



**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: 2025-B-246 Iptacopan

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

Iptacopan [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:

- Crovalimab: Beschluss vom 6. März 2025
- Danicopan: Beschluss vom 22. November 2024
- Iptacopan: Beschluss vom 19. Dezember 2024
- Pegcetacoplan: Beschlüsse vom 15. September 2022 und 22. November 2024
- 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:	
Iptacopan L04AJ08 Fabhalta	<p><u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u></p> <p>„<u>Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie</u></p> <p>FABHALTA wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.</p>
Komplement-Inhibitoren	
<i>Primär terminale Inhibitoren (Anti-C5)</i>	
Crovalimab L04AJ07 Piasky	<p>Piasky 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):</p> <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.
Eculizumab L04AJ01 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>
Ravulizumab L04AJ02 Ultomiris	<p>Ultomiris wird angewendet zur Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab einem Körpergewicht von 10 kg mit 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.
<i>Primär proximale Inhibitoren (Anti-C3)</i>	
Pegcetacoplan L04AJ03	<p>Aspaveli wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie haben.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Aspaveli	
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

**Vorgang: 2025-B-246 (Beratung nach § 35a SGB V)
Iptacopan**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 2. Oktober 2025

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	19
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	20
Referenzen	22

Abkürzungsverzeichnis

AE	Adverse Event (unerwünschtes Ereignis)
ARC	Absolute Reticulocyte Count (Absolute Retikulozytenzahl)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BTH	Breakthrough Hemolysis (Durchbruchhämolyse)
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
Dani	Danicopan
ECRI	Emergency Care Research Institute
Ecu	Eculizumab
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Hb/Hgb	Hämoglobin
HR	Hazard Ratio
Ipta	Iptacopan
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LoE	Level of Evidence
MINORS	Methodological Index for Non-Randomized Studies
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRI	nicht-randomisierte Studie
OR	Odds Ratio
Peg	Pegcetacoplan
PNH	paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie
Ravu	Ravulizumab
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RoB2	Risk of Bias 2 Tool
ROBINS-I	Risk of Bias In Non-randomized Studies of Interventions
RR	Relatives Risiko
SAE	Serious Adverse Event (schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung Erwachsener mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH), die eine hämolytische Anämie aufweisen.

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 paroxysmaler nächtlicher 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.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 09.09.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 72 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, wurden insgesamt 6 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine Cochrane Reviews im Anwendungsgebiet identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Lee J et al., 2023 [1].

Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This systematic review aims to provide comprehensive evidence of the efficacy of complement inhibitors in relation to treatment duration.

Methodik

Population:

- Patient/innen mit PNH

Intervention:

- Eculizumab, Ravulizumab, Pegcetacoplan

Komparator:

- s.o.

Endpunkte:

- LDH, Hb, Transfusionen, Funktion (FACIT-F)

Recherche/Suchzeitraum:

- Mai 2022, Update März 2023, Medline, EMBASE, Cochrane Library

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: RoB-2
- NRIs: MINORS

Ergebnisse

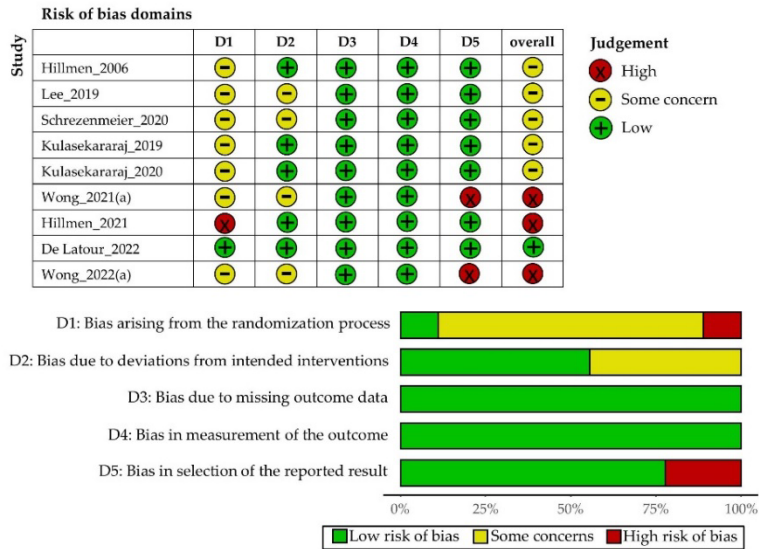
Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs, davon 2 bei vorbehandelten Patient/innen, N=661
- 11 NRI (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population/Studien:

