in beiden Kohorten aufrechterhalten. In der Studie traten keine Durchbruchhämolyse-Ereignisse auf und bei keinem Patienten lagen die Konzentrationen von freiem C5-Protein nach der Baseline über 0,5 µg/ml.

Die mittlere prozentuale Veränderung des LDH-Wertes gegenüber Baseline betrug -47,91 % an Tag 183 in der Kohorte ohne vorherige Behandlung mit einem Komplementinhibitor und blieb in der Kohorte mit Eculizumab-Vorbehandlung während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung stabil. Sechzig Prozent (3/5) der Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem Komplementinhibitor und 75 % (6/8) der Patienten mit Eculizumab-Vorbehandlung erreichten bis Woche 26 eine Hämoglobin-stabilisierung. Eine Transfusionsvermeidung wurde von 84,6 % (11/13) der Patienten während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung erreicht.

Diese Zwischenergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 18 unten zusammengestellt.

Siehe Tabelle 18

Die Langzeitergebnisse für die Wirksamkeit bis zum Studienende über eine Behandlungsdauer von im Median 915 Tagen zeigten ein anhaltendes Ansprechen der Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit PNH.

Ausgehend von diesen Zwischenergebnissen scheint die Wirksamkeit von Ravulizumab bei pädiatrischen PNH-Patienten ähnlich zu sein wie die bei erwachsenen PNH-Patienten beobachtete.

Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)

Die Anwendung von Ultomiris bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung eines aHUS wird durch die Ergebnisse einer klinischen Studie an Kindern und Jugendlichen untermauert (insgesamt 31 Patienten mit dokumentiertem aHUS wurden aufgenommen; 28 Patienten im Alter von 10 Monaten bis 17 Jahren wurden in das vollständige Analyseset eingeschlossen).

Studie bei pädiatrischen Patienten mit aHUS (ALXN1210-aHUS-312)

Bei dieser pädiatrischen Studie handelte es sich um eine 26-wöchige multizentrische, einarmige Phase-3-Studie an Kindern und Jugendlichen. Die Patienten hatten die Möglichkeit, an einem Verlängerungszeitraum von bis zu 4,5 Jahren teilzunehmen.

Insgesamt wurden 24 Patienten ohne Eculizumab-Vorbehandlung mit der dokumentierten Diagnose eines aHUS und Anhaltspunkten für eine TMA in die Studie aufgenommen; davon wurden 20 in das vollständige Analyseset eingeschlossen. Die Einschlusskrite-

Tabelle 17: Krankheitsvorgeschichte und Merkmale zu Studienbeginn (vollständiges Analyseset)

Parameter	Nicht mit Komplementinhibitor vorbehandelte Patienten (N = 5)	Mit Eculizumab vorbehandelte Patienten (N = 8)
Gesamt-PNH-Erythrozyten-Klongröße (%) Median (Min., Max.)	(N = 4) 40,05 (6,9; 68,1)	(N = 6) 71,15 (21,2; 85,4)
Gesamt-PNH-Granulozyten-Klongröße (%) Median (Min., Max.)	78,30 (36,8; 99,0)	91,60 (20,3; 97,6)
Anzahl Patienten mit pRBC/Vollbluttransfusionen innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis, n (%)	2 (40,0)	2 (25,0)
Anzahl pRBC/Vollblut-Transfusionen innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis Insgesamt Median (Min.; Max.)	10 5,0 (4; 6)	2 1,0 (1; 1)
Transfundierte pRBC/Vollblut-Einheiten innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Dosis Insgesamt Median (Min., Max.)	14 7,0 (3; 11)	2 2,0 (2; 2)
Patienten mit PNH-assoziierten Erkrankungen vor Einholung der Einwilligungserklärung nach Aufklärung über die Studie, n (%) Anämie Hämaturie oder Hämoglobinurie Aplastische Anämie Niereninsuffizienz Sonstige ^a	5 (100) 2 (40,0) 2 (40,0) 3 (60,0) 2 (40,0) 0	8 (100) 5 (62,5) 5 (62,5) 1 (12,5) 2 (25,0) 1 (12,5)
LDH-Spiegel vor der Behandlung (E/l) Median (Min., Max.)	588,50 (444; 2 269,7)	251,50 (140,5; 487)

^a Andere mit PNH assoziierte Erkrankungen wurden als „Nieren- und Milzinfarkte“ und als „multiple Läsionen, die auf einen embolischen Prozess hindeuten“ beschrieben.

Hinweis: Die prozentualen Angaben basieren auf der Gesamtzahl von Patienten in jeder Kohorte.

Abkürzungen: LDH: Laktatdehydrogenase; Max.: Maximum; Min.: Minimum; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; pRBC: Erythrozytenkonzentrat (*packed red blood cell*); RBC: Erythrozyt.

Tabelle 18: Ergebnisse für die Wirksamkeit in der klinischen Studie bei pädiatrischen Patienten mit PNH (ALXN1210-PNH-304) – 26-wöchiger Zeitraum für die Erstbeurteilung

Endpunkt	Ravulizumab (zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt, N = 5)	Ravulizumab (Umstellung, mit Komplementinhibitoren vorbehandelt, N = 8)
LDH- prozentuale Veränderung gegenüber Baseline Mittelwert (SD)	-47,91 (52,716)	4,65 (44,702)
Transfusionsvermeidung Prozentualer Anteil (95 %-KI)	60,0 (14,66; 94,73)	100,0 (63,06; 100,00)
Hämoglobininstabilisierung Prozentualer Anteil (95 %-KI)	60,0 (14,66; 94,73)	75 (34,91; 96,81)
Durchbruchhämolyse (%)	0	0

Abkürzungen: LDH: Laktatdehydrogenase

rien schlossen Patienten aus, die mit einer TMA aufgrund einer ADAMTS13-Defizienz (*a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13*), STEC-HUS und einem genetischen Defekt im Cobalamin-C-Stoffwechsel vorstellig wurden. Vier Patienten erhielten 1 oder 2 Einzeldosen; die Patienten brachen die Behandlung aber dann ab und wurden aus dem vollständigen Analyseset ausgeschlos-

sen, weil die Eignung in Bezug auf aHUS nicht bestätigt war. Das mittlere Körpergewicht zu Studienbeginn betrug insgesamt 21,2 kg; die Mehrheit der Patienten befand sich zu Studienbeginn in der Gewichtskategorie ≥ 10 bis < 20 kg. Die meisten Patienten (70,0 %) wiesen vor der Behandlung extrarenale (kardiovaskuläre, pulmonale, zentralnervöse, gastrointestinale, die Haut oder Skelettmuskulatur betreffende) Zeichen

oder Symptome eines aHUS zu Studienbeginn auf. Zu Studienbeginn hatten 35,0% (n = 7) der Patienten eine CKD in Stadium 5.

Insgesamt wurden 10 Patienten, die von Eculizumab zu Ravulizumab wechselten und eine dokumentierte aHUS-Diagnose sowie Anzeichen einer TMA aufwiesen, in die Studie aufgenommen. Es musste ein klinisches Ansprechen auf Eculizumab vorliegen, bevor die Patienten in die Studie aufgenommen wurden (d. h. LDH < 1,5 × ULN und Thrombozytenzahl ≥ 150.000/µl und eGFR > 30 ml/min/1,73 m²). Demzufolge gibt es keine Daten über die Anwendung von Ravulizumab bei Patienten, die nicht auf Eculizumab ansprechen.

Tabelle 19 zeigt die Ausgangsmerkmale von pädiatrischen Patienten, die in Studie ALXN1210-aHUS-312 aufgenommen wurden.

Siehe Tabelle 19

Der primäre Endpunkt war das vollständige Ansprechen der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung, festgestellt anhand der Normalisierung der hämatologischen Parameter (Thrombozyten ≥ 150 × 10⁹/l und LDH ≤ 246 E/l) sowie einer Verbesserung des Serumkreatinins von ≥ 25 % gegenüber dem Ausgangswert bei nicht mit Eculizumab vorbehandelten Patienten. Die Patienten mussten alle Kriterien für ein vollständiges Ansprechen der TMA bei 2 verschiedenen Beurteilungen im Abstand von mindestens 4 Wochen (28 Tagen) und bei jeder zwischenzeitlichen Messung erfüllen.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei 15 der 20 nicht vorbehandelten Patienten (75,0 %) während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung festgestellt, wie es in Tabelle 20 gezeigt ist.

Siehe Tabelle 20

Das vollständige Ansprechen der TMA während des Zeitraums für die Erstbeurteilung wurde in einer medianen Zeitspanne von 30 Tagen (15 bis 99 Tage) erzielt. Bei allen Patienten mit vollständigem Ansprechen der TMA blieb das Ansprechen während des gesamten Zeitraums für die Erstbeurteilung erhalten, wobei kontinuierliche Verbesserungen der Nierenfunktion beobachtet wurden. Nach Beginn der Ravulizumab-Behandlung war rasch ein Anstieg der mittleren Thrombozytenzahl mit einer Zunahme von 71,70 × 10⁹/l zu Studienbeginn auf 302,41 × 10⁹/l an Tag 8 zu beobachten, die bei allen anschließenden Besuchsterminen nach Tag 22 im Zeitraum für die Erstbeurteilung (26 Wochen) über 304 × 10⁹/l lag.

Ein vollständiges Ansprechen der TMA wurde bei drei weiteren Patienten während der Verlängerungsphase beobachtet, und zwar an Tag 295 bei 2 Patienten und an Tag 351 bei 1 Patienten; somit zeigten 18 der 20 pädiatrischen Patienten (90 %; 95 %-KI: 68,3 %; 98,8 %) ein vollständiges Ansprechen der TMA bis zum Ende der Studie. Das Ansprechen individueller Komponenten erhöhte sich auf 19 von 20 Patienten (95,0 %; 95 %-KI: 75,1 %; 99,9 %) für die Normalisierung der Thrombozytenzahl, auf 19 von 20 Patienten (95,0 %; 95 %-KI: 75,1 %; 99,9 %) für die LDH-Normalisierung und auf

Tabelle 19: Demographische Merkmale und Ausgangsmerkmale in Studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Statistik	Ravulizumab (ohne Vorbehandlung, N = 20)	Ravulizumab (Behandlungswechsel, N = 10)
Alterskategorie bei Erstinfusion (Jahre)	n (%)		
Geburt bis < 2 Jahre		4 (20,0)	1 (10,0)
2 bis < 6 Jahre		9 (45,0)	1 (10,0)
6 bis < 12 Jahre		5 (25,0)	1 (10,0)
12 bis < 18 Jahre		2 (10,0)	7 (70,0)
Geschlecht	n (%)		
Männlich		8 (40,0)	9 (90,0)
Ethnie ^a	n (%)		
Ureinwohner Nordamerikas (Indianer) oder Alaskas		1 (5,0)	0 (0,0)
Asiatisch		5 (25,0)	4 (40,0)
Schwarz oder Afroamerikaner		3 (15,0)	1 (10,0)
Weißhäutig		11 (55,0)	5 (50,0)
Unbekannt		1 (5,0)	0 (0,0)
Transplantation in der Vorgeschichte	n (%)	1 (5,6)	1 (10,0)
Thrombozyten (10 ⁹ /l) im Blut	Median (Min., Max.)	51,25 (14; 125)	281,75 (207; 415,5)
Hämoglobin (g/l)	Median (Min., Max.)	74,25 (32; 106)	132,0 (114,5; 148)
LDH (E/l)	Median (Min., Max.)	1 963,0 (772; 4 985)	206,5 (138,5; 356)
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Median (Min., Max.)	22,0 (10; 84)	99,75 (54; 136,5)
Dialysepflichtigkeit zu Studienbeginn	n (%)	7 (35,0)	0 (0,0)

Hinweis: Die prozentualen Anteile basieren auf der Gesamtzahl der Patienten.

^a Auf die Patienten können mehrere Ethnien zutreffen.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH: Laktatdehydrogenase; Max.: Maximum; Min.: Minimum.

Tabelle 20: Vollständiges Ansprechen der TMA und Analyse der Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA während des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung (ALXN1210-aHUS-312)

	Summe	Responder	
		n	Anteil (95 %-KI) ^a
Vollständiges Ansprechen der TMA	20	15	0,750 (0,509; 0,913)
Komponenten des vollständigen Ansprechens der TMA			
Normalisierung der Thrombozytenzahl	20	19	0,950 (0,751; 0,999)
Normalisierung von LDH	20	18	0,900 (0,683; 0,988)
Verbesserung des Serumkreatinins um ≥ 25 % gegenüber dem Ausgangswert	20	16	0,800 (0,563; 0,943)
Normalisierung der Blutwerte	20	18	0,900 (0,683; 0,988)

^a Die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) für den Anteil basieren auf der asymptotischen Gaußschen Approximationsmethode mit Kontinuitätskorrektur.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; TMA: thrombotische Mikroangiopathie.

18 von 20 Patienten (90,0 %; 95 %-KI: 68,3 %, 98,8 %) für die Besserung der Nierenfunktion.

Alle 7 Patienten, die bei Eintritt in die Studie dialysepflichtig waren, konnten die Dialysebehandlung absetzen. Bei sechs dieser Patienten war dies bereits spätestens an Tag 36 möglich. Kein Patient begann während der Studie eine Dialysebehandlung oder nahm eine solche Behandlung wieder auf. Von den 16 Patienten, für die Daten bei Studienbeginn und für Woche 52 (Tag 351) vorlagen, zeigten 16 Patienten eine Verbesserung des Stadiums der chronischen Nierenenerkrankung im Vergleich zum Studienbeginn. Patienten, für die Daten bis zum Ende der Studie vorlagen, zeigten weiterhin Verbesserungen des Stadiums der chronischen Nierenenerkrankung oder keine Veränderung. Die Verbesserung der Nierenfunktion, die anhand der eGFR gemessen wurde, blieb bis zum Ende der Studie stabil. Tabelle 21 fasst die sekundären Wirksamkeitsergebnisse für Studie ALXN1210-aHUS-312 zusammen.

Siehe Tabelle 21 auf Seite 14

Tabelle 21: Sekundäre Wirksamkeitsergebnisse des 26-wöchigen Zeitraums für die Erstbeurteilung von Studie ALXN1210-aHUS-312

Parameter	Studie ALXN1210-aHUS-312 (N = 20)	
Hämatologische Parameter bei TMA, Tag 183	Beobachteter Wert (n = 17)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 17)
Thrombozyten ($10^9/l$) im Blut	304,94 (75,711)	245,59 (91,827)
Mittelwert (SD)	318,00	247,00
LDH (E/l) im Serum	262,41 (59,995)	-2 044,13 (1 328,059)
Mittelwert (SD)	247,00	-1 851,50
Median		
Anstieg des Hämoglobins um ≥ 20 g/l gegenüber dem Ausgangswert mit bestätigtem Ergebnis während des Zeitraums für die Erstbeurteilung		
n/m	17/20	
Anteil (95 %-KI)*	0,850 (0,621; 0,968)	
Veränderung des CKD-Stadiums gegenüber dem Ausgangswert, Tag 183		
Verbesserung ^a	15/17	
n/m	0,882 (0,636; 0,985)	
Anteil (95 %-KI)*		
Verschlechterung ^b	0/11	
n/m	0,000 (0,000; 0,285)	
Anteil (95 %-KI)*		
eGFR (ml/min/1,73 m ²), Tag 183	Beobachteter Wert (n = 17)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (n = 17)
Mittelwert (SD)	108,5 (56,87)	85,4 (54,33)
Median	108,0	80,0

Hinweis: n: Anzahl von Patienten mit verfügbaren Daten für eine bestimmte Untersuchung beim Besuchstermin an Tag 183. m: Anzahl von Patienten, die ein bestimmtes Kriterium erfüllen. Das Stadium der chronischen Nierenerkrankung (CKD) wird anhand der Klassifikation der *National Kidney Foundation* für Stadien der chronischen Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease Stage*) bestimmt. Stadium 1 wird als die beste Kategorie betrachtet, während Stadium 5 als schlechteste Kategorie gilt. Der Ausgangswert wird anhand der letzten verfügbaren eGFR vor Behandlungsbeginn ermittelt. Verbesserung/Verschlechterung: Im Vergleich zum CKD-Stadium zu Studienbeginn.

* Die 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) basieren auf dem exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall.

^a Verbesserung schließt Patienten mit Stadium 1 zu Studienbeginn aus, da bei ihnen keine Besserung möglich ist;

^b Verschlechterung schließt Patienten mit Stadium 5 zu Studienbeginn aus, da bei ihnen keine Verschlechterung möglich ist.

Abkürzungen: eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; LDH: Laktatdehydrogenase; TMA: thrombotische Mikroangiopathie.

Bei Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt wurden, führte die Umstellung auf Ravulizumab zu einer Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle, wie an stabilen hämatologischen und renalen Parametern abzusehen ist, ohne offensichtliche Auswirkungen auf die Sicherheit.

Die Wirksamkeit von Ravulizumab bei der Behandlung von aHUS scheint bei pädiatrischen Patienten ähnlich zu sein wie bei erwachsenen Patienten.

Die abschließende Wirksamkeitsanalyse der Studie für alle pädiatrischen Patienten, die über eine mediane Behandlungsdauer von 130,60 Wochen mit Ravulizumab behandelt wurden, bestätigte, dass das während des Zeitraums der Erstbeurteilung beobachtete Ansprechen auf die Behandlung mit Ravulizumab während der gesamten Studiendauer erhalten blieb.

Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ultomiris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen

Altersklassen bei der Behandlung von Myasthenia gravis gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung (NMOSD)

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ultomiris eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von NMOSD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Da die Art der Anwendung von Ravulizumab eine intravenöse Infusion und die Darreichungsform eine Lösung ist, gilt die verabreichte Dosis von Ravulizumab als zu 100 % bioverfügbar. Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration (t_{max}) dauert voraussichtlich bis zum Ende der Infusion oder bis kurz nach Ende der Infusion. Therapeu-

tische Steady-State-Arzneimittelkonzentrationen werden bereits nach der ersten Dosis erreicht.

Verteilung

Das mittlere (Standardabweichung [SD]) zentrale Volumen und Verteilungsvolumen im Gleichgewichtszustand (Steady State) bei erwachsenen Patienten und pädiatrischen Patienten mit PNH oder aHUS sowie bei erwachsenen Patienten mit gMG oder NMOSD ist in Tabelle 22 gezeigt.

Biotransformation und Elimination

Als monoklonaler Immunglobulin-G (IgG)-Antikörper wird Ravulizumab voraussichtlich auf die gleiche Weise wie jedes endogene IgG verstoffwechselt (über Abbauwege in kleine Peptide und Aminosäuren zerlegt) und unterliegt einer ähnlichen Elimination. Ravulizumab enthält nur natürlich vorkommende Aminosäuren und hat keine bekannten aktiven Metabolite. Die Mittelwerte (SD) für die terminale Eliminationshalbwertszeit bzw. die Clearance von Ravulizumab bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit PNH, erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aHUS und erwachsenen Patienten mit gMG oder NMOSD sind in Tabelle 22 zusammengestellt.

Siehe Tabelle 22 auf Seite 15

Linearität/Nicht-Linearität

Über den untersuchten Bereich der Dosierung und des Dosierungsschemas hinweg wies Ravulizumab eine dosisproportionale und zeitlich lineare Pharmakokinetik (PK) auf.

Spezielle Patientengruppen

Körpergewicht

Das Körpergewicht ist eine signifikante Kovariable bei Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD, die zu einer geringeren Bioverfügbarkeit bei schwereren Patienten führt. Die Körpergewichtsbasierte Dosierung ist in Abschnitt 4.2, Tabelle 1, Tabelle 3 und Tabelle 4 angegeben.

Es wurden keine spezifischen Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Ravulizumab in Bezug auf Geschlecht, ethnische Herkunft, Alter (geriatrische Patienten), Vorliegen einer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung durchgeführt. Auf Basis einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde bei den untersuchten gesunden Probanden und Patienten mit PNH, aHUS, gMG oder NMOSD jedoch keine Auswirkung von Geschlecht, Alter, ethnischer Herkunft sowie Vorliegen einer Leber- oder Nierenfunktionsbeeinträchtigung auf die PK von Ravulizumab festgestellt, weshalb Dosisanpassungen als nicht erforderlich angesehen werden.

Die Pharmakokinetik von Ravulizumab wurde bei aHUS-Patienten mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsbeeinträchtigungen, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, untersucht. In diesen Subpopulationen von Patienten, darunter auch Patienten mit Proteinurie, wurden keine Unterschiede in Bezug auf die pharmakokinetischen Parameter festgestellt.

Tabelle 22: Parameter für das geschätzte zentrale Volumen, die Verteilung, Biotransformation und Elimination nach Behandlung mit Ravulizumab

	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit PNH	Erwachsene und pädiatrische Patienten mit aHUS	Erwachsene Patienten mit gMG	Erwachsene Patienten mit NMOSD
Geschätztes zentrales Volumen (Liter) Mittelwert (SD)	Erwachsene: 3,44 (0,66) Kinder und Jugendliche: 2,87 (0,60)	Erwachsene: 3,25 (0,61) Kinder und Jugendliche: 1,14 (0,51)	3,42 (0,756)	2,91 (0,571)
Verteilungsvolumen im Steady State (Liter) Mittelwert (SD)	5,30 (0,9)	5,22 (1,85)	5,74 (1,16)	4,77 (0,819)
Terminale Eliminations-Halbwertszeit (Tage) Mittelwert (SD)	49,6 (9,1)	51,8 (16,2)	56,6 (8,36)	64,3 (11,0)
Clearance (Liter/Tag) Mittelwert (SD)	0,08 (0,022)	0,08 (0,04)	0,08 (0,02)	0,05 (0,016)

Abkürzungen: aHUS: atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom; gMG: generalisierte Myasthenie gravis; NMOSD: Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung; PNH: paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie; SD: Standardabweichung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine reproduktionstoxikologischen Studien an Tieren mit Ravulizumab durchgeführt. Es wurden jedoch reproduktionstoxikologische Studien an Mäusen mit einem murinen Surrogat-Antikörper zur Hemmung der Komplementaktivierung, BB5.1, durchgeführt. In den reproduktionstoxikologischen Studien an Mäusen mit dem murinen Ersatzantikörper wurden keine eindeutigen behandlungsbezogenen Auswirkungen oder unerwünschten Wirkungen beobachtet. Bei der Exposition von Muttertieren gegenüber dem Antikörper während der Organogenese wurden zwei Fälle von Retinadysplasie und ein Fall von Nabelhernie unter 230 Nachkommen von Muttertieren, die den höheren Antikörpertypen (etwa dem Vierfachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von Ravulizumab, basierend auf einem Körpergewichtsvergleich) ausgesetzt waren, beobachtet; die Exposition erhöhte jedoch nicht den Fetusverlust oder die neonatale Sterblichkeit.

Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Bewertung des genotoxischen und karzinogenen Potenzials von Ravulizumab durchgeführt.

Basierend auf nicht-klinischen Studien an Mäusen mithilfe des murinen Surrogatmoleküls BB5.1 lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (E 339)
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (E 339)
Polysorbit 80 (E 433)
Arginin
Saccharose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Bei der Verdünnung sollte als Verdünnungsmittel nur Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach Verdünnung sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass das verdünnte Arzneimittel bis zu 24 Stunden bei 2 °C–8 °C und bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur chemisch und physikalisch stabil ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C)
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.
Ultomiris 300 mg/3 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
3 ml steriles Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen und Siegel.
Ultomiris 1 100 mg/11 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
11 ml steriles Konzentrat in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen und Siegel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Jede Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch bestimmt.

Dieses Arzneimittel muss auf eine Endkonzentration von 50 mg/ml verdünnt werden.

Aseptische Bedingungen müssen eingehalten werden.

Bereiten Sie Ultomiris Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wie folgt zu:

1. Die Anzahl der zu verdünnenden Durchstechflaschen wird basierend auf dem Körpergewicht des Patienten und der ordneten Dosis ermittelt, siehe Abschnitt 4.2.
2. Vor der Verdünnung sollte die Lösung in den Durchstechflaschen visuell überprüft werden; die Lösung sollte frei von Partikeln oder Präzipitat sein. Nicht verwenden,

wenn Hinweise auf Partikel oder Präzipitat vorliegen.

3. Die berechnete Arzneimittelmengen wird aus der entsprechenden Anzahl Durchstechflaschen entnommen und in einem Infusionsbeutel mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) als Verdünnungsmittel verdünnt. Siehe nachfolgende Referenztabellen zur Anwendung. Das Produkt vorsichtig mischen. Nicht schütteln.
4. Nach Verdünnung beträgt die Endkonzentration der zu infundierenden Lösung 50 mg/ml.
5. Die zubereitete Lösung sollte sofort nach der Zubereitung angewendet werden, außer sie wird bei 2 °C–8 °C gelagert. Bei Lagerung bei 2 °C–8 °C lassen Sie die verdünnte Lösung vor der Verabreichung auf Raumtemperatur erwärmen. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden. Die Mindestinfusionsdauer ist Tabelle 5 und Tabelle 6 zu entnehmen. Die Infusion muss durch einen 0,2-µm-Filter verabreicht werden. Nach der Verabreichung von Ultomiris ist die gesamte Infusionsleitung mit 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (USP) zu spülen.
6. Wenn das Arzneimittel nach der Verdünnung nicht unmittelbar verwendet wird, darf die Lagerungszeit 24 Stunden bei 2 °C–8 °C bzw. 4 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten, wobei die voraussichtliche Infusionsdauer zu berücksichtigen ist.

Siehe Tabellen 23, 24 und 25 auf Seite 16

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alexion Europe SAS
103-105, rue Anatole France
92300 Levallois-Perret
FRANKREICH

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/19/1371/002
EU/1/19/1371/003

ULTOMIRIS

**Tabelle 23: Referenztabelle zur Anwendung der Initialdosis von Ultomiris**

Körpergewicht (kg) ^a	Initialdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b	Gesamtmenge (ml)
≥ 10 bis < 20	600	6	6	12
≥ 20 bis < 30	900	9	9	18
≥ 30 bis < 40	1 200	12	12	24
≥ 40 bis < 60	2 400	24	24	48
≥ 60 bis < 100	2 700	27	27	54
≥ 100	3 000	30	30	60

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.**Tabelle 24: Referenztabelle zur Anwendung der Erhaltungsdosis von Ultomiris**

Körpergewicht (kg) ^a	Erhaltungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b	Gesamtmenge (ml)
≥ 10 bis < 20	600	6	6	12
≥ 20 bis < 30	2 100	21	21	42
≥ 30 bis < 40	2 700	27	27	54
≥ 40 bis < 60	3 000	30	30	60
≥ 60 bis < 100	3 300	33	33	66
≥ 100	3 600	36	36	72

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.**Tabelle 25: Referenztabelle für die Ergänzungsdosis von Ultomiris**

Körpergewicht (kg) ^a	Ergänzungsdosis (mg)	Ultomiris-Volumen (ml)	Volumen des NaCl-Verdünnungsmittels (ml) ^b	Gesamtvolume (ml)
≥ 40 bis < 60	600	6	6	12
	1 200	12	12	24
	1 500	15	15	30
≥ 60 bis < 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36
≥ 100	600	6	6	12
	1 500	15	15	30
	1 800	18	18	36

^a Körpergewicht zum Behandlungszeitpunkt.^b Ultomiris sollte nur mit Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml; 0,9%) verdünnt werden.

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

02. Juli 2019

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. April 2024

10. STAND DER INFORMATION

09.2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

 Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt


022477-75023-101