

**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: 2021-B-261-z Ravulizumab

Stand: Oktober 2021

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

Ravulizumab

[Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH); pädiatrische Patienten]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>nicht angezeigt</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<i>keine</i>
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr 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 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden.
Eculizumab L04AA25 Soliris	<p>Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxysmaler Nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) <p>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</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-261-z Ravulizumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 27. August 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews	5
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	14
Referenzen	16

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
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	paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.08.2021 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 57 Quellen. 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 Quellen 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 Quelle eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenz.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 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), restliche Studien unkontrolliert
- Relationships between the primary studies and their extension studies are shown in Figure 2.
- N=235 patients

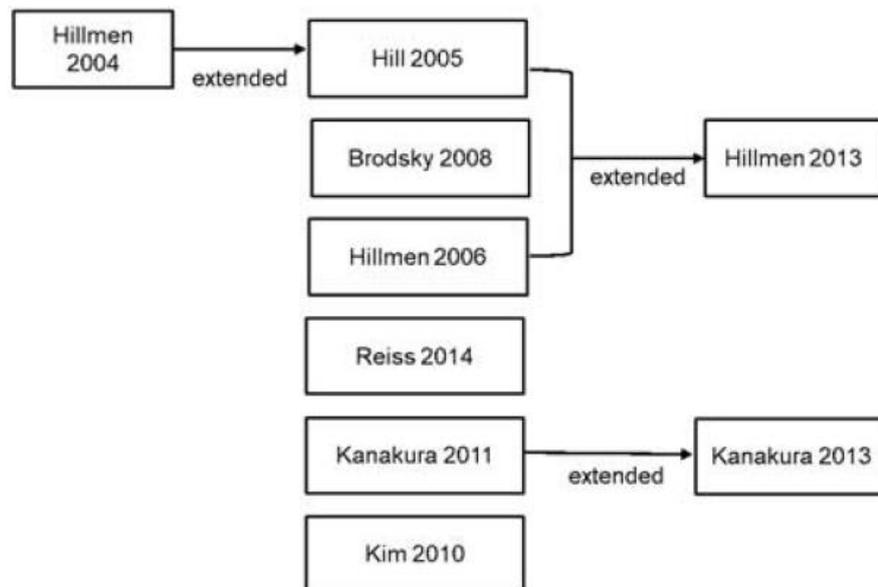


FIGURE 2. The relationship of the included studies.

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

Qualität der Studien:

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.

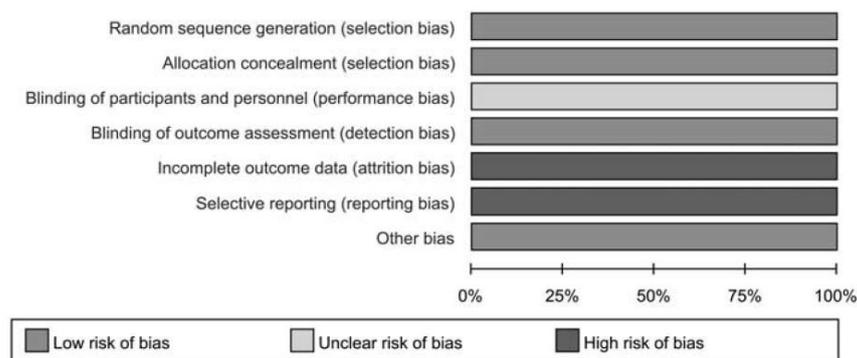


FIGURE 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included randomized controlled trials.

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:

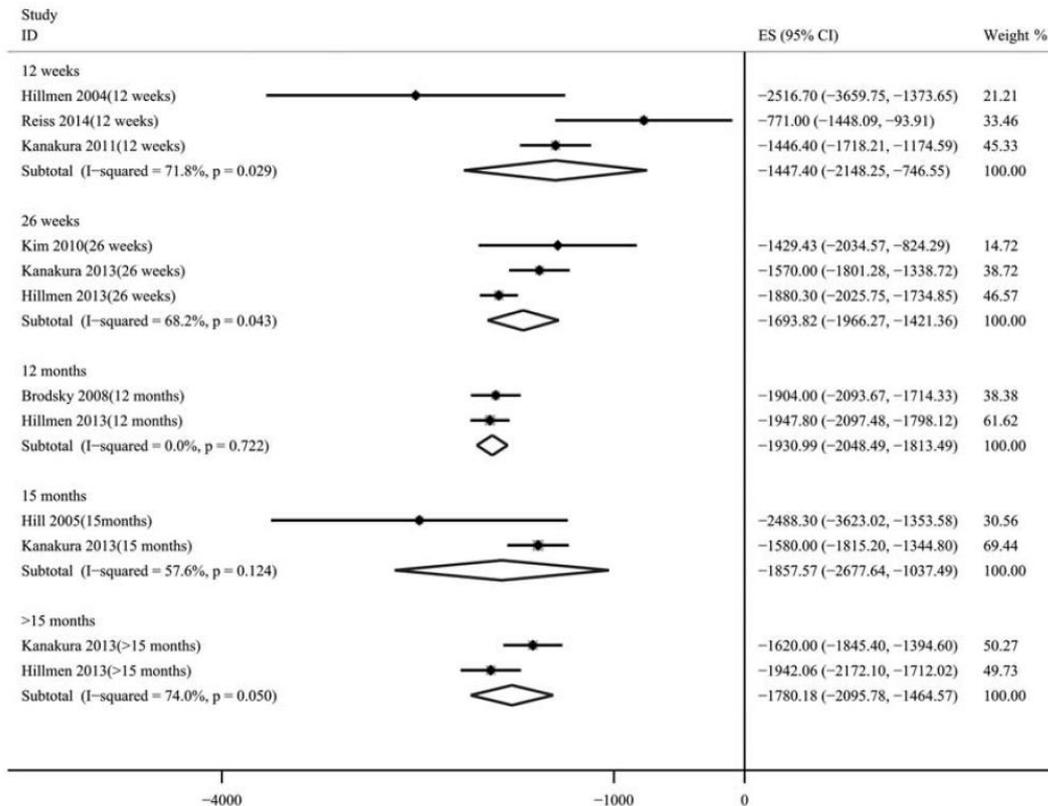


FIGURE 4. Forest plot of lactate dehydrogenase change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

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

Subgroup by Treatment	ES (I/U/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:

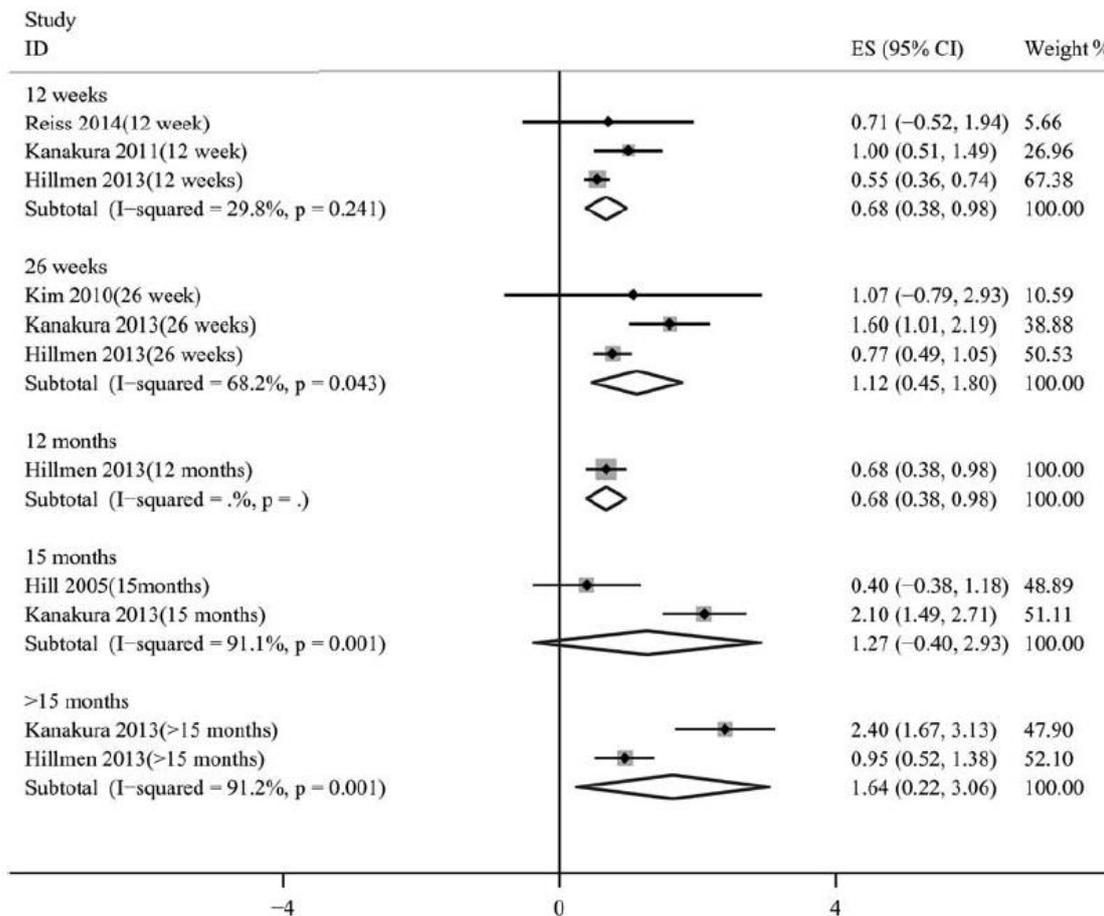


FIGURE 5. Forest plot of hemoglobin change from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

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

Subgroup by Treatment	ES (g/dL)	95% CI	Significance		Heterogeneity	
			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:

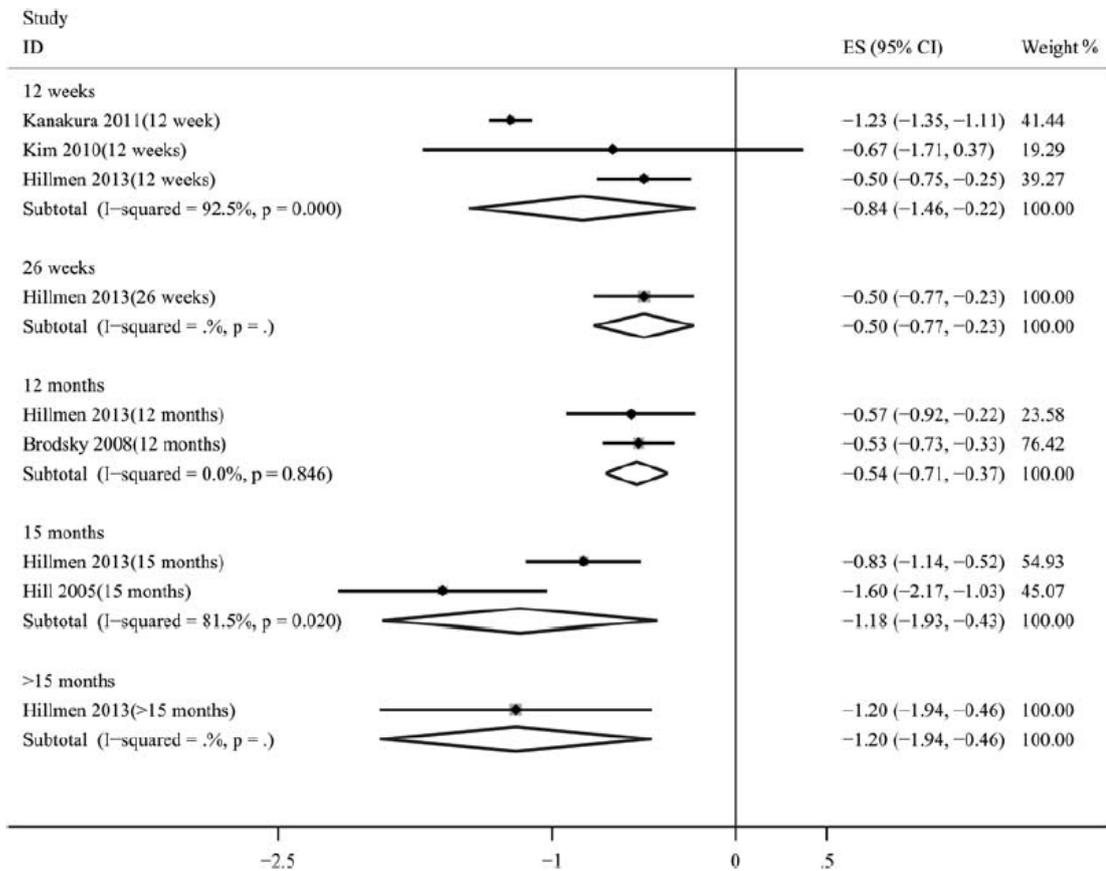


FIGURE 6. Forest plot of transfusion rates from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

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:

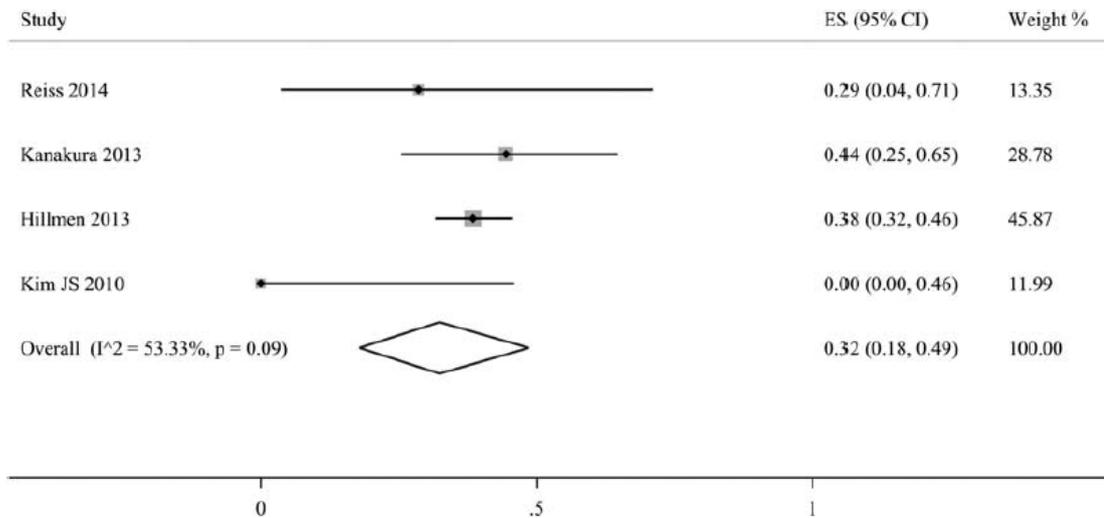


FIGURE 7. Forest plot of serious adverse events. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

TABLE 6. Meta-Analysis Results of Adverse Events

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

Children

The study included 7 children using eculizumab (19) and showed that all the participants achieved complete and sustained inhibition of hemolysis with a reduction in LDH to normal levels at 12 weeks. No definitive study drug-related adverse events were observed. Because PNH is a rare disease, particularly in children, studies are scarce, and the sample size is limited.

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

- Eine Studie war Placebo-kontrolliert, die anderen unkontrolliert.
- SR fasst Ergebnisse für Kinder und Erwachsene zusammen, nur eine Primärstudie mit pädiatrischen Patienten
- Ähnlichkeit der Studien zur Durchführung einer Meta-Analyse nicht beschrieben; es ist fraglich, ob die Studien hinsichtlich der Patientenpopulation hinreichende ähnlich sind, um eine Meta-Analyse durchzuführen
- 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

3.4 Leitlinien

Es wurden keine Leitlinien identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2021)
am 10.08.2021

#	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 Aug 2016 to Aug 2021, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 09.08.2021

#	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 (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR

#	Suchfrage
	treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 09.08.2021

#	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 recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2016/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

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.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2021-B-261-z

Kontaktdaten

Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Die Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine erworbene hämatologische Erkrankung, die bei Kindern und Jugendlichen äußerst selten ist. Im Kindesalter tritt eine PNH in den meisten Fällen als Komplikation eines hypoplastischen Myelodysplastischen Syndroms oder einer Aplastischen Anämie auf, ebenfalls sehr seltene und schwerwiegende Knochenmarkerkrankungen im Kindesalter, auf. Der klinische Verlauf ist variabel und ist gekennzeichnet durch Hämolyse, nächtliche Hämoglobinurie, thrombotische Ereignisse, schwere Infektionen und Knochenmarkversagen(1).

Die Evidenz zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit PNH ist aufgrund (i) der Seltenheit (ii) der Variabilität des klinischen Verlaufs und (iii) des Auftretens der Erkrankung im Zusammenhang mit einer Knochenmarkerkrankung mit potentieller Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation sehr gering.

Generell orientiert sich die Therapie bei Kindern und Jugendlichen daher an den publizierten Behandlungsstandards der PNH im Erwachsenenalter (Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, 2019(2)). Es gibt keine gültige von einer Fachgesellschaft konsentierete Leitlinie zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PNH. Die Therapie einer sekundären PNH bei Vorliegen einer schweren aplastischen Anämie oder eines myelodysplastischen Syndroms erfolgt gemäß den Therapieempfehlungen der GPOH Studie zur Schwere Aplastischen Anämie/ Myelodysplastischen Syndrom und wird im Einzelfall von der jeweiligen Studienleitung beraten. Werden die Kriterien zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT) erfüllt, wird durch eine SZT auch die PNH mit kurativem Ansatz behandelt. Das Vorliegen der PNH wird als erkrankungschwerend im Hinblick auf die Indikation zur Stammzelltransplantation gewertet.

Sind die Kriterien zur allogenen Stammzelltransplantation nicht erfüllt oder liegt eine primäre PNH vor, erfolgt die Therapie symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patienten oder Patienten mit geringer Krankheitsaktivität wird aktuell primär abwartendes Verhalten empfohlen. Es besteht kein Standard, ob oder nach welchen Kriterien eine prophylaktische Antikoagulation erfolgen sollte. Bei symptomatischen Patienten, definiert als Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder einem thrombembolischen Ereignis,

Kontaktdaten Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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
besteht die Indikation zur Therapie. In der Regel erfolgt eine medikamentöse Therapie mit einem Inhibitor der terminalen Komplement-Kaskade. Für pädiatrische Patienten sind Eculizumab und Ravulizumab für die Behandlung der PNH zugelassen. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten unter Komplementinhibition heute deutlich verlängert. Bei anzunehmender chronischer Erkrankung erfolgt die medikamentöse Therapie fortlaufend <i>Besondere Behandlungskonstellationen:</i> <u>Bei pädiatrischen Patienten mit thrombembolischen Ereignissen</u> besteht die Indikation zur therapeutischen Antikoagulation. Aufgrund des hohen Risikos von Rezidivthrombosen trotz einer therapeutischen Antikoagulation wird auch in diesen Fällen eine Komplementinhibition empfohlen. <u>Bei pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr</u> erfolgt die Therapie mit Ravulizumab oder Eculizumab. Die Medikamente unterscheiden sich in Bezug auf ihre Halbwertszeiten und damit in Bezug auf die Therapieintervalle der intravenösen Verabreichung. Bei einem Gewicht von 10-20 kg Körpergewicht wird Eculizumab 2 wöchentlich, Ravulizumab 4 wöchentlich intravenös appliziert. Ab einem Körpergewicht von 20 kg wird Ravulizumab 8 wöchentlich verabreicht. Aufgrund der zu erwartenden langfristigen Therapie stellen die längeren Therapieintervalle insbesondere für ältere Kinder und Jugendliche und deren Angehörige in der Regel eine signifikante Entlastung und damit Verbesserung der Lebensqualität dar. Dazu kommt, dass die Dosierung bei Ravulizumab gewichtsabhängig erfolgt, was pharmakologisch insbesondere bei der Behandlung von Kindern sinnvoll ist. Durchbruchhämolysen wurden bei der Behandlung mit Ravulizumab in klinischen Studien mit erwachsenen Patienten seltener als bei Behandlung mit Eculizumab beobachtet, so dass in dieser Patientengruppe die Therapie bevorzugt mit Ravulizumab erfolgt(2-6). <u>Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten mit einem Körpergewicht <10 kg Körpergewicht</u> gibt es ausschließlich für Eculizumab publizierte Dosierungsempfehlungen; daher erfolgt in dieser Patientengruppe eine Therapie mit Eculizumab, die intravenöse Therapie erfolgt hier 3 wöchentlich(7, 8). <u>Bei Patienten mit Hämolyse zusammen mit einem oder mehreren klinischen Symptomen als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität</u> besteht die Indikation zur Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab. Bezüglich der Therapieentscheidung Ravulizumab/ Eculizumab gelten die bereits aufgeführten Kriterien. Insbesondere bei Durchbruchhämolysen bei hoher Krankheitsaktivität kann eine Therapie mit Ravulizumab vorteilhaft sein.

Kontaktdaten Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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
<u>Bei Patienten, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden</u> , kann die Therapie mit Eculizumab fortgeführt werden oder, bei einem Gewicht >10kg Körpergewicht, auf Ravulizumab umgestellt werden. Bezüglich der Vorteile einer Umstellung bei Dauertherapie siehe unter Behandlung Patienten >10kg Körpergewicht. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und dadurch, dass kein pädiatrischer Behandlungsstandard von einer Fachgesellschaft konsentiert und publiziert wurde, erfolgen Therapieentscheidungen individuell, nach individueller Beratung durch Experten, internistischen Hämatologen und aufgrund publizierter Empfehlungen für erwachsene Patienten (siehe beigefügt Literatur). Die Therapie erfolgt dann gemäß der Fachinformationen zu Eculizumab (Soliris®) oder Ravulizumab (Ultomiris®)(7, 8).
Literatur 1. Urbano-Ispizua A, Muus P, Schrezenmeier H, Almeida AM, Wilson A, Ware RE. Different clinical characteristics of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adult patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):e76-e79. Epub 2016/11/26. doi:10.3324/haematol.2016.151852. Cited in: Pubmed; PMID 27884975. 2. . https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/indexhtml . 3. Brodsky RA, Peffault de Latour R, Rottinghaus ST, Roth A, Risitano AM, Weitz IC, Hillmen P, Maciejewski JP, Szer J, Lee JW, Kulasekararaj AG, Volles L, Damokosh AI, Ortiz S, Shafner L, Liu P, Hill A, Schrezenmeier H. Characterization of breakthrough hemolysis events observed in the phase 3 randomized studies of ravulizumab versus eculizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica. 2021 Jan 1;106(1):230-237. Epub 2020/01/18. doi:10.3324/haematol.2019.236877. Cited in: Pubmed; PMID 31949012. 4. Kulasekararaj AG, Hill A, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez Fernandez FA, Gaya A, Ojeda Gutierrez E, Piatek CI, Mitchell L, Usuki K, Bosi A, Brodsky RA, Ogawa M, Yu J, Ortiz S, Roth A, Lee JW, Peffault de Latour R. One-year outcomes from a phase 3 randomized trial of ravulizumab in adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria who received prior eculizumab. Eur J Haematol. 2021 Mar;106(3):389-397. Epub 2020/12/11. doi:10.1111/ejh.13564. Cited in: Pubmed; PMID 33301613. 5. Lee SE, Lee JW. Safety of current treatments for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Expert Opin Drug Saf. 2021 Feb;20(2):171-179. Epub 2020/12/01. doi:10.1080/14740338.2021.1857723. Cited in: Pubmed; PMID 33249943.

Kontaktdaten Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
Indikation gemäß Beratungsantrag Behandlung pädiatrischer Patienten mit einem Körpergewicht von 10 kg oder mehr mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (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
6. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A, Langemeijer SMC, Yount S, Gonzalez-Fernandez FA, Ojeda Gutierrez E, Martens C, Sparling A, Webster KA, Cella D, Tomazos I, Ogawa M, Piatek CI, Wells R, Sicre de Fontbrune F, Roth A, Mitchell L, Hill A, Kaiser K. Patient preferences and quality of life implications of ravulizumab (every 8 weeks) and eculizumab (every 2 weeks) for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. PLoS One. 2020;15(9):e0237497. Epub 2020/09/05. doi:10.1371/journal.pone.0237497. Cited in: Pubmed; PMID 32886668. 7. Fachinformation Soliris. Stand Mai 2020. 8. Fachinformation Ultomiris, Stand September 2021