- 3 RCTs mit therapienaiven, 2 mit vorbehandelten Patient/innen
- Alle RCTs an Erwachsenen durchgeführt, Studiendauer 16-26 Wochen

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Table 2. Summary of efficacy outcomes from RCTs.

Study title	Treatment	Endpoint	LDH concentration*	Hb concentration	Transfusion avoidance	FACIT-F score
TRIUMPH (Naive)	Eculizumab	26 weeks	Baseline: 2199.7 ± 157.7 U/L [§] Endpoint: 327.3 ± 67.6 U/L [§]	Baseline: 10.0 ± 0.2 g/dL [§] Endpoint: 10.1 ± 0.2 g/dL [§]	22/43 (52.1%)	Baseline: 36.7 ± 10.5 CFB: 6.4 ± 1.2 [‡]
	Placebo		Baseline: 2258.0 ± 154.8 U/L [§] Endpoint: 2418.9 ± 140.3 U/L [§]	Baseline: 9.7 ± 0.2 g/dL [§] Endpoint: 8.9 ± 0.2 g/dL [§]	0/44 (0.0%)	Baseline: 34.3 ± 12.0 CFB: -4.0 ± 1.7 [‡]
	Difference		$p < 0.001$ Superior	$p < 0.001$ Superior	$p < 0.0001$ Superior	$p < 0.0001$ Superior
STUDY-301 (Naive)	Ravulizumab	26 weeks	Baseline: 1633.5 ± 778.8 U/L %CFB: -76.84% [-79.96, -73.73]	Hemoglobin stabilization rate: 68.0% [59.82, 76.18]	92/125 (73.6%)	CFB: 7.07 [‡]
	Eculizumab		Baseline: 1578.3 ± 727.1 U/L %CFB: -76.02% [-79.20, -72.83]	Hemoglobin stabilization rate: 64.5% [55.93, 72.99]	80/121 (66.1%)	CFB: 6.40 [‡]
	Difference		-0.83% [-5.21, 3.56] Non-inferior	2.9% [-8.80, 14.64] Non-inferior	6.8% [-4.66, 18.14] Non-inferior	0.67 points [-1.21, 2.55] Non-inferior
STUDY-302 (Treated)	Ravulizumab	26 weeks	Baseline: 228 ± 48.7 U/L %CFB: -0.82% [-7.80, 6.10]	Hemoglobin stabilization rate: 76.3% [67.0, 84.8]	85/97 (87.6%)	Baseline: 43 CFB: 2.01 ± 0.697 [‡]
	Eculizumab		Baseline: 235.2 ± 49.7 U/L %CFB: 8.40% [1.50, 15.30]	Hemoglobin stabilization rate: 75.5% [67.0, 84.0]	81/98 (82.7%)	Baseline: 41 CFB: 0.54 ± 0.704 [‡]
	Difference		-9.2% [-18.84, 0.42] Non-inferior	1.4% [-10.4, 13.3] Non-inferior	5.5% [-4.27, 15.68] Non-inferior	1.47 points [-0.21, 3.15] Non-inferior
PRINCE (Naive)	Pegcetacoplan	26 weeks	CFB: -1870.5 ± 101.0 U/L [‡] Endpoint: 204.6 ± 90.0 U/L	CFB: 2.9 ± 0.4 g/dL [‡] Endpoint: 12.8 ± 2.1 g/dL	32/35 (91.4%)	CFB: 7.78 ± 1.210 [‡] Endpoint: 45.3 ± 7.3
	SOC		CFB: -400.1 ± 313.0 U/L [‡] Endpoint: 1535.0 ± 751.6 U/L	CFB: 0.3 ± 0.8 g/dL [‡] Endpoint: 9.8 ± 2.4 g/dL	1/18 (5.6%)	CFB: 3.26 ± 2.113 [‡] Endpoint: 39.6 ± 10.3
	Difference		$p < 0.0001$ Superior	$p = 0.0019$ Superior	$p < 0.0001$ Superior	$p = 0.061$ Not significant
PEGASUS (Treated)	Pegcetacoplan	16 weeks	Baseline: 257.5 ± 97.6 U/L CFB: -15 ± 42.7 U/L	Baseline: 8.69 ± 1.08 g/dL CFB: 2.4 ± 0.4 g/dL [§]	35/41 (85.4%)	Baseline: 32.2 ± 11.4 CFB: 9.2 ± 1.6 [‡]
	Eculizumab		Baseline: 308.6 ± 284.8 U/L CFB: -10 ± 71.0 U/L	Baseline: 8.68 ± 0.89 g/dL CFB: -1.5 ± 0.7 g/dL [§]	6/39 (15.4%)	Baseline: 31.6 ± 12.5 CFB: -2.7 ± 2.8 [‡]
	Difference		-5.0 U/L [-181.3, 172.0] Non-inferiority not proven	$p < 0.0001$ Superior	$p < 0.001$ Superior	11.9 points [5.49, 18.25] Non-inferiority not tested

CFB, change from baseline; FACIT, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; Hb, hemoglobin; LDH, lactate dehydrogenase; RCT, randomized controlled trial; SOC, standard of care; TA, transfusion avoidance.
*Of note, the upper limit of the normal range for LDH is generally under 250 U/L in adults, although the reference values exhibit slight variability among different laboratory settings. In the TRIUMPH, STUDY-301, STUDY-302, and PEGASUS trials, the upper limits of the normal LDH range were referenced as 223, 246, 246, and 226 U/L, respectively. Continuous outcomes are presented as mean and standard deviation unless otherwise specified; [§]standard error, [‡]least-square mean.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study demonstrated that the use of complement inhibitors can lead to positive treatment outcomes in PNH, including improvements in LDH and Hb levels, transfusion dependence, and FACIT-F scores within and beyond 26 weeks of treatment. However, the lack of head-to-head trials comparing the efficacy of different complement inhibitors makes it difficult to confirm their effectiveness.

Kommentare zum Review

Es wurden nur die Ergebnisse der RCTs dargestellt.

Zhou S et al., 2021 [6].

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

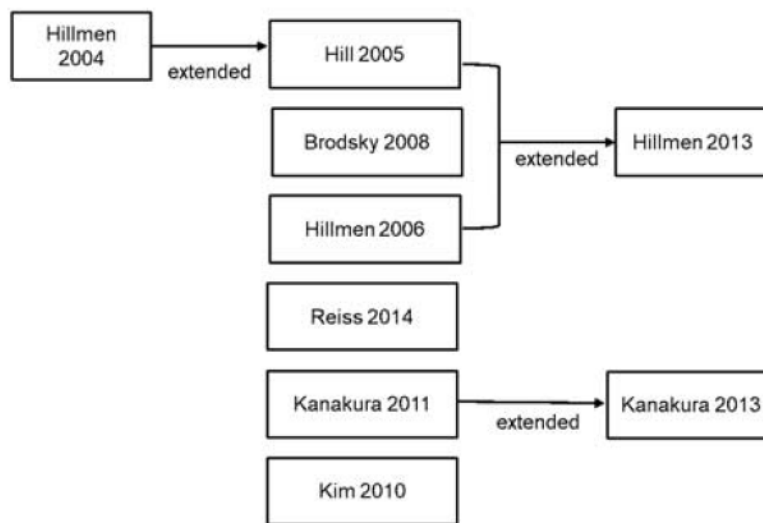


FIGURE 2. The relationship of the included studies.

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 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.

