

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

22. November 2019

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Ravulizumab

veröffentlicht am 1. November 2019

Vorgangsnummer 2019-08-01-D-463

Bericht Nr. 833

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Ravulizumab (Ultomiris®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Transfusionsvermeidung
 4. 3. 2. 2. Normalisierung der LDH
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. weitere Endpunkte
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Ravulizumab, einem neuen Arzneimittel für Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Ravulizumab ist zugelassen für erwachsene Patienten

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

Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Vorschlägen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
hohe Krankheitsaktivität	Eculizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-
stabil, nach mindestens 6 Monaten Therapie mit Eculizumab	Eculizumab	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung. Standard der Therapie bei symptomatischen Patienten ist die lebenslange Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen.
- Ravulizumab ist eine Weiterentwicklung von Eculizumab. Der wesentliche Unterschied liegt in einer Verlängerung der mittleren terminalen Halbwertszeit von 11,3 auf 49,7 Tage. Dadurch können die Therapieintervalle von 2 auf 8 Wochen verlängert werden.
- Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen Daten aus zwei internationalen, multizentrischen, randomisierten Studien zum Vergleich von Ravulizumab versus Eculizumab vor. Indikationen waren die Erstlinientherapie bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität oder der Therapiewechsel nach einer mindestens 6-monatigen Therapie mit Eculizumab. Beide Studien waren auf den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit angelegt. Das Studiendesign ist auch durch die niedrigen Patientenzahlen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung bedingt.
- Ravulizumab ist Eculizumab in den primären Endpunkten Transfusionsvermeidung und Normalisierung des Hämolyseparameters LDH nicht unterlegen. Auch die Nebenwirkungsrate ist nicht unterschiedlich.
- In einem eigenen PNH-Patientenfragebogen zu 10 charakteristischen Symptomen der PNH zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen. Leider wurde darin der Einfluss der verlängerten Therapieintervalle auf die Lebensqualität nicht erfasst. In einer getrennten Befragung bei 95 Patienten ergab sich eine Patientenpräferenz für Ravulizumab.

Mit Ravulizumab steht ein weiterer wirksamer Komplementinhibitor für die Therapie von Patienten mit PNH. Der Vorteil gegenüber Eculizumab liegt in einer Verlängerung der Therapieintervalle von 2 auf 8 Wochen.

2. Einleitung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit sehr variabler klinischer Ausprägung [1]. Daten aus Großbritannien und Frankreich zeigen eine Prävalenz (im Hinblick auf den Nachweis eines signifikanten GPI- (PNH)-Klons) von ca. 16 Fällen/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund der klinischen Heterogenität der PNH ist davon auszugehen, dass die Erkrankung deutlich „unterdiagnostiziert“ wird [2].

Das klinische Bild ist charakterisiert durch 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 (aplastischer Anämie) reichen kann [3].

Ursache der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A- oder anderen PIG-Genen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks. Da die Mutation erworben ist, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Weitere pathophysiologische Mechanismen sind ein Selektionsprozess und eine klonale Expansion der veränderten hämatopoetischen Stammzellen mit weiteren somatischen Mutationen ähnlich wie beim myelodysplastischen Syndrom (MDS) und bei der Akuten Myeloischen Leukämie (AML).

Die Folge der charakteristischen GPI-Defizienz auf der Mehrzahl der peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten Complement-inaktivierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Hier sind insbesondere CD55 der sogenannte „Decay accelerating factor (DAF)“ bzw. CD59, der „Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)“ zu nennen. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse.

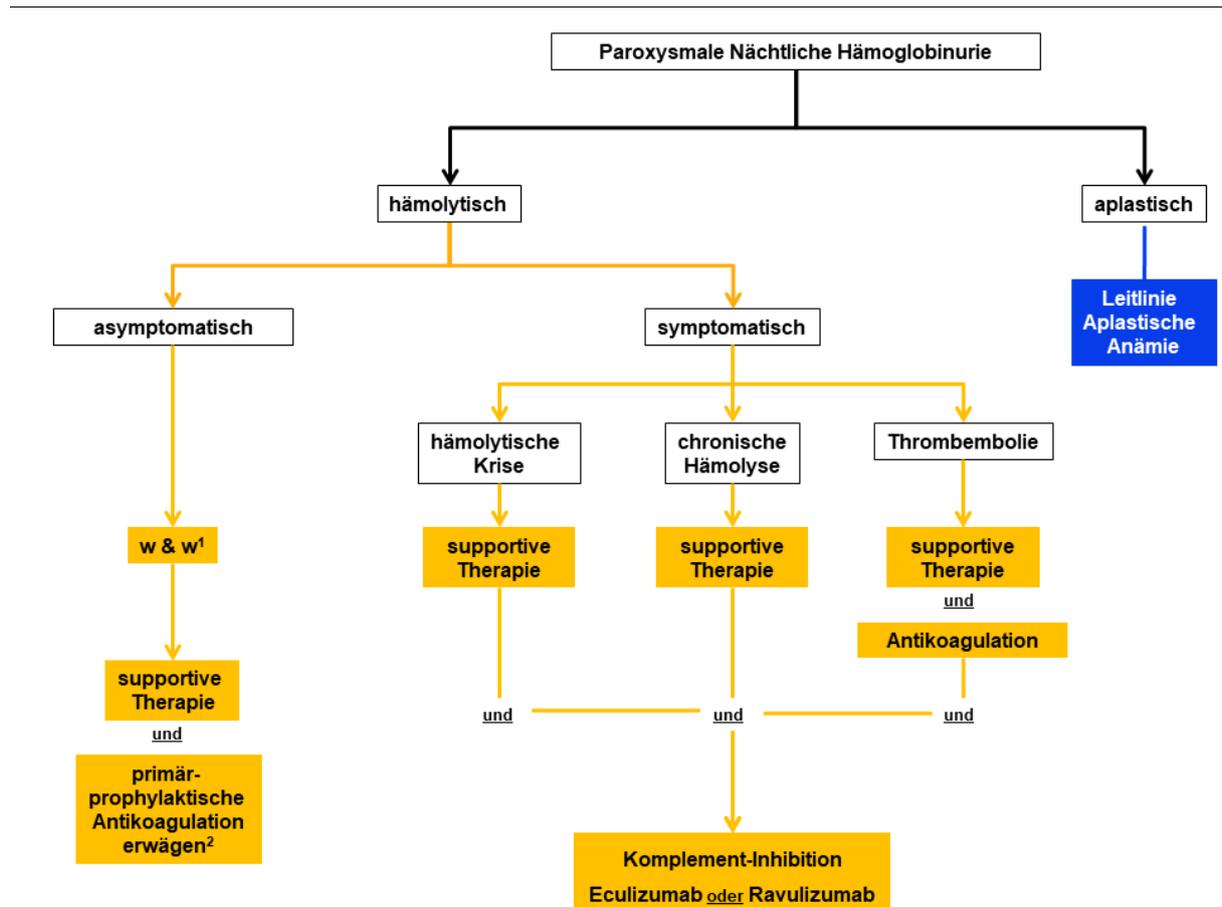
3. Stand des Wissens

Die Therapie erfolgt symptom-orientiert. Bei asymptomatischen Patienten wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Auch bei symptomatischen Patienten ohne relevante Hämolyse steht zunächst die symptom-orientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation. Diese umfasst eine lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose bzw. die prophylaktische Antikoagulation von PNH-Patienten in Risikosituationen.

Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab (Soliris®) bindet den Komplementfaktor C5, verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockiert damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9. Dadurch wird die intravasale Hämolyse reduziert. Sie ist die wesentliche Grundlage zahlreicher PNH-assoziiierter Symptome, auch schwerwiegender und lebensbedrohlicher Komplikationen. Durch die Komplementinhibition werden also nicht allein Symptome, sondern die pathophysiologischen Ursachen der PNH-assoziierten Komplikationen therapiert, auch wenn die primäre Mutation durch diese Therapie nicht verändert wird. Auf diesem Kenntnisstand beruht das Bemühen, die komplementinhibierende Therapie weiter zu optimieren, auch wenn mit Eculizumab bereits eine gut wirksame Therapie zugelassen ist. Ein besonderes Augenmerk liegt dabei auf einer stabilen Komplementinhibition und der Reduktion von Durchbruchhämolyse, da diese mit einem gesteigerten Risiko für thromboembolische Ereignisse assoziiert sind.

Eculizumab wird intravenös infundiert, zunächst wöchentlich über 4 Wochen, dann in Abständen von 2 Wochen. Hintergrund des Dosierungsschemas ist die mittlere terminale Halbwertszeit von 11,3 Tagen. Bei symptomatischen Patienten führt die Behandlung mit dem monoklonalen Komplementinhibitor Antikörper Eculizumab in Kombination mit supportiven Maßnahmen bei den meisten Patienten zur signifikanten Reduktion der Symptomatik [4]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

Abbildung 1: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]



¹ w & w - abwartendes Verhalten

² z. B. bei Größe des PNH-Klons >50% oder thrombophilen Risikofaktoren

Eculizumab ist insgesamt gut verträglich. Allerdings haben Patienten unter Therapie mit Eculizumab aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken. Deshalb muss mit Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Prävalenz der B-Stämme in Europa wird unter Eculizumab-Therapie eine zusätzliche Impfung gegen Meningokokken der Gruppe B empfohlen.

Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH-Patienten heute deutlich verlängert.

Eine Weiterentwicklung von Eculizumab ist Ravulizumab. Ravulizumab unterscheidet sich in 4 Aminosäurepositionen von Eculizumab. Das führt zu einer Verlängerung der mittleren terminalen Halbwertszeit auf 49,7 Tage. Ravulizumab wird – und im Unterschied zu Eculizumab – auch beim Erwachsenen intravenös in einer gewichtsadaptierten Dosierung infundiert. Der Initialdosis folgt nach zwei Wochen

die erste Erhaltungstherapie. Die weiteren Infusionen werden in achtwöchigen Intervallen appliziert. Die Therapie ist unbefristet, so lange die Patienten einen signifikanten PNH-Klon haben.

In zwei Phase 1b/2-Studien wurden die optimale Dosierung und das optimale Therapieintervalle ermittelt [5]. Basierend auf diesen Daten wurden zwei Phase-III-Studien zum Vergleich von Ravulizumab vs Eculizumab initiiert. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daten randomisierter Studien zu Ravulizumab bei Patienten mit PNH

Studie	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Transfusion ²	Hämolyse ³
ALXN1210-PNH-301 [6]	Erstlinie	Eculizumab	Ravulizumab	246	66,1 vs 73,6 ⁴ n. s. ⁵	0,494 vs 0,536 n. s.
ALXN1210-PNH-302 [7]	nach Vorbehandlung mit Eculizumab	Eculizumab	Ravulizumab	195	82,7 vs 87,6 n. s.	0,708 vs 0,660 n. s.

¹ N – Anzahl Patienten; ² Transfusion – Transfusionsvermeidung, in %; ³ Hämolyse – adjustierte Prävalenz von LDH im Normbereich; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁵ n. s. – nicht signifikant;

Im Dezember 2018 erhielt Ravulizumab die Zulassung der FDA, im Juli 2019 die Zulassung in der EU.

4. Dossier und Bewertung von Ravulizumab

4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat zwei Subgruppen gebildet:

- 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.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Stand des Wissens.

4.2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der beiden internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ALXN1210-PNH-301 und ALXN1210-PNH-302. Deutsche Zentren waren an den Studien beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [6, 7].

4.3. Endpunkte

4.3.1. Mortalität

Mortalität ist ein relevanter Endpunkt bei allen schweren hämatologischen Erkrankungen. Mortalität war kein Endpunkt der beiden Zulassungsstudien zu Ravulizumab, die Daten wurden aber erfasst. Während der Behandlungsphase trat in den beiden Zulassungsstudien kein Todesfall auf, auch nicht in den beiden

vorangehenden Phase Ib/II-Studien. In der Extensionsphase von ALXN1210-PNH-301 wurde ein Todesfall (Adenokarzinom der Lunge) dokumentiert und als nicht therapie-assoziiert eingestuft.

4. 3. 2 Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsvermeidung

Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Die Symptome der Anämie wie Schwäche, Tachykardie, Kreislaufstörungen und Belastungsdyspnoe können durch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten gelindert werden. Fatigue liegt bei vielen PNH-Patienten auch Hb-unabhängig vor.

Die Vermeidung von Transfusionen war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-301 und sekundärer Endpunkt von ALXN1210-PNH-302.

Beide Zulassungsstudien waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt.

Ravulizumab führte in beiden Zulassungsstudien zu einer hohen Rate von Patienten ohne Transfusionsbedarf. Die Raten lagen in ALXN1210-PNH-301 mit **73,6** vs **66,1**% um 7,5%, in ALXN1210-PNH-302 mit **87,6** vs **82,7**% um 4,9% höher als Eculizumab. Die Unterschiede sind statistisch nicht signifikant. Formal wurde Nicht-Unterlegenheit gezeigt und das Studienziel erreicht.

4. 3. 2. 2. Normalisierung der LDH

Die Laktatdehydrogenase ist ein Stoffwechsel-Enzym, das in fast allen menschlichen Zellen nachweisbar ist. Differenziert werden 5 Isoenzyme. In der Routinelabortestung wird LDH als Gesamtwert gemessen

In Erythrozyten sind Isoenzym 1 und 2 hoch exprimiert. Bei Hämolyse wird LDH freigesetzt. Es ist damit ein geeigneter Parameter für die Diagnostik einer Hämolyse und für die Verlaufsbeobachtung von Patienten mit chronischer Hämolyse. Die LDH ist ein Surrogatparameter für die Krankheitsaktivität bei Patienten mit PNH.

Die Normalisierung der LDH-Werte war koprimärer Endpunkt der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-301 und primärer Endpunkt von ALXN1210-PNH-302. In den beiden Zulassungsstudien waren die Raten der Patienten mit Normalisierung der LDH nicht unterschiedlich, siehe Tabelle 2.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels eines PNH-Symptomfragebogens erfasst. Dieser erfasst 10 charakteristische Symptome der PNH. Dabei zeigten sich numerische Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, aber keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Fatigue wurde zusätzlich anhand der FACIT-Fatigue-Skala erfasst. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in den Zulassungsstudien.

In einer gesonderten Umfrage im Rahmen der Zulassungsstudie ALXN1210-PNH-302 wurde bei 95 Eculizumab-erfahrenen Patienten die Therapiepräferenz erhoben. 93% der Patienten präferierten Ravulizumab [8].

4. 3. 2. 4. Weitere Endpunkte

Weitere Endpunkte der Morbidität waren

- Durchbruchhämolysen

- klinische Manifestationen
- Hämoglobingehalt
- vaskuläre Komplikationen

Durchbruchhämolysen traten in der Studie ALXN1210-PNH-301 bei 10,7% der Patienten im Eculizumab-Arm und 4,0% im Ravulizumab-Arm auf. In der Studie ALXN1210-PNH-302 traten 5 Durchbruchhämolysen im Eculizumab-Arm auf, keine im Ravulizumab-Arm.

Bei Analyse der LDH-Spiegel zeigte sich in der Studie ALXN1210-PNH-301 kein Unterschied zwischen den Armen. In der Studie in der Studie ALXN1210-PNH-302 stieg der LDH-Spiegel im Eculizumab-Arm im Mittel um 8,4%, während im Ravulizumab-Arm um 0,82% abfiel. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant, $p=0,058$.

Bei den anderen Parametern einschl. der klinischen Manifestationen ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

In der Studie ALXN1210-PNH-301 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 8,8% im Ravulizumab- und bei 7,4% im Eculizumab-Arm. Fieber und Hämolyse waren die einzigen schweren Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten auftraten. Die Abbruchrate lag bei 1% im Ravulizumab- und bei 3% im Eculizumab-Arm. Häufige Nebenwirkungen aller Schweregrade, die bei mehr als 5% der Patienten im Ravulizumab-Arm auftraten, waren Kopfschmerzen (36%), Infekte der oberen Luftwege (10,4%), Übelkeit (8,8%), Diarrhöe (8,0%), Schwindel (7,2%), Extremitätenschmerzen (7,2%), Arthralgien (6,4%), Myalgie (5,6%), abdominelle Schmerzen (5,6%) und Rückenschmerzen (5,6%).

In der Studie ALXN1210-PNH-302 lag die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 bei 4% im Ravulizumab- und bei 8% im Eculizumab-Arm. Fieber und Hämolyse waren die einzigen schweren Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Patienten auftraten. Die Abbruchrate lag bei 1% im Ravulizumab- und bei 3% im Eculizumab-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG wurde ohne medizinische Fachexperten erstellt. Aufgrund der institutseigenen Methodik werden bei der Morbidität nur die Parameter Major adverse vascular events (MAVE), Fatigue und Transfusionsvermeidung in dieser Reihenfolge ausgewertet. Das ist zu schmal. Insbesondere wird die Hämolyse als zentrales Element in der Pathophysiologie der PNH nicht ausreichend erfasst.

Das weitere methodische Vorgehen ist nachvollziehbar, auch die Kritik an der Validität des Patientenfragebogens.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Das Bild der PNH hat sich durch die Möglichkeit der Behandlung mit Eculizumab in den letzten 15 Jahren dramatisch verändert. PNH-Patienten haben heute eine normale Lebenserwartung und sind weniger durch die krankheitsassoziierte Morbidität eingeschränkt. Die Therapie mit Eculizumab ist insgesamt gut verträglich, wenn die erforderlichen Begleitmaßnahmen einschl. der Meningokokken-Impfung sorgfältig beachtet werden.

Ravulizumab basiert auf der Struktur von Eculizumab, wurde aber an 4 Aminosäure-Positionen geändert. Dadurch ergibt sich eine Verlängerung der Halbwertszeit und die Möglichkeit der Verlängerung der Therapieintervalle auf 8 Wochen.

Erfreulicherweise liegen für die Bewertung des Zusatznutzens von Ravulizumab bei der PNH zwei randomisierte Studien in dieser seltenen Erkrankung vor. Beide waren auf Nicht-Unterlegenheit angelegt, und haben das Studienziel erreicht. Bei kritischer Durchsicht der Ergebnisse ergeben sich bei verschiedenen, patientenrelevanten Parametern wie der Transfusionsabhängigkeit und der Durchbruchhämolyse Hinweise auf eine Überlegenheit von Ravulizumab. Auf Grund der Pathophysiologie ist insbesondere die im Rahmen der Studien nachgewiesene stabile C5-Inhibition und die damit zusammenhängende Reduktion der Durchbruchhämolyse als Zusatznutzen von Ravulizumab zu benennen. Damit ist eine weitere Reduktion von PNH-assoziierten Komplikationen, inklusive potenziell irreversibler Folgen zu erwarten.

Ravulizumab ist eine mindestens gleich wirksame Alternative zu dem bisherigen Standard Eculizumab. Aufgrund der niedrigen Patientenzahlen fehlt die statistische Power zum Nachweis einer signifikanten Überlegenheit im Hinblick auf Hämoglobin-Stabilisierung, Transfusionsfrequenz, Durchbruchhämolyse und Lebensqualität. Die verlängerte Halbwertszeit verlängert die Intervalle dieser lebenslangen Therapie von 2 auf 8 Wochen.

Auch bei der PNH gibt es weiterhin ungedeckten medizinischen Bedarf für Patienten, die nicht oder nicht ausreichend auf die Therapie mit Eculizumab ansprechen. Diese Gruppe ist heterogen. Dazu gehören Patienten, die primär nicht auf Eculizumab aufgrund einer Mutation im C5-Gen (R885H/C Mutation) ansprechen. Patienten mit Durchbruchhämolyse sprechen besser auf eine Therapie mit Ravulizumab an. Die Problematik einer signifikanten extravasalen Hämolyse ist mit einer reinen C5-Blockade aufgrund der Anlagerung von C3 auf den defekten Erythrozyten nicht zu beheben. Hier sind neue Ansätze mit C3-Inhibitoren vielversprechend.

6. Literatur

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Dezember 2019. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID: 7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID: 7566002](#)
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. [PMID: 14762182](#)
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](#)
6. Lee JW, Peffault de Latour R, Brodsky RA et al.: Effectiveness of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) with or without aplastic anemia in the International PNH Registry. Am J Hematol 94:E37-E41, 2019. DOI: [10.1002/ajh.25334](#)
7. 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](#)
8. Peipert JD, Kulasekararaj AG, Gaya A et al.: Patient preferences for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of a patient survey of ravulizumab and Eculizumab. EHA 2019,

Abstract PF734, 2019. https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266533/ioannis.tomazos.patient.preferences.for.the.treatment.of.paroxysmal.nocturnal.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Ace_id%3D1550

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit Prof. Dr. Tim Henrik Brümendorf (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Dr. Britta Höchsmann (Universitätsklinik Ulm, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik, Ulm), Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), PD Dr. Alexander Röth (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) und Prof. Dr. Jörg Schubert (Elblandklinikum Riesa, Innere Medizin II, Riesa) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



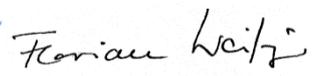
Prof. Dr. med. Michael Hallek
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand