



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2024-B-176-z Crovalimab

Stand: August 2024

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Crovalimab
[Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
– Pegcetacoplan: Beschluss vom 15. September 2022
– Ravulizumab: Beschlüsse vom 6. Februar 2020 und 18. März 2022

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Crovalimab L04AJ07 Piasky	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Crovalimab als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH): <ul style="list-style-type: none"> • Bei Patienten mit Hämolyse mit klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen. • Bei Patienten, die nach mindestens 6 Monaten Behandlung mit einem Inhibitor der Komplementkomponente 5 (C5) klinisch stabil sind.
Komplement-Inhibitoren	
Anti-C5-Antikörper	
Eculizumab L04AA25 Soliris	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit <ul style="list-style-type: none"> - Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) Der klinische Nutzen ist bei Patienten mit Hämolyse, zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität, nachgewiesen, unabhängig von der Transfusionshistorie.
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit PNH: <ul style="list-style-type: none"> - 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.
C3-Inhibitoren	
Pegcetacoplan L04AA54 Aspaveli	Aspaveli wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.
Faktor B-Inhibitor	

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Iptacopan L04AJ08 Fabhalta	Fabhalta wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen
Faktor D-Inhibitor	
Danicopan L04AJ09 Voydeya	Voydeya wird angewendet als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine residuale hämolytische Anämie haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-152 (Crovalimab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. Juni 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 07.06.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 38 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurde insgesamt 1 Referenz eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zhou S et al., 2021 [1].

Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We conducted a literature review to present updated insights into eculizumab therapy. Furthermore, we analyzed the efficacy and safety outcomes of all interventional studies and discussed the results in detail.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with PNH, using Eculizumab (children and adults).

Intervention:

- Eculizumab (Dosierung und Applikationsform siehe Ergebnisse)

Komparator:

- Keine Angaben

Endpunkte:

- The efficacy outcomes included changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates at 12, 26 weeks, 12, 15, and > 15 months.
- However, only the last follow-up assessment was considered for safety outcomes, including the rate of SAE and all the frequent TEAEs reported.

Recherche/Suchzeitraum:

- Literature searches for all publication years up to February 2020 in PubMed, EMBASE, The Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Quality assessment was performed by investigators using the modified Methodological Index for Nonrandomized Studies for comparative and noncomparative studies and the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias. Assessment was conducted by 2 independent reviewers. When opinions differed, divergence was resolved by discussion with a third reviewer.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 primary and related extension studies.

- Davon 1 RCT (Hillmen 2006; Placebokontrolliert), restlichen Studien unkontrolliert
- Relationships between the primary studies and their extension studies are shown in Figure 2.
- N=235 patients

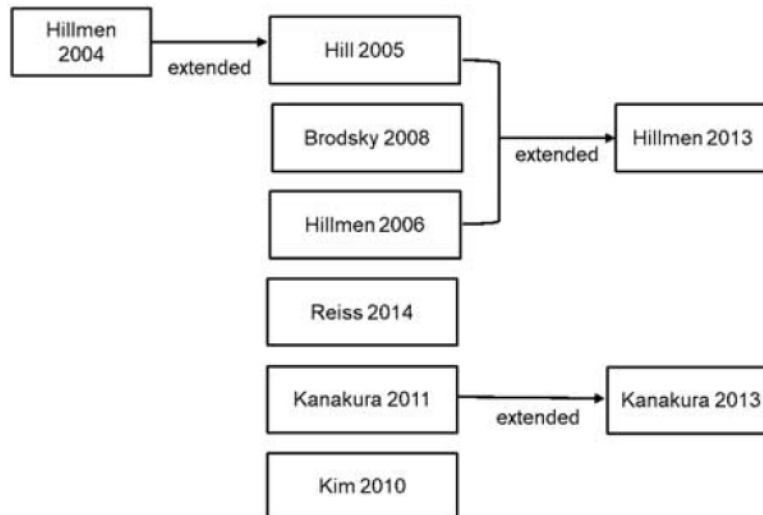


FIGURE 2. The relationship of the included studies.

Charakteristika der Population:

- **Alter der Studienteilnehmer:** One study (Quelle 19, Reiss et al 2014) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years, while others enrolled patients older than 18 years of age.
- **Arzneimittelgabe:** All the patients included in these studies received an infusion of eculizumab (600 mg) every week for 4 weeks, followed 1 week later by a 900-mg dose, and then a 900-mg dose every other week until the end of the study (the extended studies began with 900 mg every other week). One study (19) enrolled patients ranging in age from 2 to 17 years with no inclusion criteria regarding transfusions, while others enrolled patients older than 18 years of age with at least 1 transfusion in the previous 2 years. The duration of the studies varied from 12 weeks to more than 36 months.

TABLE 1. Characteristics of the Studies Included in the Meta-Analysis

References	No. Patients (Male/Female)	Age, Mean \pm SD or Median (Range) (y)	Duration of PNH, Mean \pm SD or Median (Range) (y)	No. Patients With History of Aplastic Anemia	LDH, Mean \pm SD (I/U/L)	Duration of Study
Hillmen et al ¹⁵	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 \pm 1984.7	12 wk
Hill et al ¹⁶	11 (6/5)	48 (21-67)	8.6 (1.7-37.4)	8	3100.7 \pm 1984.7	64 wk
Hillmen et al ¹¹	43 (20/23)	41 (20-85)	4.3 (0.9-29.8)	6	2199.7 \pm 1034.1	26 wk
Brodsky et al ¹⁷	97 (48/49)	41 (18-78)	4.9 (0.1-31.4)	NA	2201 \pm 1034	52 wk
Hillmen et al ¹⁸	195 (89/106)	41.3 \pm 14.37	6.8 (1-40.3)	56	2293.3 \pm 1178.3	> 36 mo
Reiss et al ¹⁹	7 (3/4)	15.01 \pm 2.28	NA	3	1020 \pm 967	12 wk
Kanakura et al ²⁰	29 (14/15)	47.0 \pm 12.39	NA	13	1845.1 \pm 621.1	12 wk
Kanakura et al ²¹	27 (13/14)	48.3 \pm 12.35	10.6 \pm 6.37	10	1827.6 \pm 638.65	> 66 wk
Kim et al ²²	6 (3/3)	39.5 (24-61)	11 (6-25)	2	1688.1 \pm 713.6	24 wk

*Study is a randomized controlled trial, the other unmarked studies are noncontrolled, prospective trails.

LDH indicates lactate dehydrogenase; NA, the result was unknown; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; SD, standard deviation.

TABLE 2. MINORS Scores of Included Studies

References	Noncomparative/ Comparative	MINORS Score
Hillmen et al ¹⁵	Noncomparative	11
Hill et al ¹⁶	Noncomparative	11
Brodsky et al ¹⁷	Noncomparative	9
Hillmen et al ¹⁸	Noncomparative	11
Reiss et al ¹⁹	Noncomparative	10
Kanakura et al ²⁰	Noncomparative	12
Kanakura et al ²¹	Noncomparative	11
Kim et al ²²	Noncomparative	8

MINORS indicates Methodological Index for Nonrandomized Studies.

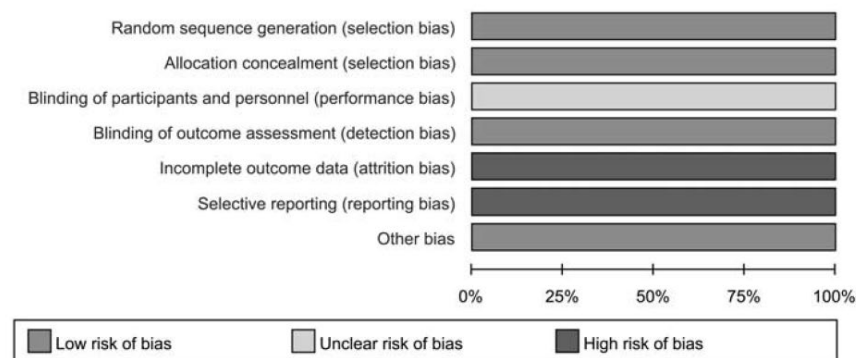


FIGURE 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included randomized controlled trials.

Studienergebnisse:

- **Efficacy Evaluation**

Three outcomes of efficacy were assessed in this metaanalysis: changes in LDH levels, Hb levels, and transfusion rates from baseline. The outcomes were stratified according to the treatment duration of the original study—12, 26 weeks, 12, 15, and >15 months to detect more details and avoid high heterogeneity.

- The primary outcome, **LDH levels**, decreased significantly in all subgroups ($P < 0.05$) and attained the largest decrease at 12 months (ES: -1930.99 IU/L; 95% CI: -2048.49 to -1813.49 IU/L; $P = 0.000$) (details are shown in Fig. 4 and Table 3).
- **Hb levels** increased significantly in all subgroups, except at 15 months ($P = 0.135$), and included 2 studies reporting a wide difference in LDH levels at baseline. Only 1 study was analyzed at 12 months (details are shown in Fig. 5 and Table 4).
- The **transfusion rates** decreased significantly in all subgroups, while only 1 study each was analyzed at 26 weeks and > 15 months (details are shown in Fig. 6 and Table 5).

- **Safety Evaluation**

- Among the 235 patients, 4 died during treatment with eculizumab. The rate of SAE was evaluated (Effect size (ES): 0.32; 95% CI: 0.18 to 0.49; $P = 0.00$)

(Fig. 7). The collected data for common TEAEs are displayed in Table 6. A high rate of infection was observed.¹⁸

Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der LDH zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

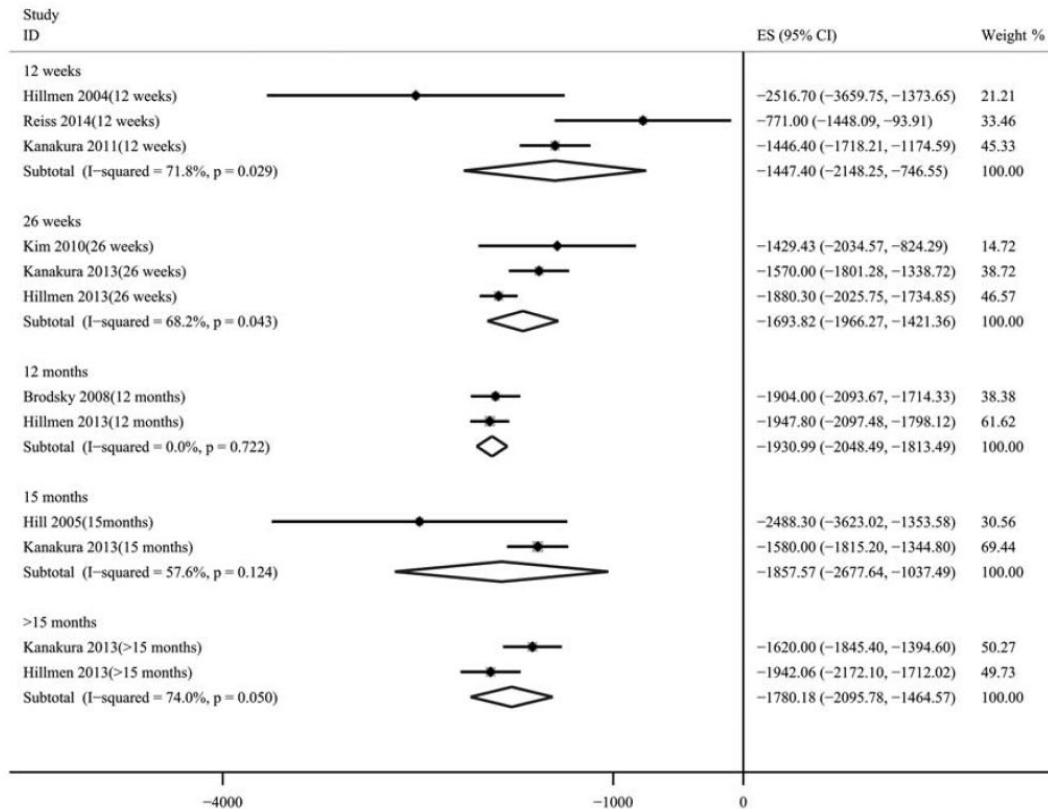


FIGURE 4. Forest plot of lactate dehydrogenase change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 3. Meta-Analysis Results of LDH Change From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (IU/L)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			P	I ² (%)	P	
12 wk	-1447.40	-2148.25, -746.55	0.000*	71.8	0.029	
26 wk	-1693.82	-1966.27, -1421.36	0.000*	68.2	0.043	
12 mo	-1930.99	-2048.49, -1813.49	0.000*	0	0.722	
15 mo	-1857.57	-2677.64, -1037.49	0.000*	57.6	0.124	
> 15 mo	-1780.18	-2095.78, -1464.57	0.000*	74.0	0.050	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; LDH, lactate dehydrogenase.
*P < 0.05.

Ergebnisdarstellungen zur Veränderung des Hb-Werts zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

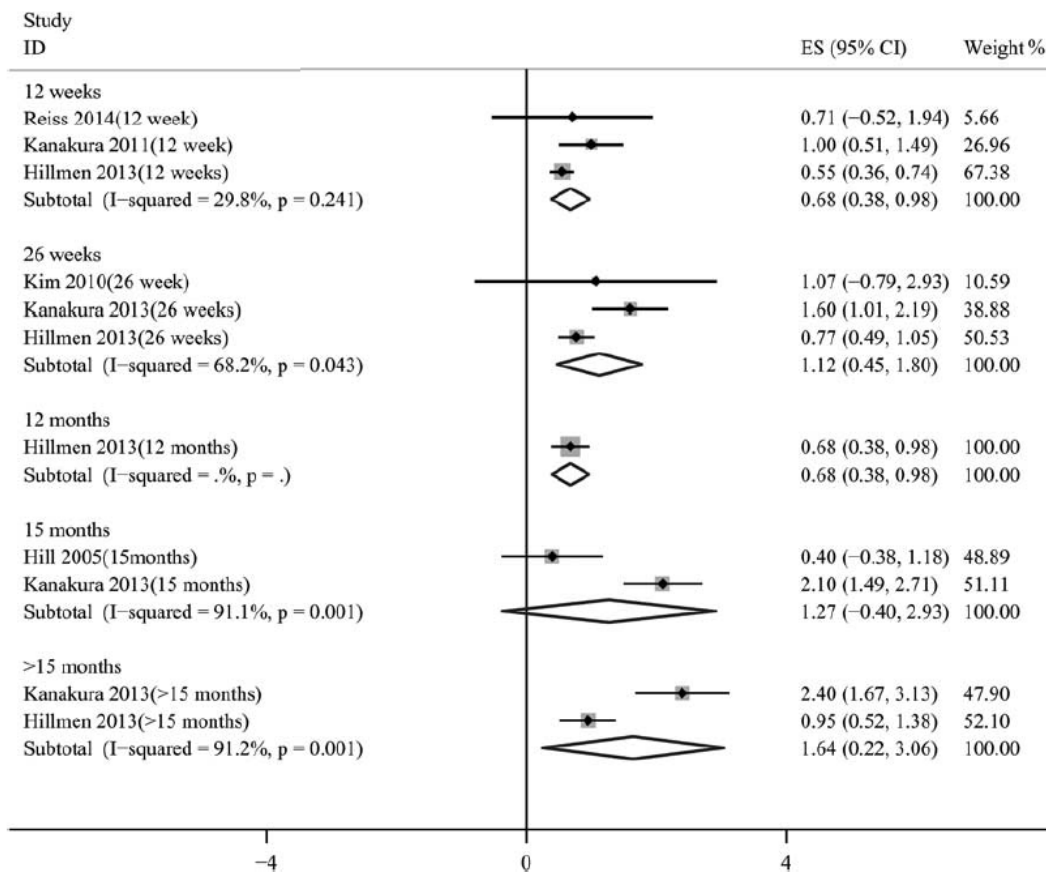


FIGURE 5. Forest plot of hemoglobin change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 4. Meta-Analysis Results of Hb Change From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (g/dL)	Significance			Heterogeneity	
		95% CI	P	I ² (%)	P	
12 wk	0.68	0.38, 0.98	0.000*	29.80	0.241	
26 wk	1.12	0.45, 1.80	0.001*	68.20	0.043	
12 mo	0.68	0.38, 0.98	0.000*	NA	NA	
15 mo	1.27	-0.4, 2.93	0.135	91.10	0.001	
> 15 mo	1.64	0.22, 3.06	0.023*	91.20	0.001	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; Hb, hemoglobin; NA, not available.

*P < 0.05.

Ergebnisdarstellungen zur Veränderung der Anzahl Transfusionen zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

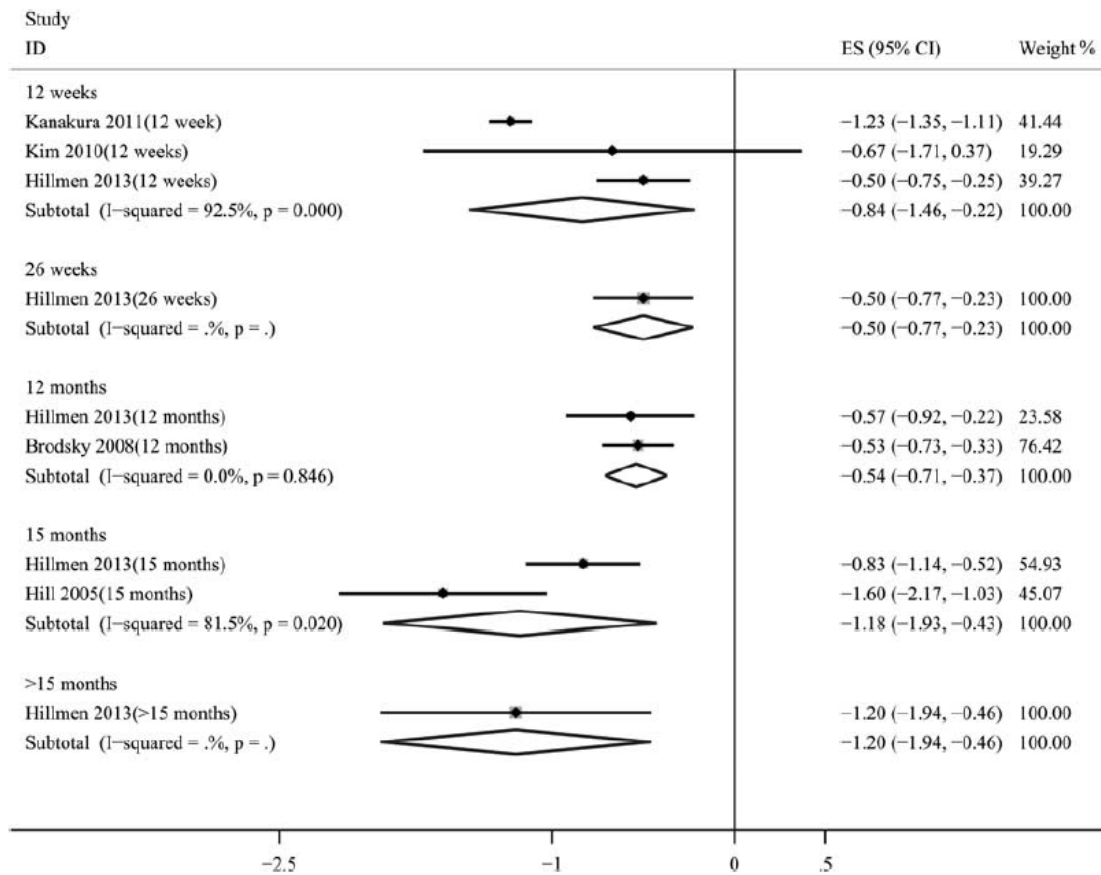


FIGURE 6. Forest plot of transfusion rates from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 5. Meta-Analysis Results of Transfusion Rate Changes From Baseline

Subgroup by Treatment Duration	ES (u/P/m)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			P	I ² (%)	P	
12 wk	-0.84	-1.46, -0.22	0.008*	92.5	0.000	
26 wk	-0.50	-0.77, -0.23	0.000*	NA	NA	
12 mo	-0.54	-0.71, -0.37	0.002*	0	0.846	
15 mo	-1.18	-1.93, -0.43	0.000*	81.5	0.020	
> 15 mo	-1.20	-1.94, -0.46	0.002*	NA	NA	

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.

*P < 0.05.

Ergebnisdarstellungen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen:

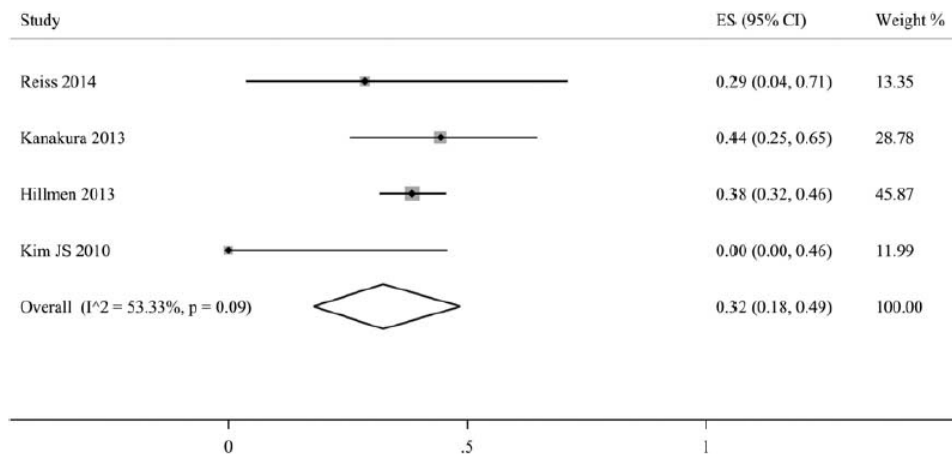


FIGURE 7. Forest plot of serious adverse events. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

Adverse Events	Included Studies (n)	ES	95% CI	P	I ² (%)
Nasopharyngitis	2 ^{18,21}	0.53	0.47, 0.60	NA	0
Headache	4 ^{18,19,21,22}	0.47	0.25, 0.69	0.01*	74.16
Upper respiratory tract infection	3 ^{18,19,21}	0.37	0.27, 0.46	0.30	17.91
Nausea	2 ^{18,19}	0.31	0.24, 0.38	NA	0
Fatigue	3 ^{18,19,22}	0.31	0.01, 0.74	0*	85.00
Diarrhea	3 ^{18,19,21}	0.24	0.10, 0.41	0.07	63.38
Cough	2 ^{18,19}	0.18	0.13, 0.25	NA	0
Pyrexia	3 ^{18,19,21}	0.16	0.07, 0.27	0.19	40.38
Abdominal pain	3 ^{18,19,22}	0.18	0.00, 0.69	0*	98.18
Pain in extremity	2 ^{18,19}	0.18	0.12, 0.24	NA	0
Contusion	3 ^{18,19,21}	0.13	0.08, 0.18	0.90	0

CI indicates confidence intervals; ES, estimated effect size; NA, not available.
* $P < 0.05$.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Conclusion

Considering the efficacy of eculizumab, it is a good choice for treating patients with PNH. This drug is effective at decreasing LDH levels and transfusion rates while increasing Hb levels. However, further studies are needed to explore the overall safety of eculizumab.

Kommentare zum Review

- Es geht aus dem SR nicht hervor, ob die untersuchten Patientinnen und Patienten vorbehandelt sind. Die untersuchte Patientenpopulation ist möglicherweise größer als die von der Indikation umfasste Population.
- Hohe Heterogenität gemessen an I^2 , Ursachen der Heterogenität nicht untersucht
- Keine Ausführungen zur Operationalisierung der Endpunkte in den berücksichtigten Studien; es ist unklar, ob Operationalisierungen hinreichend ähnlich sind
- Es wurden nur unkontrollierte Studien sowie eine Placebo-kontrollierte Studie identifiziert und eingeschlossen

3.3 Leitlinien

Es wurden keine Leitlinien identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue X of XX, Monat 20XX)
am 07.06.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Hemoglobinuria, Paroxysmal"]
2	(haemoglobinuria* OR hemoglobinuria* OR haemoglobulinuria* OR hemoglobulinuria*):ti,ab,kw
3	(PNH*):ti,ab,kw
4	(marchiafava* OR struebing OR strubing OR strübing):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jul 2018 to Jul 2023

Systematic Reviews in PubMed am 07.06.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal[mh]
2	Haemoglobinuria*[tiab] OR hemoglobinuria*[tiab] OR haemoglobulinuria*[tiab] OR hemoglobulinuria*[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR

#	Suchfrage
	medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 07.06.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Hemoglobinuria, Paroxysmal[mh]
2	Haemoglobinuria*[tiab] OR hemoglobinuria*[tiab] OR haemoglobulinuria*[tiab] OR hemoglobulinuria*[tiab]
3	PNH[tiab]
4	marchiafava*[tiab] OR struebing*[tiab] OR strubing*[tiab] OR strübing[tiab]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
7	((#6) AND ("2018/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[Mesh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 07.06.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al.** Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(6):203-210.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-152

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	
Datum der Erstellung	17. Juli 2023

Indikation
<p><u>Indikation 1</u> Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH).</p> <p><u>Indikation 2</u> Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patientinnen und Patienten ab einem Körpergewicht von ≥ 40 kg mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH):</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 3 Monate mit einem C5-Komplement-Inhibitor behandelt wurden
Fragen zur Vergleichstherapie
<p>Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?</p>
Zusammenfassung
<p><u>Indikation 1</u></p> <p>Basis der Betreuung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit PNH ist die optimale supportive Therapie. Bei einer aplastischen Anämie auf der Basis einer PNH besteht die Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation.</p> <p><u>Indikation 2</u></p> <p>Die weitere Behandlung orientiert sich an der klinischen Symptomatik:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hohe Krankheitsaktivität: Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab)

- stabiler Verlauf unter Therapie mit einem C5-Komplement-Inhibitor: langfristige Fortsetzung der Therapie

Bei unzureichendem Ansprechen oder Auftreten einer Durchbruchhämolyse ist ein Therapiewechsel indiziert.

Fragestellung

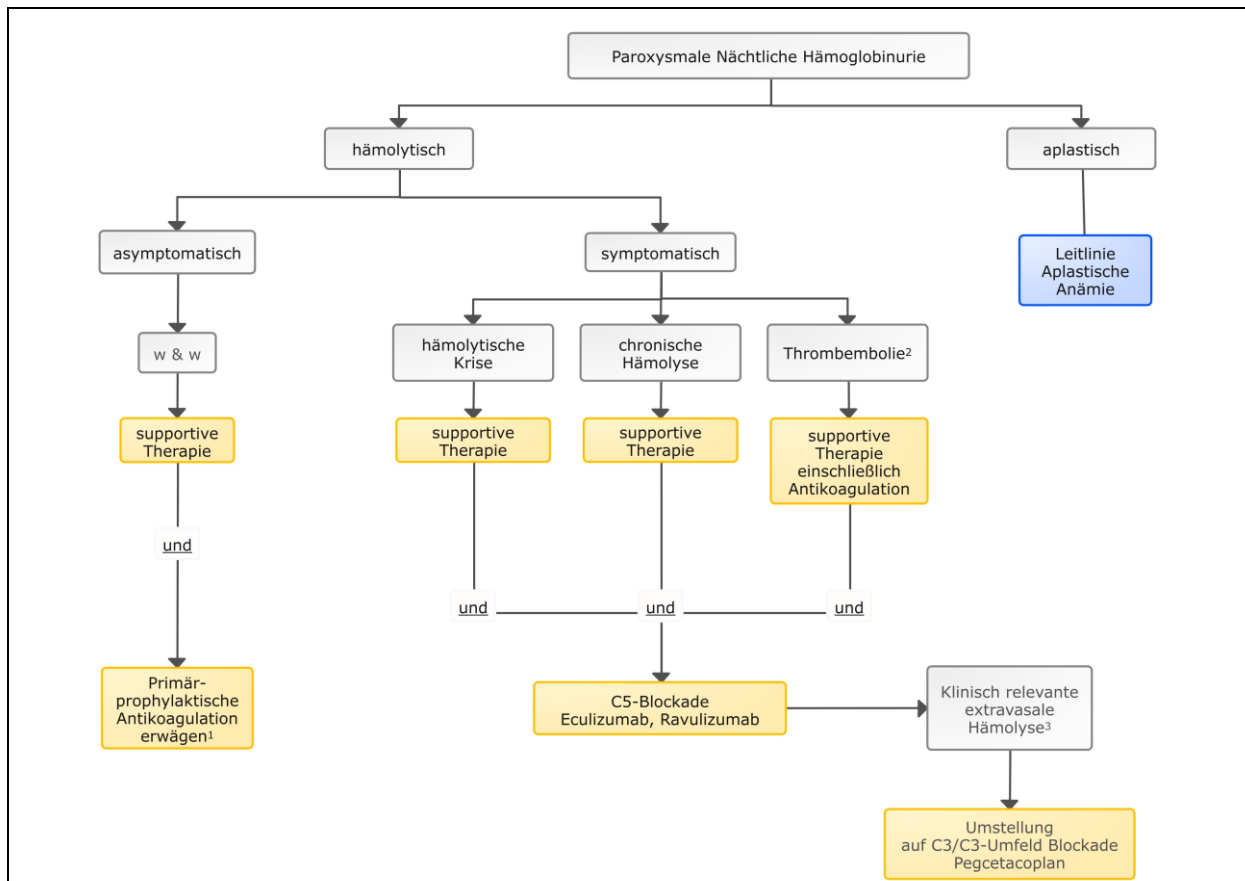
Die Fragestellung ist auf die initiale Therapie und die Erhaltungstherapie begrenzt. Die derzeit in der wissenschaftlichen Diskussion dominierende Frage des Managements von Durchbruchhämolyse ist nicht Gegenstand dieser gutachterlichen Expertise.

Stand des Wissens

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH- Pat. unter Komplementinhibition heute deutlich verbessert bzw. normalisiert. Ein Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt:

Abbildung 1: Therapie der PNH [1]



¹ Antikoagulation

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anemie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Therapie der hämolytischen PNH. Bzgl. der Behandlung der aplastischen Anemie mit PNH-Klon verweisen wir auf andere Leitlinien.

Supportive Therapie

Grundlage der Betreuung von PNH-Pat. ist die optimale supportive Therapie. Zentrale Elemente sind:

- Substitution von Erythrozytenkonzentraten (gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind nicht notwendig oder sinnvoll)
- Gabe von Folsäure (1-5 mg/Tag p.o.) und ggf. auch Vitamin B₁₂ (bei einem Mangel) aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark
- Orale Substitution von Eisen bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung)
- Frühzeitige und konsequente Therapie von Infektionen

- Ausreichende Hydratation im Rahmen von krisenhaften Hämolysen.
- Längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose
- Eine primäre prophylaktische Antikoagulation sollte bei Pat. erwogen werden, bei denen eine Therapie mit Komplement-blockierender Therapie nicht durchgeführt wird.

Kurative Therapie

Der einzige potentiell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Die Indikation für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie, wenn aufgrund der aplastischen Anämie alleine bereits eine Transplantationsindikation besteht.

Medikamentöse Therapie

Der alleinige Nachweis eines PNH-Klons ergibt noch keine Indikation zur Einleitung einer Therapie. Relevant für eine Komplementinhibition ist die klinisch relevante Hämolyse, die sich typischerweise bei ausgedehnteren PNH-Klongrößen findet [2]. Dabei ist zu betonen, dass eine relevante Hämolyse nicht an einem fixen Parameter festzumachen ist, sondern das gesamte Bild aus klinischen und Laborparametern berücksichtigt werden sollte.

Standard ist die zielgerichtete Therapiestrategie mit Inhibition des terminalen Komplementsystems. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 [3-5]. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab [6, 7].

Im Rahmen der Therapie mit Eculizumab erfolgt die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 30 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung.

Die Therapie mit Ravulizumab erfolgt neu mit einer gewichtsabhängigen Dosierung: Zunächst wird eine Aufsättigung mit 2700 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 2400 mg; ≥ 100 kg KG = 3000 mg) und nach 2 Wochen eine Erhaltungstherapie mit 3300 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 3000 mg; ≥ 100 kg KG = 3600 mg) durchgeführt, die dann alle 8 Wochen wiederholt werden muss. Die Rate und Dauer der Infusion wird entsprechend Fachinformation je nach Antikörpermenge angepasst.

Die Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab wird langfristig durchgeführt. Kritisch ist die Überwachung des Therapieerfolgs und die regelmäßige Verlaufskontrolle mit dem besonderen Augenmerk auf eine klinisch und laborchemisch relevante, persistierende Hämolyse und das Auftreten von Durchbruchhämolysen [8].

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese orientieren sich an der klinischen Symptomatik und laborchemisch vor allem an den Hämolyse-Parametern. Diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Babushok DV: When does a PNH clone have clinical significance? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2021; 143-152, 2021. [DOI:10.1182/hematology.2021000245](https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245)
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 355:1233-1243, 2006. [DOI:10.1056/NEJMoa061648](https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648)
4. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al.: Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 111:1840-1847, 2008. [DOI:10.1182/blood-2007-06-094136](https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136)
5. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al.: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood 117:6786-6792, 2011. [PMID:21460245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21460245/)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee Lee L, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 133:530-539, 2019. [DOI:10.1182/blood-2018-09-876136](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136)
8. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U: Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. Int J Hematol 93:704-14, 2011. [DOI:10.1007/s12185-011-0867-y](https://doi.org/10.1007/s12185-011-0867-y)