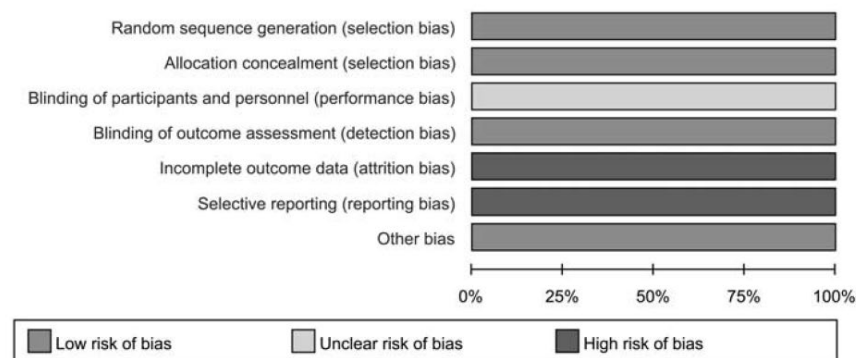


FIGURE 3. Risk of bias graph: review authors' judgements about each risk of bias item presented as percentages across all included randomized controlled trials.

Studienergebnisse (hier nur Anzahl Transfusionen dargestellt, Laborwerte nicht patientenrelevant):

- **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 **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 Anzahl Transfusionen zw. Baseline und angegebenem Messzeitpunkt:

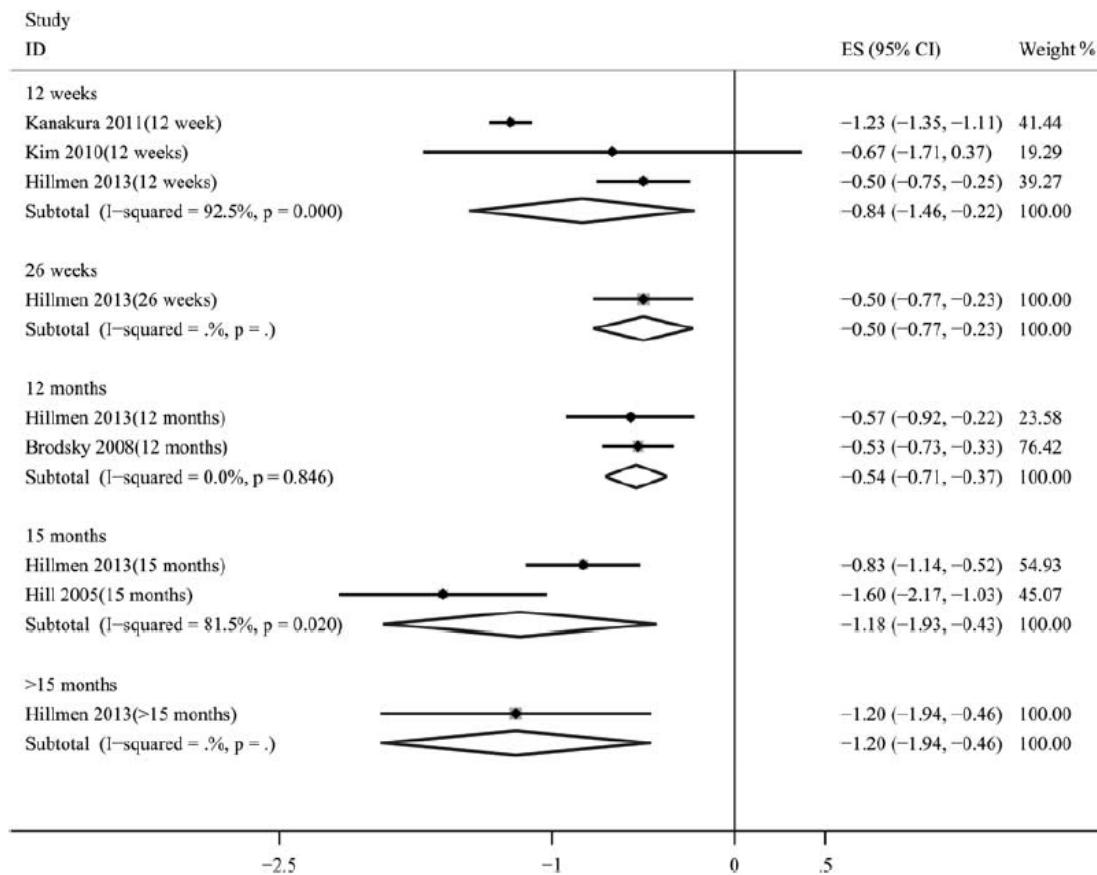


FIGURE 6. Forest plot of transfusion rates from baseline. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

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

Subgroup by Treatment Duration	ES (uPl/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:

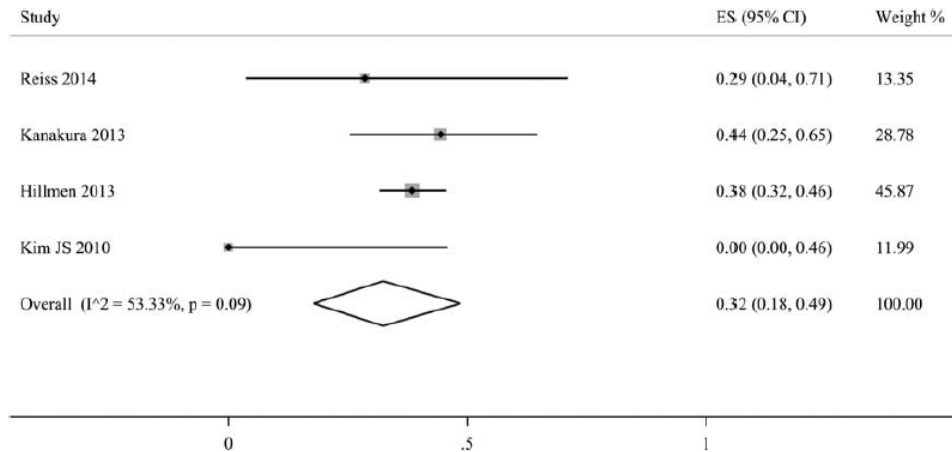


FIGURE 7. Forest plot of serious adverse events. CI indicates confidence interval; ES, estimated effect size.

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

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 Differenzierung nach Studiendesign
- 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

Syed S et al., 2023 [5].

Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review about current treatment options and future direction

Fragestellung

The aim of this study was to conduct a systematic review on the available treatment modalities for the management of eculizumab refractory PNH

Methodik

Population:

- Pat. mit eculizumab refractory PNH

Intervention:

- Keine Angaben

Komparator:

- Keine Angaben

Endpunkte:

- Change in lactate dehydrogenase (LDH) levels, breakthrough hemolysis (BTH) rate, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F) score, transfusion avoidance rate, stabilized hemoglobin rate, bilirubin levels, total reticulocyte counts, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- April 2022, PubMed, Scopus

Qualitätsbewertung der Studien:

- Methodological Index for Non-Randomized Studies (MINORS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4, davon 1 RCT zu Pegcetacoplan (N=80) und 3 Dosis-Findungs- bzw. proof-of-concept-Studien (hier nicht dargestellt)

Charakteristika der Population/Studien:

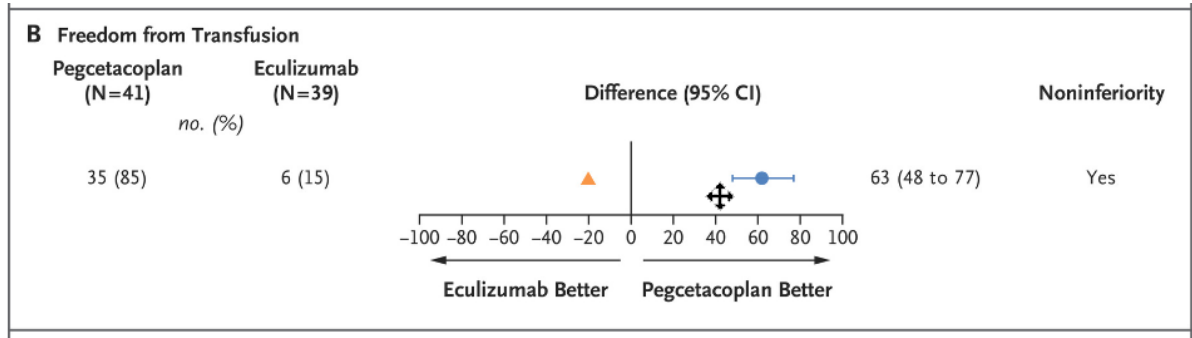
- erwachsene Pat., 61% Frauen, alle Pat. mit Eculizumab behandelt, Hb-Wert <10.5 zu Baseline

Qualität der Studien:

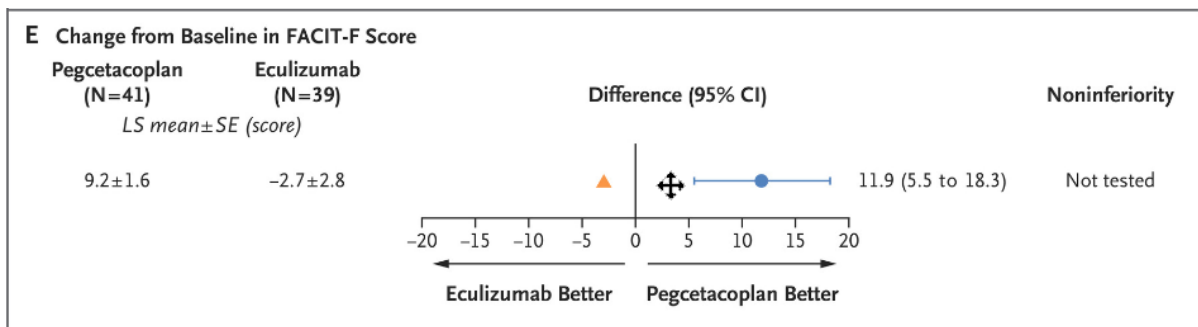
- 1*low, 2*intermediate, 1*high risk of bias
 - RCT als low bias eingestuft

Studienergebnisse:

- Transfusionsfreiheit (nach 16 Wochen)



- FACIT-F-Score (nach 16 Wochen)
 - adjusted mean difference of 11.9 points (95% CI, 5.49 to 18.25)



- Sicherheit:
 - most common adverse events in the pegcetacoplan and eculizumab groups were
 - injection-site reactions (37% vs. 3%),
 - diarrhea (22% vs. 3%),
 - breakthrough hemolysis (10% vs. 23%),
 - headache (7% vs. 23%),
 - fatigue (5% vs. 15%).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, based on the findings of our systematic review, we recommend an individualized treatment plan based on the mechanism of eculizumab refractoriness and the mechanism of PNH breakthrough. However, our findings are limited due to fact that a limited number of studies are published on this topic.

Kommentare zum Review

Siehe auch den SR von Shah S et al., 2022 [3].

Muvaffak E et al., 2024 [2].

Safety and efficacy of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

This review aims to fill this knowledge gap by evaluating the safety and efficacy of Danicopan, which could ultimately guide the development of more effective treatment protocols and improve patient outcomes.

Methodik

Population:

- patients diagnosed with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

Intervention:

- Danicopan als add on zu Ravulizumab oder Eculizumab

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Nicht prädefiniert

Recherche/Suchzeitraum:

- Epistemonikos, Web of Science, Medline (via PubMed), Scopus, and ClinicalTrials. The search was conducted in January 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- For single-arm studies, we used the ROBINS-I tool. For randomized controlled trials (RCTs), we applied the RoB2 tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 Studien, davon 1 RCT (Lee et al.)

Charakteristika der Population/Studien:

Author, Year	Protocol number	Country	Study type	Sample size	Male/ Female	Race (N)	Endpoint measure time	Main findings
Lee et al., [27]	NCT04469465	International	Phase 3 randomized clinical trial	73 (49 as intervention group and 24 as placebo group)	30/43	White (31), Asian (30), Not reported or unknown (8), American Indian or Alaska Native (1), Black (2), Other (1).	At week 12 for primary, Key secondary and other secondary endpoints. Other secondary endpoints measured one more time at week 24	In comparison to placebo with ravulizumab or eculizumab, danicopan plus these two drugs increased Hgb levels. It has been shown that improvements in FACIT-Fatigue quality-of-life measures and absolute reticulocyte count (ARC) as well as reduction in transfusion requirements.

Qualität der Studien:

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Lee	+	+	+	+	+	+
		Domains: D1: Bias arising from the randomization process. D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result.					Judgement + Low

Studienergebnisse:

- Lee et al. (2023) conducted a randomized controlled trial (RCT) involving 73 patients, of whom 49 were in the intervention group and 24 in the placebo group, all of whom were already receiving either Ravulizumab or Eculizumab. The intervention consisted of administering Danicopan (150–200 mg thrice daily) for 12 weeks. The study found

significant improvements in hemoglobin (Hgb) levels and FACIT-Fatigue quality-of-life measures, along with reduced transfusion requirements in the Danicopan group. Notable AEs in the intervention group included cholecystitis and COVID-19 (one patient each), while in the placebo group, anemia and stomach discomfort were reported.

- Lee et al. (2023) found that compared to the placebo group, 83% of participants (35 out of 42) receiving Danicopan avoided transfusions, whereas only 38% (8 out of 21) in the placebo group avoided transfusions.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In the randomized clinical trial conducted by Lee et al., patients receiving Danicopan as an add-on therapy to Eculizumab or Ravulizumab showed a significant reduction in absolute reticulocyte count (ARC) compared to those on placebo. This finding indicates that Danicopan, when added to Eculizumab or Ravulizumab therapy, leads to a reduction in hemolysis as evidenced by lower absolute reticulocyte counts and increased hemoglobin levels, as well as a decreased requirement for blood transfusions.

Kommentare zum Review

Es wurden nur die Ergebnisse der RCT dargestellt.

Sobral MVS et al., 2024 [4].

Efficacy and Safety of Inhibitors of the Proximal Pathway of the Complement System in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Fragestellung

The efficacy of proximal complement pathway inhibitors versus anti-C5 remains unclear because individual studies lack sufficient power. Furthermore, we conducted a systematic review and meta-analysis to compare the efficacy and safety of these treatments in PNH patients.

Methodik

Population:

- PNH patients

Intervention:

- danicopan, iptacopan, or pegcetacoplan

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F), lactate dehydrogenase, reticulocyte, and hemoglobin. Hemolysis, any adverse events and severe adverse events were the safety outcomes of interest.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Central from inception to April 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline characteristics of included studies.

Study	Intervention drug	Patients, Female,		Age, yr I/C	Follow- up, wk	Hemoglobin level, g/dL		ARC, $\times 10^9/L$ I/C	LDH, U/L I/C	FACIT-F score I/C
		no I/C	% I/C			I/C	I/C			
ALPHA 2023	Danicopan plus ravulizumab or eculizumab	49/24	57/63	55.2 \pm 19.1/55.2 \pm 16.9	12	7.61 \pm 0.95/ 7.87 \pm 1.03	251.98 \pm 99.96/229.61 \pm 116.14	299.25 \pm 105.21/275.83 \pm 67.65	34.19 \pm 11.01/33.61 \pm 10.74	
APPLY- PNH 2024	Iptacopan	62/35	69/69	51.7 \pm 16.9/49.8 \pm 16.7	24	8.9 \pm 0.7/8.9 \pm 0.9	193.2 \pm 83.6/ 190.6 \pm 80.9	269.1 \pm 70.1/ 272.7 \pm 84.8	34.7 \pm 9.8/ 30.8 \pm 11.5	
PEGASUS 2021	Pegcetacoplan	41/39	66/56	50.2 \pm 14.3/48.0 \pm 12.9	16	8.69 \pm 1.08/ 8.68 \pm 0.89	217.5 \pm 75.0/ 216.2 \pm 69.1	257.5 \pm 97.6/ 308.6 \pm 284.8	32.2 \pm 11.4/ 31.6 \pm 12.5	

Plus-minus values are mean \pm SD.

ARC, absolute reticulocyte count; C; control (anti-C5 therapy); I, intervention; LDH, lactate dehydrogenase; no, number.

Qualität der Studien:

- According to risk of bias in randomized trials, 2 randomized studies were considered at high risk of bias, and one randomized study was considered low risk.

Studienergebnisse:

- There was a statistically significant difference between the groups in **hemoglobin** (RR 3.27; 95% CI, 2.36–4.18; P 5 0.02; I2 5 75%, Figure 1), **FACIT- F** (RR 7.99; 95% CI, 5.58–10.19; P 5 0.30; I2 5 17%), and **reticulocytes** (RR 2122.77; 95% CI, 2165.34 to 280.19; P , 0.01; I2 5 87%).
- However, no significant difference was observed in **lactate dehydrogenase** (RR 25.96; 95% CI, 222.12 to 10.20; P 5 0.46; I2 5 0%), **adverse events** (RR 1.03; 95% CI, 0.91–1.16; P 5 0.79; I2 5 0%), **severe adverse events** (RR 0.92; 95% CI, 0.42–2.02; P 5 0.77; I2 5 0%), and **hemolysis** (RR 0.36; 95% CI, 0.11–1.18; P 5 0.20; I2 5 38%).

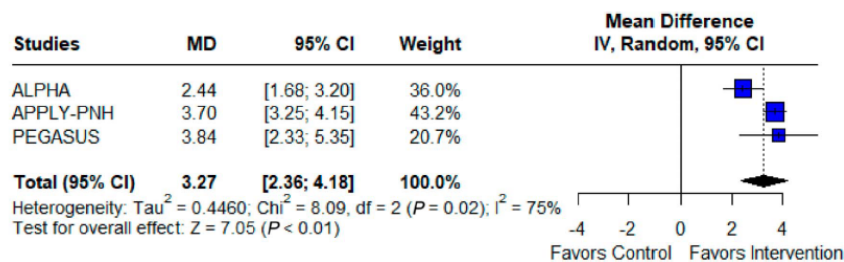


FIGURE 1. The hemoglobin was higher in the group intervention when compared with the control group. MH, Mantel-Haenszel method.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In this systematic review and meta-analysis, we compared the efficacy and safety of inhibitors of the proximal pathway of the complement system and anti-C5 in patients with PNH. The main findings from the combined analysis were (1) hemoglobin and reticulocyte levels were higher in the group treated with proximal pathway inhibitors, and (2) the FACIT-F score was higher in the intervention group compared with the control group.

This study has limitations. First, the ALPHA 2023 study included anti-C5 drugs (ravulizumab or eculizumab) with the proximal complement inhibitor danicopan in the intervention group, which, although a safety measure, may have influenced the results. Second, the small number of RCTs limits the power of our meta-analysis, underscoring the need for

more high-quality trials comparing anti-C5 drugs with proximal complement inhibitors. Finally, significant heterogeneity was observed in hemoglobin and reticulocyte outcomes, and the limited number of studies prevented further analysis to address this issue.

Kommentare zum Review

- Risk of Bias ist nicht für die einzelnen Studien angeben.
- Sehr kurzer Methodik- und Ergebnisteil, die Studie wurde als Letter to the Editor veröffentlicht.

3.3 Leitlinien

Es wurden keine Leitlinien im Anwendungsgebiet identifiziert.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 09 of 12, September 2025) am 05.09.2025

#	Suchschritt
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 strobing* OR strübing*):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Sep 2020 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 05.09.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

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

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
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*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2020/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
8	(#7) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
9	(#5) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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

#	Suchschritt
	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 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 epistemikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
10	(#9) AND ("2020/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	(#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
12	(#11) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
13	(#12) NOT (#8)

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 09.09.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Lee J, Lee H, Kim S, Suh HS.** Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol* 2023;14:20406207231216080.
2. **Muvaffak E, Mokresh ME, Varda A, Lakmouh M, Ilter MK.** Safety and efficacy of danicopan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2024;17(11):819-831.
3. **Shah S, Chamlagain R, Musalman ZH, Raj Adhikari Y, Chhetri S, Paudel S, et al.** Pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review on efficacy and safety. *Res Pract Thromb Haemost* 2022;6(5):e12781.
4. **Sobral MVS, Moulaz IR, Soares VG, Pirolla RDC, Bendaham L, Faria HS, et al.** Efficacy and safety of inhibitors of the proximal pathway of the complement system in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Ther* 2024 [epub ahead of print].
5. **Syed S, Khan R, Khurram F, Khan FH, Safi D, Safi SUD.** Treatment of eculizumab refractory paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review about current treatment options and future direction. *SAGE Open Med* 2023;11:20503121231181267.
6. **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.2016.01.021>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo