

Medicinrådets anbefaling vedrørende pegcetacoplan til behandling af paroksysk natlig hæmoglobinuri

Annl



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. april 2023

Ikrafttrædelsesdato 26. april 2023

Dokumentnummer 169068

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)

Lægemiddel Aspaveli

Indikation Pegcetacoplan er indiceret til behandling af voksne patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH), som er anæmiske efter behandling med en C5-hæmmer i mindst 3 måneder.

ATC-nummer L04AA54

Sagsbehandling – version 1.0

Anmodning modtaget fra ansøger 12. maj 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 29. april 2022

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 22. juni 2022

Rådets anbefaling 31. august 2022

Sagsbehandlingstid 124 dage

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende benign hæmatologi



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** pegcetacoplan til voksne patienter med den sjældne blodsygdom paroxysk nokturn hægoglobinuri (PNH), som er anæmiske trods mindst 3 måneders behandling med en C5-hæmmer.

Sammenlignet med fortsat C5-hæmmerbehandling reducerer pegcetacoplan anæmi og behovet for blodtransfusioner, hvilket forbedrer patienternes livskvalitet. Samtidig er omkostningerne for behandlingen lavere end fortsat C5-hæmmerbehandling.

Medicinerådet finder dog, at begge behandlinger er prissat urimeligt højt. Pegcetacoplan kan altså ikke anbefales til den nuværende pris.

Medicinerådet forventer, at der inden for en kort tidshorisont kommer flere lægemidler til PNH, som kan skabe priskonkurrence på området. Til den tid vil Medicinerådet udarbejde en behandlingsvejledning for PNH og i den forbindelse igen tage stilling til anvendelsen af pegcetacoplan.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge pegcetacoplan til andenlinjebehandling af patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Swedish Orphan Biovitrum (Sobi).

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden blodsygdom, som skyldes en erhvervet mutation i de bloddannende stamceller. Mutationen gør, at blodcellerne ikke kan beskytte sig mod kroppens komplementsystem, som er en del af det medfødte immunforsvar. Komplementsystemet genkender blodcellerne som fremmede organismer og nedbryder dem derfor. Nedbrydning af blodceller (hæmolyse) medfører en række følgesygdomme og symptomer såsom anæmi (blodmangel), blod i urinen, træthed, smerter, synkebesvær og impotens. I nogle tilfælde udvikler patienterne potentielt dødelige blodpropper, og sygdommen kan føre til knoglemarvssvigt. Sygdommen kan optræde i alle aldre, men er hyppigst i voksenalderen. Sygdommen optræder også i forskellige sværhedsgrader, og behandlingen kan deraf også variere. En velbehandlet patient kan efter introduktion af komplementhæmning som behandling leve et næsten symptomfrit liv, uden tidlig død. I Danmark estimeres det, at der findes ca. 50 patienter med PNH, og 3-4 nye patienter diagnosticeres pr. år.

Pegcetacoplan

Pegcetacoplan er et lægemiddel, som har til formål at hæmme/dæmpe komplementsystemet og dermed reducere nedbrydningen af blodceller, hvorved manifestationerne ved sygdommen reduceres. Behandlingen er godkendt til patienter \geq 18 år, som har anæmi, selvom de har fået behandling med én af to nuværende komplementhæmmere; ravulizumab eller eculizumab i minimum 3 måneder. Pegcetacoplan administreres to gange om ugen ved subkutan indsprøjtning, og de fleste patienter kan selv administrere behandlingen i eget hjem. For patienter, som opnår bedring af anæmi, forventes forbedringen at være vedvarende og potentielt livslang. Det forventes, at 8-10 patienter aktuelt vil være kandidater til behandlingen, og ca. 1 ny patient vil tilkomme hvert andet år.

Nuværende behandling i Danmark

Behandling af PNH er individuel og bestemmes ud fra patientens symptomer og sværhedsgrad af sygdommen. Den eneste behandling, som er kurativ, er knoglemarvstransplantation. Det er dog sjældent en reel behandlingsmulighed på grund af følgevirkninger og øget risiko for død ved proceduren. De øvrige behandlingsmuligheder retter sig mod at behandle symptomer eller hæmme komplementsystemet for at dæmpe sygdommens aktivitet og symptomer. Blodtransfusion er en central del af behandlingen, hvis patienter, trods medicinsk behandling, fortsat har anæmi.



Ravulizumab og eculizumab er eksisterende komplementhæmmere (C5-hæmmere), der begge er indicerede til behandling af PNH. Disse lægemidler har haft stor betydning for sygdommens prognose og gør, at patienterne for langt de flestes vedkommende lever et næsten almindeligt liv i dag. I historiske opgørelser før komplementhæmmere blev tilgængelige, var PNH betydeligt livsforkortende og medførte forringet livskvalitet. Dog oplever en lille andel af patienterne, at behandling med ravulizumab eller eculizumab ikke er effektivt nok til at undgå anæmi. Begge lægemidler administreres intravenøst på hospitalet ca. hver 2 uge for eculizumab og hver 8. uge for ravulizumab. Der er i dag ca. 25-30 patienter i behandling med enten eculizumab eller ravulizumab i Danmark, hvoraf ca. 8-10 ikke har tilfredsstillende respons. Ravulizumab og eculizumab betragtes som ligeværdige, men ravulizumab foretrækkes, som følge af et længere dosisinterval og en mere konstant komplementhæmning end ved eculizumab.

I dansk klinisk praksis fortsættes behandlingen med enten eculizumab eller ravulizumab, selvom patienterne ikke opnår den ønskede sygdomskontrol. Det skyldes, at behandlingsophør formodes at kunne medføre risiko for, at PNH bryder frem med fornyet eller forstærket kraft. Derudover spiller frygten for komplikationer såsom tromboser, som kan være dødelige, også en rolle. Dermed anses behandlingen for at være livslang. Da ravulizumab foretrækkes i dansk klinisk praksis, er ravulizumab den mest relevante komparator til pegcetacoplan.

Effekt og sikkerhed

Pegcetacoplan er undersøgt i ét randomiseret, ikke-blindet fase III-studie (kaldet PEGASUS) i patienter med vedvarende anæmi efter mindst 3 måneder i behandling med eculizumab. I PEGASUS er pegcetacoplan sammenlignet med eculizumab. Eftersom studier har vist, at ravulizumab ikke er en dårligere behandling end eculizumab, anvendes resultaterne for eculizumab i PEGASUS som proxy for effekten af ravulizumab. På trods af en mulig usikkerhed accepterer Medicinrådet denne tilgang, fordi det betragtes som det bedst mulige datagrundlag for vurderingen.

Resultaterne fra PEGASUS viser, at patienter behandlet med pegcetacoplan, sammenlignet med patienter behandlet med eculizumab, opnår forbedringer af blodværdier, reduceret behov for blodtransfusioner, reduceret *fatigue* og forbedret livskvalitet. Patienter behandlet med pegcetacoplan opnåede i gennemsnit en ændring i hæmoglobin på 2,4 g/dL (1,5 mmol/L), mens patienter behandlet med eculizumab havde et fald på -1,5 g/dL (-0,9 mmol/L) (forskel: 3,8 g/dL (2,36 mmol/L)). I løbet af de 16 uger var 85,4 % i pegcetacoplanbehandling forblevet transfusionsfri, mens det var tilfældet for 15,4 % i eculizumabgruppen (forskel: 62,53 %-point (95 % CI: 48,30; 76,77)). Ved måling af *fatigue* sås en forskel mellem grupperne på 11,34 point (95 % CI: (7,47; -15,22)). Livskvalitet blev målt med spørgeskemaet EORTC-QLQ-C30 med en forskel i ændring fra baseline mellem grupperne på 21,06 point (95 % CI: 11,57 ;30,55). Uønskede hændelser relateret til pegcetacoplan omfatter primært reaktioner ved injektionsstedet og mild diarré, mens eculizumab var forbundet med flere hæmolytiske hændelser og hovedpine. Der er ikke fundet tegn på klinisk betydende forskelle i bivirkningsprofilerne mellem C5-hæmmere og pegcetacoplan.



Omkostningseffektivitet

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at pegcetacoplan er en dominerende behandling sammenlignet med ravulizumab. Det vil sige, at pegcetacoplan forventes at være både et billigere og bedre behandlingsalternativ sammenlignet med ravulizumab. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1.

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af pegcetacoplan sammenlignet med ravulizumab. Effektdata stammer fra den randomiserede periode i PEGASUS (16 uger). Modellen har fire helbredsstadier, baseret på patienternes hæmoglobinniveau og behov for blodtransfusioner:

- 1) Fri for blodtransfusioner med $Hb \geq 10,5$ g/dl
- 2) Fri for blodtransfusioner med $Hb < 10,5$ g/dl
- 3) Transfusionsafhængig
- 4) Død.

Derudover er risiko for gennembrudshæmolyser inkluderet i analysen.

Patienterne antages at forblive i det helbredsstadie, de befandt sig i ved uge 16 i PEGASUS resten af deres liv. Ligeledes antages risikoen for gennembrudshæmolyser at være konstant hele livet. Disse antagelser vurderes at være usikre, da det ikke vides, om effekten efter 16-ugers behandling vil være konstant og livslang. Effekten ved uge 16 ekstrapoleres i ca. 51 år.

QALY estimeres på baggrund af HRQoL-data fra PEGASUS. EORTC-QLQ-C30-data er konverteret til EQ-5D-5L ved brug af en algoritme lavet af virksomheden. Algoritmen er ikke publiceret, men valideret internt i Medicinrådet. Reduktion i HRQoL som følge af bivirkninger og gennembrudshæmolyser antages at være opfanget i de indsamlede livskvalitetsdata.

Det er hovedsagligt omkostningerne til administration, blodtransfusioner og behandling af gennembrudshæmolyser, der driver de økonomiske forskelle. Forskellen i QALY skyldes, at patienter i højere grad får kontrolleret deres anæmi og bliver fri for blodtransfusioner i pegcetacoplanarmen, hvilket øger patienternes livskvalitet. Overlevelsen antages ikke at være forskellig mellem de to behandlinger. PNH-patienter har øget risiko for at få blodpropper (tromboser). Datagrundlaget tillader ikke en vurdering af, om pegcetacoplan reducerer tromboserisikoen. Af den årsag er risikoen for tromboser ikke medtaget i den sundhedsøkonomiske analyse.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.



Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Pegcetacoplan	Ravulizumab	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,1	20,1	0,0
Totale QALY	15,9	14,3	1,6
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: pegcetacoplan dominerer Beregnet med SAIP: pegcetacoplan dominerer Pegcetacoplan dominerer, dvs. er både et billigere og bedre behandlingsalternativ sammenlignet med ravulizumab.		

Budgetkonsekvenser

Omkring 9 patienter anslås i dag at være anæmiske efter minimum tre måneders behandling med en C5-hæmmer og derfor er kandidater til behandling med pegcetacoplan. Inden for to år forventes alle patienter, der kandiderer til behandlingen, at modtage pegcetacoplan. Hvis pegcetacoplan anbefales som standardbehandling, estimerer Medicinrådet, at regionerne vil spare ca. ■ DKK i det femte år efter en anbefaling.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri	12
1.3	Nuværende behandling	13
1.4	Pegcetacoplan	16
2.	Effekt og sikkerhed	18
2.1	Litteratursøgning	18
2.2	Kliniske studier	20
2.2.1	PEGASUS	21
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	23
2.3.1	Population	24
2.3.2	Intervention	26
2.3.3	Komparator	26
2.3.4	Effektmål	26
2.4	Sammenligning af effekt	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	28
2.4.2	Oversigt over effektestimater	28
2.4.3	Hæmoglobin, ændring fra baseline til uge 16	29
2.4.4	Transfusionsuafhængighed under 16-ugers randomiseret kontrolleret periode	31
2.4.5	FACIT-Fatigue score, ændring fra baseline til uge 16	32
2.4.6	EORTC-QLQ-C30, ændring fra baseline til uge 16	33
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
3.1	Analyseperspektiv	37
3.2	Model	38
3.2.1	Modelstruktur	38
3.2.2	Transitionssandsynligheder og ekstrapolering af effektdata	39
3.2.3	Behandlingsvarighed	42
3.2.4	Gennembrudshæmolyse	42
3.2.5	Dødelighed	43
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	44
3.3.1	Helbredsrelateret livskvalitetsværdier for helbredsstadierne	44
3.3.2	Fald i HRQoL ved bivirkninger og komplikationer	45
3.4	Omkostninger	46
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	46
3.4.2	Supplerende behandling	47
3.4.3	Administrationsomkostninger	48



3.4.4	Omkostninger til blodtransfusioner.....	48
3.4.5	Omkostninger til gennembrudshæmolysen	48
3.4.6	Bivirkningsomkostninger	49
3.4.7	Monitoreringsomkostninger	49
3.4.8	Patientomkostninger	49
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	50
3.6	Resultater.....	51
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	51
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52
4.	Budgetkonsekvenser	56
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	56
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	57
5.	Diskussion.....	57
6.	Referencer	59
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	61
8.	Versionslog	63



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlige og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 61.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BMI:	<i>Body mass index</i>
DRG:	Diagnose Relaterede Grupper
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
Fri, Hb < 10,5:	Helbredsstadie i den sundhedsøkonomiske analyse. Patienten er fri for blodtransfusioner og har et hæmoglobinniveau under 10,5
Fri, Hb ≥ 10,5:	Helbredsstadie i den sundhedsøkonomiske analyse. Patienten er fri for blodtransfusioner og har et hæmoglobinniveau på 10,5 eller over
GHS:	<i>Global Health Status</i>
Hb:	Hæmoglobin
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>health-related quality of life</i>)
ICER:	<i>Incremental cost-effectiveness ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IV:	Intravenøs
LDH:	Laktatdehydrogenase
LS mean:	<i>Least square mean</i>
MAC:	<i>Membrane attack complex</i>
MMRM:	<i>Mixed model repeated measures</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PNH:	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
PSA:	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår (<i>quality-adjusted life-year</i>)



RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SC:	Subkutan
TEAE:	<i>Treatment emergent adverse event</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pegcetacoplan til behandling af voksne patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri, som er anæmiske på trods af behandling med en C5-hæmmer i mindst 3 måneder.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Swedish Orphan Biovitrum (Sobi).

Sobi fik markedsføringstilladelse til indikationen den 13. december 2021.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden, erhvervet blodsygdom karakteriseret ved øget destruktion af røde blodlegemer (hæmolyse). Den kliniske fremtræden er varierende, men hyppige fænomener er blod i urinen (hæmoglobinuri), blodmangel (anæmi) og komplikationer såsom knoglemarvssvigt og blodpropper (tromboser) [1].

Sygdomsbeskrivelse

PNH skyldes en erhvervet mutation i det såkaldte PIG-A-gen i de bloddannende stamceller. Mutationen resulterer i dysfunktionelle eller manglende ankere (såkaldt GPI-ankre), som normalt binder overfladeproteiner til blodcellernes overflade. Ved PNH er det særligt manglen på overfladeproteinerne CD55 og CD59, som medvirker til sygdomsudvikling. I normale blodceller er CD55 og CD59 vigtige, for at immunforsvaret kan genkende cellerne som kroppens egne og dermed forhindre, at cellerne nedbrydes af det medfødte immunforsvar.

Når CD55 og CD59 ikke er til stede eller er dysfunktionelt på celleoverfladen, aktiveres komplementsystemet, som er en del af det medfødte immunforsvar. Flere komplementproteiner samles gennem en kaskade og danner et proteinkompleks (membrane attack complex, MAC), som danner porer i cellemembranen, der resulterer i, at cellen nedbrydes (hæmolyse).

Hæmolyse kan ske både i blodbanen (intravaskulær hæmolyse) og uden for blodbanen i milt og lever (ekstravaskulær hæmolyse). Hæmolyse medfører anæmi, hæmoglobinuri, træthed og komplikationer relateret til forekomsten af frit hæmoglobin i blodet, hvilket inkluderer tromboser, mavesmerter, synkebesvær, impotens og pulmonal hypertension



[1–4]. Patienternes livskvalitet kan variere alt efter behandling og sværhedsgrad af sygdommen. Graden af anæmi er ikke altid proportional med patientens symptomer [4].

PNH kan opdeles i tre typer afhængigt af den kliniske manifestation [3]:

- 1) Klassisk PNH, som er karakteriseret ved:
 - a. Intravaskulær hæmolyse (forhøjet koncentration af; umodne blodceller/retikulocytter, serum laktatdehydrogenase (LDH) og bilirubin, og lave koncentrationer af serum haptoglobin).
 - b. Ingen tegn på knoglemarvssvigt.
- 2) PNH som led i anden knoglemarvssygdom (aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom), som er karakteriseret ved:
 - a. Patienter med en anden knoglemarvssygdom.
 - b. Klonstørrelse typisk < 50 %.
- 3) Subklinisk PNH, som led i anden knoglemarvssygdom (aplastisk anæmi), som er karakteriseret ved:
 - a. Patienterne har ingen tegn på hæmolyse. Patienterne diagnosticeres typisk med subklinisk PNH i forbindelse med anden knoglemarvssygdom som fx aplastisk anæmi.
 - b. Små klonstørrelser, typisk < 1 %.

Den mediane overlevelse var for 20 år siden ca. 10 år efter sygdomsdebut [5]. Den hyppigste dødsårsag var tromboser og følger heraf, og patienternes livskvalitet var stærkt negativt påvirket af mavesmerter og træthed. Siden introduktionen af lægemidler, som hæmmer komplementsystemet (C5-inhibitorer), er levetiden steget, således at sygdommen for langt de fleste patienters vedkommende i dag ikke er forbundet med markant forkortet levetid [1].

Forekomst

Sygdommen er sjælden og kan forekomme i alle aldre, men for de flestes vedkommende starter den i voksenalderen [6]. Et dansk epidemiologisk studie fandt 116 patienter med PNH baseret på diagnosekoder i tidsperioden 1980-2016, med ligelig kønsfordeling. Den mediane alder ved diagnose var 48,4 år, medianalder ved død var 71,5 år. Man observerede en stigende incidens og prævalens igennem den observerede tidsperiode. Prævalensen var i 2015 1,04 pr. 100.000 individer [7]. Et andet nordisk epidemiologisk studie, som bl.a. inkluderede danske patienter, der blev undersøgt for PNH i Region Hovedstaden mellem 2011 – 2016, fandt 2,05 tilfælde pr. en million individer [8]. Fagudvalget anslår, at der på nuværende tidspunkt findes ca. 50 patienter med klassisk PNH, og der per år diagnosticeres 3-4 nye patienter med PNH. Den præcise forekomst af de tre typer er usikker, da subkliniske tilfælde ikke er systematisk registreret med en diagnosekode.

1.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af PNH er individualiseret, bl.a. på baggrund af sygdomshistorie, sygdomsbyrde og symptomer. Den generelle behandling består af folinsyretilskud og jernbehandling (ved jernmangel eller profylaktisk). Ved periodiske



hæmolyseanfald kan højdosis prednisolon anvendes kortvarigt. Blodtransfusioner anvendes efter behov. Antikoagulerende behandling er indiceret hos patienter, som vurderes at være i risiko for tromboser, eller som tidligere har haft tromboser.

Behandling med antikoagulerende lægemidler kan hos nogle patienter stoppes efter en individuel vurdering, hvis patienten behandles med komplementhæmmere [3].

Komplementhæmmere er en behandlingsmulighed for patienter med symptomer, som med stor sikkerhed kan tilskrives PNH, det vil sige til patienter med væsentlig nedsat livskvalitet som følge af anæmi, regelmæssige transfusionsbehov, hyppige hæmolyseanfald ledsaget af eventuelle smerter og til patienter med trombosetendens og påvirkede organsystemer. Der findes på nuværende tidspunkt to komplementhæmmere på markedet i Danmark, som markedsføres af samme producent; eculizumab og ravulizumab. Begge hæmmer C5 i komplementsystemet og kaldes derfor C5-hæmmere. Eculizumab har været anvendt siden 2007 i Danmark, mens ravulizumab har været anvendt siden 2019. Ravulizumab er en videreudvikling af eculizumab med længere halveringstid og dermed reduceret dosisfrekvens [9].

C5-hæmmerene har i studier vist sig at være effektive i forhold til at forlænge patienternes overlevelse og reducere den intravaskulære hæmolyse, trombosetendens og behovet for blodtransfusioner [6,10] [3]. Ravulizumab og eculizumab er sammenlignet i to non-inferioritetsstudier (Study301 [11] og Study302 [12]), som begge fandt, at ravulizumab er non-inferiørt til eculizumab (dvs. ikke dårligere end eculizumab) med en non-inferioritetsmargin på 20 % for det primære endepunkt 'Transfusionsfrihed'. Lægemidlerne betragtes som klinisk ligeværdige med hensyn til biologisk effekt, men i klinisk praksis foretrækkes ravulizumab fremfor eculizumab på grund af følgende fordele:

- 1) Ravulizumab skal administreres på hospitalet hver 8. uge, mens eculizumab skal administreres på hospitalet hver 2. uge.
- 2) Ravulizumab doseres baseret på vægt, hvilket gør behandlingen billigere for visse patienter.
- 3) Ravulizumab giver en mere konstant komplementhæmning, hvilket formodes at være årsagen til, at punkttestimaterne i non-inferioritetsstudierne var numerisk til ravulizumabs fordel.

På trods af at ravulizumab foretrækkes, har eculizumab fortsat en relevans i behandlingen af PNH, da det anvendes som engangsdosis ved gennembrudshæmolyse og er den eneste C5-hæmmer, der må anvendes til gravide.

C5-hæmmere har kun effekt på den intravaskulære hæmolyse, hvilket skyldes det trin, som lægemidlet påvirker i komplementkaskaden. For hovedparten af patienter med PNH er intravaskulær hæmolyse den dominerende årsag til anæmi og øvrige symptomer. Nogle patienter, som behandles med C5-hæmmere, oplever dog utilstrækkeligt respons og fortsat hæmolyse, som formodes primært at være ekstravaskulær. Den ekstravaskulære hæmolyse kan ligefrem tiltage efter opstart af C5-hæmmerbehandling hos nogle patienter. I klinisk praksis fortsættes behandling med C5-hæmmere, selv hvis patienten forbliver anæmisk. Rationalet bag dette er, at behandlingen ikke påvirker de mutationer i de bloddannende celler, som er årsag til sygdommen, og andelen af



muterede celler vil fortsætte med at stige. Man frygter derfor, at patientens risiko for komplementangreb er tilsvarende stigende over tid. C5-hæmmerbehandling forventes at medføre beskyttelse imod de alvorligste evt. livstruende komplikationer, på trods af at behandlingen hos nogle patienter ikke er tilstrækkelig til at kontrollere anæmien. Den markante forbedring i overlevelsen, som er set efter ibrugtagning af C5-hæmmere, understøtter formentlig dette. Derfor forventes behandlingen med komplementhæmmere at være livslang. Medicinrådet er ikke bekendt med resultater fra seponeringsforsøg og forventer ikke, at sådanne studier vil blive lavet pga. den historisk dårlige prognose for både livskvalitet og overlevelse uden komplementhæmmere.

Behandlingen foregår kun på få specialiserede hæmatologiske centre i Danmark (Odense Universitetshospital, Århus Universitetshospital og Rigshospitalet). Behandlingen administreres i dagsklinikker.

Hos patienter, der oplever utilstrækkelig effekt på anæmien og mange gennembrudshæmolysen, er der klinisk erfaring for, at ravulizumab medfører bedre sygdomskontrol end eculizumab, formentlig på grund af en længerevarende og mere konstant komplementhæmning mellem administrationerne[11,12]. Ved fortsat anæmi trods C5-hæmmere vil nogle patienter stadig have behov for blodtransfusion, men behandlingen med C5-hæmmere vil typisk reducere behovet. Gentagne blodtransfusioner er tidskrævende for patienten og forbundet med øget morbiditet. Dertil kommer, at anæmien kun udgør en del af sygdomsbilledet. Årsagerne til trombose-tendensen, som hos nogle patienter er det altdominerende og mest komplikationstruende element i sygdommen, er komplekse og ikke fuldt ud beskrevet. Tromboserne skyldes især aktivering af koagulationssystemet via komplementaktivering, cirkulerende prokoagulante mikropartikler samt frit hæmoglobin i plasma, som binder nitrogenoxid og dermed øger aktivering af trombocytter og endothel. Nitrogenoxiddmanglen er også årsagen til mavesmerter og pulmonal hypertension pga. glat muskelcelle dysfunktion. Endelig formodes C5a aktivering af neutrophile granulocytter at medføre dannelsen af såkaldte neutrophile extracellulære traps, som øger koagulationstendensen. C5-hæmmere har derfor en stabiliserende effekt på den yderst prokoagulante tilstand.

Doseringerne af eculizumab og ravulizumab ses af Tabel 2.

Tabel 2. Dosis af eculizumab og ravulizumab

Behandling	Dosering
Eculizumab*	Startdosis: 600 mg IV en gang ugentligt i 4 uger
	Vedligeholdelsesdosis: 900 mg IV infusion hver 14. dag ± 2 dage
	Dosiseskalering**, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt:
	- 900 mg IV hver 11. dag
	- 1200 mg IV hver 11. dag
	- 1500 mg IV hver 11. dag



Behandling	Dosering
------------	----------

Ved tilfælde med alvorlige episoder med gennembrudshæmolyse kan der være behov for en engangsdosis af eculizumab, uanset om patienten behandles med ravulizumab eller eculizumab.**

Ravulizumab Startdosis eller ved skifte fra eculizumab (2 uger efter sidste dosis af eculizumab):

- 2400 mg IV for ≥ 40 til < 60 kg
- 2700 mg IV for ≥ 60 til < 100 kg
- 3000 mg IV for ≥ 100 kg

Vedligeholdelsesdosis: hver 8. uge, startende 2 uger efter opstartsdosis

- 3000 mg IV for ≥ 40 til < 60 kg
- 3300 IV mg for ≥ 60 til < 100 kg
- 3600 IV mg for ≥ 100 kg

Forkortelser: IV = intravenøs infusion. *Gravide patienter med PNH kan alene behandles med eculizumab.

**Afspejler dansk klinisk praksis, men er ikke i overensstemmelse med produktresuméet.

For både eculizumab og ravulizumab forudsættes det, at patienten inden start på behandling er vaccineret mod meningokokinfektioner, og at vaccinationsstatus regelmæssigt skal vedligeholdes. Det skyldes, at virkningsmekanismen øger patientens modtagelighed overfor meningokokinfektion/sepsis (jf. produktresumé for lægemidlerne).

Knoglemarvstransplantation er en mulig kurativ behandling, men er dog sjældent en reel mulighed på grund af øget risiko for morbiditet og mortalitet ved proceduren. Knoglemarvstransplantation tilbydes primært yngre patienter med stor sygdomsbyrde og med livstruende trombose tilfælde, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med komplementhæmmere [3].

1.4 Pegcetacoplan

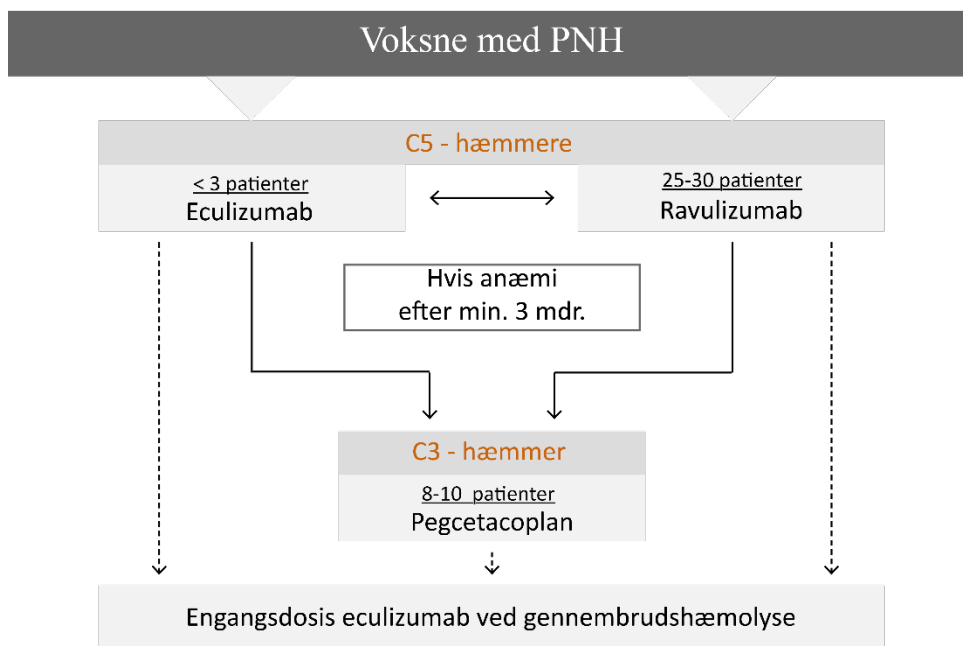
Pegcetacoplan hæmmer komplementproteinerne C3 og C3b, som spiller en rolle i et tidligere trin i komplementkaskaden end C5. Derfor har pegcetacoplan, i modsætning til C5-hæmmerne, en effekt på såvel intravaskulær som ekstravaskulær hæmolyse.

Sobi fik markedsføringstilladelse til pegcetacoplan i EU i december 2021 til følgende og eneste nuværende indikation:

Voksne patienter med paroxysmisk nokturn hæmoglobinuri (PNH), som er anæmiske efter behandling med en C5-hæmmer i mindst 3 måneder.

Lægemidlet har i EMA status som et *orphan medicine*.

Af Figur 1 ses indplaceringen af pegcetacoplan i dansk klinisk praksis.



Figur 1. Indplacering af pegcetacoplan i dansk klinisk praksis samt nuværende antal kandidater til behandlingen.

Pegcetacoplan administreres via en subkutan infusionspumpe to gange om ugen i en dosis af 1080 mg pr. gang. Behandlingen administreres på 1. og 4. dag i en behandlingsuge. Det tager ca. 60 min. at administrere lægemidlet med én infusionspumpe [13]. Det er muligt for patienten at anvende to pumper, hvorved administrationstiden halveres. Ved overgangen fra behandling med en C5-hæmmer til pegcetacoplan, skal patienten behandles med begge lægemidler de første 4 uger for at sikre en glidende overgang i behandlingen og derved reducere risikoen for gennembrudshæmolyse. Herefter fortsætter patienten i monoterapi med pegcetacoplan. Doseringen af pegcetacoplan kan ses af Tabel 3.

Tabel 3. Dosis af pegcetacoplan

Behandling	Dosering
Pegcetacoplan	Opstartsdosis (1. måned): 1080 mg SC to gange ugentligt + nuværende dosis af enten eculizumab eller ravulizumab
	Vedligeholdelsesdosis: 1080 mg SC to gange ugentligt. Responderer patienten ikke tilstrækkeligt, kan dosis eskaleres til 1080 mg hver 3. dag*

Forkortelser: SC = subkutan. *I tilfælde af doseskalering skal LDH monitoreres to gange ugentligt i mindst 4 uger.

Før opstart af behandling med pegcetacoplan skal det sikres, at patienten mindst to uger inden har modtaget vaccination mod bakterierne *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*. Det skyldes, at brugen af pegcetacoplan kan prædisponere nogle personer for alvorlige infektioner forårsaget af indkapslede bakterier.



Langt størstedelen af patienterne forventes selv at kunne administrere behandlingen med pegcetacoplan i hjemmet efter en oplæring på hospitalet. Behandlingen forventes at være livslang, forudsat at patienterne tolererer den.

Medicinerådet estimerer, at ca. 25-30 patienter i Danmark aktuelt er i behandling med en C5-hæmmer, af disse forventes 8-10 patienter fortsat at være anæmiske efter 3 måneders behandling med en C5-hæmmer og dermed at være kandidater til pegcetacoplan. Medicinerådet anslår, at 1 ny patient vil kandidere til behandling med pegcetacoplan hvert andet år.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere kliniske studier vedr. effekt og sikkerhed af pegcetacoplan sammenlignet med ravulizumab (standardbehandling) til behandling af PNH.

Ansøger fandt til besvarelse heraf tre studier:

- Et direkte sammenlignende studie mellem pegcetacoplan og eculizumab (PEGASUS-studiet [14]) udført i en population, som vedblev at være anæmiske trods behandling med eculizumab.
- To non-inferioritetsstudier (Study301 [11] og Study302 [12]), der sammenlignede eculizumab og ravulizumab og fandt non-inferioritet. Study301 blev udført i en population, som aldrig havde været behandlet med en C5-hæmmer før, mens Study302 blev udført i en population, som tidligere havde modtaget eculizumab (ikke et krav, at patienterne skulle være anæmiske).

Der findes intet direkte sammenlignende studie mellem pegcetacoplan og ravulizumab. Ansøger mener ikke, at en justeret indirekte statistisk sammenligning (MAIC-analyse) mellem pegcetacoplan og ravulizumab på baggrund af de identificerede studier bør lægges til grund for vurderingen, fordi der er for store forskelle mellem studierne, særligt hvad angår de inkluderede populationer. Ansøger anvender i stedet de to non-inferioritetsstudier (Study301 og Study302) som argument for, at resultaterne fra PEGASUS-studiet, hvor eculizumab er komparator, vil svare bedre til en direkte sammenligning af pegcetacoplan og ravulizumab, som er den relevante komparator. Ansøgningen er derfor baseret på resultaterne fra PEGASUS alene.

Medicinerådet accepterer denne tilgang, da ravulizumab og eculizumab betragtes som ligestillede behandlinger, hvad angår effekt og sikkerhed. Medicinerådet bemærker dog, at der er klinisk erfaring for, at ravulizumab giver en længerevarende komplementhæmning end eculizumab (jf. afsnit 0), men der findes ingen kliniske studier til at underbygge dette og heller ingen kliniske studier, der har sammenlignet ravulizumab mod eculizumab i en population svarende til den i PEGASUS (dvs. patienter



med anæmi trods behandling med eculizumab). Medicinrådets vurdering af pegcetacoplan baseres på PEGASUS-studiet, og de to non-inferioritetsstudier beskrives ikke nærmere i denne rapport.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på PEGASUS-studiet.

Tabel 4. Oversigt over studiet, PEGASUS, som anvendes i vurderingen af pegcetacoplan

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PEGASUS [NCT03500549]	Voksne patienter (≥ 18) med PNH, som får behandling med eculizumab, men fortsætter med at have et hæmoglobinniveau $<10,5$ g/dl	Pegcetacoplan, dosering jf. tabel 3	Eculizumab, dosering jf. tabel 2	Primært effektmål: Ændring fra baseline til uge 16 i hæmoglobinniveau Udvalgte sekundære effektmål: Transfusionsuafhængighed (ja/nej) (%) i løbet af den 16-ugers randomiserede kontrollerede periode (RCP) Ændring fra baseline til uge 16 i reticulocytal Ændring fra baseline til uge 16 i LDH-niveau Ændring fra baseline til uge 16 i <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Subscale</i> (FACIT) <i>Fatigue scale total score</i> Ændring fra baseline til uge 16 i <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core C30</i> (EORTC-QLQ-C30)	Hæmoglobinniveau Transfusionsuafhængighed EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-5L



2.2.1 PEGASUS

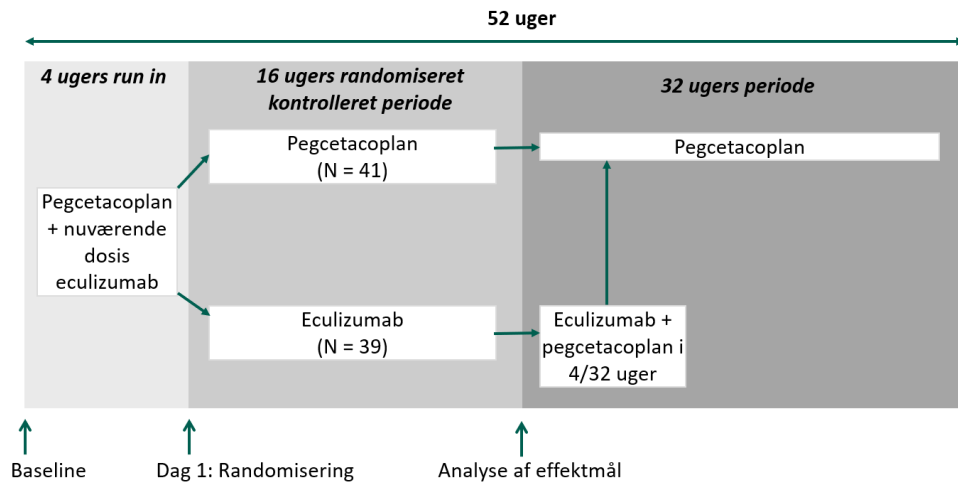
PEGASUS er et ikke-blindet randomiseret kontrolleret fase III-studie (opstartet i 2018, afsluttet i 2020), der havde til formål at sammenligne effekt og sikkerhed ved behandling med pegcetacoplan og eculizumab hos voksne patienter med PNH, som vedblev at have et hæmoglobinniveau $< 10,5$ g/dl (6,5 mmol/L) trods behandling med eculizumab i mindst 3 måneder. Studiet blev udført på 53 forskellige centre i Canada, USA, Australien, Japan, Korea, Rusland, Belgien, Frankrig, Tyskland, Spanien og England. Patienterne (N = 80) blev randomiseret, men ikke blindet til behandling med enten pegcetacoplan (N = 41) eller eculizumab (N = 39). Randomisering blev stratificeret på baggrund af 1) antallet af blodtransfusioner (< 4 eller ≥ 4) inden for de sidste 12 måneder op til screening til studiet, og 2) blodpladetal ved screening til studiet ($< 100,000$ eller $\geq 100,000$ celler $\times 10^9/L$).

Patienterne skulle forud for studiet have modtaget vaccination som beskrevet i afsnit 0, derudover blev det anbefalet at behandle de inkluderede patienter med antibiotika i studieperioden (dette blev 8 i pegcetacoplangruppen og 6 i eculizumabgruppen).

Studiet bestod af tre perioder:

- 1) En 4-ugers *run-in* periode
 - a. I denne periode fortsatte alle patienter deres eksisterende dosis af eculizumab og fik tillagt pegcetacoplan (1080 mg). Dette blev gjort af sikkerhedsmæssige årsager for at undgå et for pludseligt skifte i behandling til pegcetacoplan.
- 2) En 16-ugers randomiseret kontrolleret periode
 - a. På dag 1 i denne periode blev patienterne randomiseret 1:1 til enten pegcetacoplan eller eculizumab. Patienterne havde i denne periode klinikbesøg i uge 1, 2, 4, 6, 8, 12 og 16 for at måle effekt og sikkerhed.
- 3) En 32-ugers periode, hvor alle patienter blev behandlet med pegcetacoplan
 - a. Patienterne blev tilbudt at fortsætte studiet i en 32-ugers opfølgende periode. Patienterne randomiseret til pegcetacoplanbehandling fortsatte denne behandling, mens patienter i eculizumabbehandling kunne skifte over til pegcetacoplan efter en 4-ugers *run-in* periode med kombinationsbehandling.

Af Figur 2 ses de tre behandlingsperioder skitseret.



Figur 2. Skitsering af behandlingsperioder i PEGASUS

Efter patienterne havde afsluttet deres deltagelse i PEGASUS-studiet, kunne de vælge at overgå til et åbent opfølgingsstudie uden kontrolarm (NCT03531255). Opfølgingsstudiet forventes afsluttet i august 2022 og skal bidrage med yderligere sikkerhedsdata for pegcetacoplan givet over en 2-årig periode.

Alle effektmål vurderes ud fra ændringen mellem baseline, dvs. inden run-in perioden, til uge 16. Data fra den 4-ugers run-in periode er ekskluderet fra analyserne, da der er tale om kombinationsbehandling. Formuleringen 'fra baseline til uge 16' inkluderer altså ikke den 4-ugers kombinationsbehandling. Det primære effektmål i PEGASUS var ændring i hæmoglobin fra baseline til uge 16. Sekundære effektmål omfattede mål for transfusionsbehov, biokemiske parametre (reticulocytal, LDH m.fl.) og mål for træthed, funktion og livskvalitet (FACIT-Figue, LASA-score, livskvalitet målt ved EORTC QLQ-C30). Den fulde liste med sekundære effektmål kan ses af *supplementary appendix* til PEGASUS [15].

Sikkerhed blev evalueret på baggrund af incidens og sværhedsgrad af uønskede hændelser, som forekom i hele studiets opfølgningstid (dvs. 52 uger, heraf 4-ugers *run-in* periode, 16-ugers randomiseret periode og 32-ugers opfølgende periode).



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter ≥ 18 år med PNH, som stadig er anæmiske efter behandling med en C5-hæmmer i mindst 3 måneder	Populationen er sammenlignelig med de patienter, man i Danmark vil forvente at behandle med pegcetacoplan.	Samme population
Intervention	Pegcetacoplan 1080 mg x 2 ugentligt (vedligeholdelsesdosis)	Interventionen stemmer overens med, hvordan man vil dosere pegcetacoplan i dansk klinisk praksis.	Samme intervention
Komparator	Ravulizumab Doseres efter vægt hver 8. uge i følgende doser (vedligeholdelsesdosis): 3000 mg for ≥ 40 til < 60 kg 3300 mg for ≥ 60 til < 100 kg 3600 mg for ≥ 100 kg	EMA's indikation angiver ikke en konkret C5-hæmmer, som patienterne skal være utilstrækkeligt behandlet med. I Danmark behandles langt størstedelen af patienterne med ravulizumab, derfor accepterer Medicinrådet ansøgers valg af komparator.	Samme komparator
Effektmål	Ændring fra baseline til uge 16 i hæmoglobin niveau Transfusionsuafhængighed (ja/nej) Ændring fra baseline til uge 16 i retikulocytal Ændring fra baseline til uge 16 i LDH-niveau Ændring fra baseline til uge 16 i FACIT-Fatigue score Sikkerhed	Medicinrådet finder de inkluderede effektmål relevante, men vurderer at retikulocytal og LDH-niveau kan udelades. Medicinrådet inddrager desuden data vedr. EORTC-QLQ-C30.	Hæmoglobinniveau, transfusionsuafhængighed og EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-5L



2.3.1 Population

PEGASUS-studiet inkluderede patienter, som ikke havde haft tilstrækkelig respons af eculizumab, defineret ved at de efter mindst 3-måneders behandling med eculizumab stadig var anæmiske. Baselinekarakteristik for patienter i PEGASUS fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Baselinekarakteristik for PEGASUS-studiet

	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Alder		
Gennemsnit (spredning) – år	50,2 (19-81)	47,3 (23-78)
➤ 65 år – antal (%)	10 (24)	7 (18)
Køn, kvinder – antal (%)	27 (66)	22 (56)
Etnicitet, n (%)		
Asiatisk	5 (12)	7 (18)
Afrikansk	2 (5)	0
Kaukasisk	24 (59)	25 (64)
Andre	0	1 (3)
Ikke rapporteret	10 (24)	6 (15)
<i>Body Mass Index</i> (BMI), ± SD	26,7 ± 4,3	25,9 ± 4,3
Antal uden blodtransfusioner inden for de sidste 12 måneder – antal (%)	10 (24)	10 (26)
Antal med ≥ 4 blodtransfusioner i de sidste 12 måneder – antal (%)	21 (51)	23 (59)
Anamnese med aplastisk anæmi – antal (%)	11 (27)	9 (23)
Mediantid siden PNH-diagnose (spredning) – år	6,0 (1-31)	9,7 (1-38)
Median varighed af tidligere behandling med eculizumab (spredning) – år	4,4 (0,4- 17,1)	3,4 (0,3- 13,8)
Eculizumab dosis ved screening – antal (%)		



	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
900 mg hver 2. uge	26 (63)*	30 (77)
1200 mg hver 2. uge	12 (32)	9 (23)
1500 mg hver 2. uge	2 (5)	0
Blodpladetæl – x10 ⁹ /L, ± SD	166,6 ± 98,3	146,9 ± 68,8
Hæmoglobin** – g/dl†, ± SD	8,69 ± 1,08	8,68 ± 0,89
Reticulocytal - x10 ⁹ /L ± SD (Referenceområde: 30-120)	217,5 ± 75,0	216,2 ± 69,1
Laktat dehydrogenase/LDH – U/liter ± SD (Referenceområde: 113-226)	257,5 ± 97,6	308,6 ± 284,8
Total bilirubin - µmol/L ± SD (Referenceområde: 1,7-18,8)	42,5 ± 31,5	40,5 ± 26,6
FACIT-F score^, ± SD	32,2 ± 11,4	31,6 ± 12,5

*En patient i pegcetacoplangruppen modtog 900 mg eculizumab hver 11. dag. **Normalt referenceområde for hæmoglobin er 12-16 g/dl for kvinder og 13,6-18 g/dl for mænd. †enheden i g/dl ganges med 0,6206 for at få enheden i mmol/L. ^Score på FACIT-F-skalaen kan rangere fra 0- 52, hvor høj score indikerer mindre fatigue.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at patientpopulationen i PEGASUS overordnet ligner den population, det vil være relevant at tilbyde behandling med pegcetacoplan i Danmark. Medicinerådet vurderer yderligere, at der ikke ses betydende forskelle mellem behandlingsgrupperne, som forventes at kunne påvirke effektestimaterne.

I PEGASUS blev anæmi defineret som et hæmoglobinniveau < 10,5 g/dl (6,5 mmol/L). I dansk klinisk praksis er det svært at sætte en fast grænse for anæmi, da andre parametre også spiller ind, såsom patientens almentilstand. Blodtransfusioner overvejes først ved et hæmoglobinniveau på ca. 9 g/dl (5,6 mmol/L) i dansk klinisk praksis, hvilket også ses afspejlet i baselinekarakteristikken for PEGASUS, hvor ca. 25 % i hver behandlingsgruppe ikke havde modtaget blodtransfusion inden for det sidste år på trods af et hæmoglobinniveau < 10,5 g/dl.

Det bemærkes, at de fleste patienter i studiet ikke har modtaget den maksimale dosis af eculizumab på trods af vedvarende anæmi. Det vides ikke, om disse patienter tidligere i behandlingen har modtaget en højere dosis uden yderligere effekt. Behandlingen er meget dyr, og mange klinikker vil derfor være tilbageholdende med at anvende en højere dosis, hvis ikke det giver en markant bedre effekt.



2.3.2 Intervention

Pegcetacoplan administreres i PEGASUS som subkutane injektioner med en dosis på 1080 mg 2 gange om ugen. I run-in-perioden blev pegcetacoplan givet i kombination med eculizumab for at sikre en glidende overgang fra eculizumab til pegcetacoplan.

Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen i PEGASUS er i overensstemmelse med den godkendte dosis i EMA's produktresumé og forventes derfor at være den anvendte dosis i klinisk praksis. Pegcetacoplan administreres subkutant via en infusionspumpe, som det forventes, at de fleste patienter efter oplæring selv kan anvende i eget hjem. Det vil nogle patienter finde fordelagtigt.

2.3.3 Komparator

Ansøger sammenligner pegcetacoplan med ravulizumab, fordi de fleste patienter i Danmark behandles med ravulizumab frem for eculizumab. I mangel på direkte evidens mellem pegcetacoplan og ravulizumab anvender ansøger resultaterne fra PEGASUS og antager, at resultaterne for eculizumab er overførbare til ravulizumab (jf. afsnit 2.1)

Ravulizumab gives i vægtbaseret dosis, og ansøger har anvendt gennemsnitsvægten fra patienterne, som indgik i PEGASUS-studiet, dvs. 75,3 kg. Det svarer til, at en gennemsnitlig patient får 3.300 mg ravulizumab pr. administration.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet er enig i ansøgers tilgang til valg af komparator, dosering og overførbare data fra PEGASUS, jf. afsnit 2.1.

Af de 25-30 PNH-patienter, som i dag behandles med en C5-hæmmer, er næsten alle patienter aktuelt i behandling med ravulizumab, og de resterende patienter forventes indenfor en relativt kort tidshorisont også at skifte til ravulizumab.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har i deres ansøgning indsendt data for:

- Ændring i hæmoglobinniveau fra baseline til uge 16 (primære effektmål i PEGASUS)
- Udvalgte sekundære effektmål i PEGASUS omfattede:
 - o andelen af patienter, som ikke havde behov for transfusioner i løbet af den randomiserede periode (transfusionsfrihed)
 - o absolut retikulocytal, ændring fra baseline til uge 16
 - o LDH, ændring fra baseline til uge 16
 - o FACIT-Fatigue, ændring fra baseline i score på spørgeskemaet.

Derudover har ansøger også indsendt data for op til 48-ugers behandling med pegcetacoplan (dvs. data fra den 32-ugers pegcetacoplan-periode, som lå efter den 16-ugers randomiserede periode).



I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes data fra effektmålene vedr. hæmoglobinniveau, transfusionsuafhængighed og sikkerhed for den randomiserede periode (16 uger). Derudover anvendes også data for livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30, som var et sekundært effektmål i PEGASUS. EORTC-QLQ-C30 målt over hele opfølgingsperioden i PEGASUS danner grundlag for estimeringen af værdier for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL-værdier) i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor det mappes til EQ-5D-5L (se afsnit 3.3).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet er enig i ansøgers valg af effektmål, men ekskluderer LDH og retikulocytantal, fordi hæmoglobinniveau anses for relevant og tilstrækkelig som markør for graden af anæmi. LDH er primært en markør for intravaskulær hæmolyse, og da det ikke forventes, at pegcetacoplan har en anden eller en yderligere effekt på den intravaskulære hæmolyse i forhold til eculizumab eller ravulizumab (jf. afsnit 1.3 og 1.4), forventes ingen betydende forbedring i LDH. Retikulocytallet er afhængigt af hæmoglobinniveauet og kan være påvirket af forskellige målemetoder i forskellige lande samt mangeltilstande med fx jern og folinsyre.

Transfusionsuafhængighed og FACIT-Fatigue score er direkte patientrelevante effektmål. Hæmoglobinniveau er en objektiv markør, som ikke forventes at være påvirket af det ublindede studiedesign. Selvom målet ikke er direkte patientrelevant, er det dog korreleret til patienternes livskvalitet, da anæmi ofte er primær årsag til symptomer som fx træthed, hovedpine, smerter mm. [16].

FACIT-Fatigue er et relevant spørgeskema i sammenhæng med PNH, fordi fatigue (træthed, udmattelse) er et udtalt symptom hos patienter med PNH, og fatigue er korreleret til anæmi. For at vurdere den generelle livskvalitet, inddrager Medicinrådet desuden resultater fra spørgeskemaet EORTC-QLQ-C30. EORTC-QLQ-C30 dækker flere aspekter end blot fatigue. EORTC-QLQ-C30 er desuden anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.

Effekten af pegcetacoplan og eculizumab er sammenlignet over 16 uger, hvilket må anses for en kort periode for en kronisk sygdom. Medicinrådet vurderer dog, at perioden er tilstrækkelig til at evaluere, om pegcetacoplan medfører en reduktion i patienternes hæmolyse, fordi blodværdierne forventeligt vil ændre sig indenfor få uger, hvis lægemidlet har effekt. Det er dog svært at vurdere, om effekten vil være vedvarende over længere tid. Tilsvarende er det tvivlsomt, om den fulde effekt på gennembrudshæmolyse kan vurderes indenfor 16 uger, da gennembrudshæmolyse sker sporadisk og ofte er fremprovokeret af infektioner.

Det havde været relevant at se langtidsbivirkninger ved pegcetacoplan ud over de 48 uger samt yderligere at kunne vurdere lægemidlets effekt på mavesmerter og trombosetendens. Tromboser forekommer sjældent og er ikke nødvendigvis korreleret med patientens anæmi. Det vil kræve studier af meget stor størrelse udført over en lang årrække for at kunne detektere en forskel mellem lægemidlerne på risikoen for trombose. Der forventes flere data vedr. bivirkninger med længere opfølgningstid med det igangværende opfølgingsstudie (nævnt i afsnit 2.2.1), som efter planen afsluttes i august 2022.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgningen er baseret på resultater fra PEGASUS-studiet under antagelse af overførbare af effekt og sikkerhed mellem eculizumab og ravulizumab som beskrevet i afsnit 2.1.

Kontinuerte effektmål (inkl. ændring fra baseline i hæmoglobin, FACIT-fatigue og EORTC-QLQ-C30) i PEGASUS analyseres ved hjælp af en *mixed-effects model for repeated measures* (MMRM). I modellen justeres for baseline hæmoglobinniveau, transfusionshistorik og blodpladetal, og der tages højde for, at målingerne på patientniveau er korrelerede.

Ansøger har i deres ansøgning både inkluderet analyser, hvor patienter, der modtog blodtransfusion, var medtaget, og hvor de var censurerede. Det skyldes, at blodtransfusion trækker patientens blodværdier mod normalisering, og blodværdier, som fx hæmoglobin, vil derfor ikke være udtryk for lægemidlernes effekt, men effekten af transfusion. Ved censurering af patienter, der modtog transfusioner, blev alle efterfølgende værdier for patienter, der modtog en transfusion, rapporteret som *missing/manglende*.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet accepterer generelt ansøgers tilgang. Medicinerådet vurderer, at det er relevant at anvende censurerede data for effektmålet hæmoglobinniveau. For patientrapporterede effektmål (FACIT-Fatigue og EORTC-QLQ-C30) har Medicinerådet valgt at anvende ucensurerede data. Det skyldes, at livskvaliteten i de to behandlingsarme vil være påvirket af såvel lægemidlernes effekt som eventuelt transfusionsbehov, og Medicinerådet ønsker at sammenligne livskvaliteten for det samlede behandlingsalternativ, dvs. inklusive transfusion.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 7. Forskelle mellem pegcetacoplan og eculizumab for inkluderede effektmål

Effektmål	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Resultat
Ændring fra baseline i hæmoglobinniveau, g/dl ± SE (95 % CI)	2,37 ± 0,4 (2,27; 2,53)	-1,47 ± 0,7 (-1,73; -1,27)	3,84 (2,3; 5,3)
Transfusionsafhængighed, % (95 % CI)	85,4 (74,5; 96,2)	15,4 (4,1; 26,7)	62,53 %-point (48,30; 76,77)
Ændring fra baseline i FACIT-Fatigue score, LS gennemsnit ± SE (95 % CI)*	9,65 ± 1,41 (6,8; 12,5)	-1,69 ± 1,47 (-4,66; 1,28)	11,34 (7,47; 15,22)



Effekt mål	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)	Resultat
Ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 Global Health Status, mean ± SD (95 % CI)*	16,20 ± 21,7 (8,85; 23,55)	-4,86 ± 18,51 (-11,12; 1,40)	21,06 ± 20,184 (11,57; 30,55)

*ucensureret

2.4.3 Hæmoglobin, ændring fra baseline til uge 16

Effekt målet er relevant, da det fortæller, om patienterne vedbliver at være anæmiske. Resultaterne er angivet i Tabel 8.

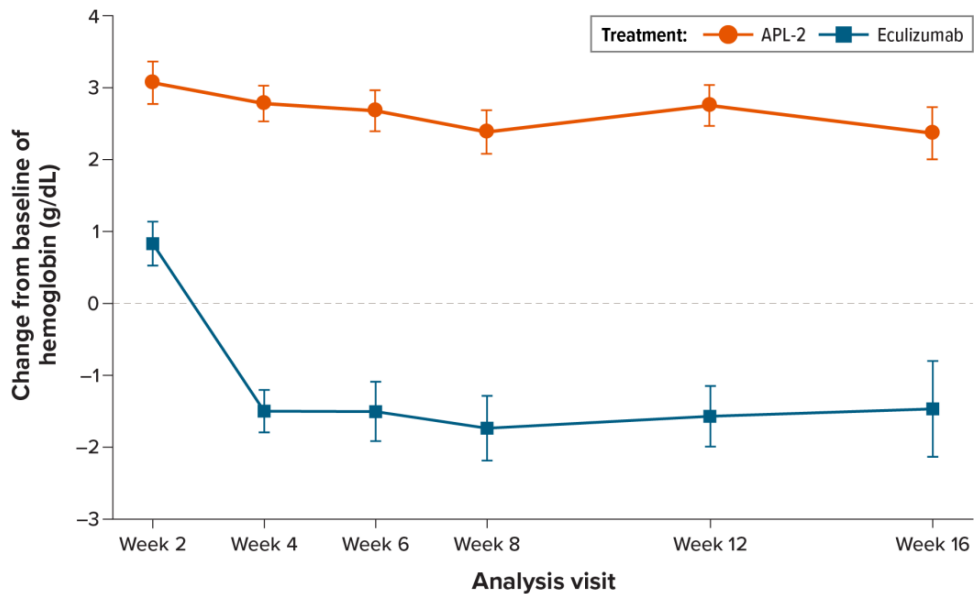
Patienter behandlet med pegcetacoplan opnåede en stigning i hæmoglobin på 2,37 g/dl (1,5 mmol/L) fra baseline til uge 16. For patienter behandlet med eculizumab var hæmoglobinniveauet ved uge 16 faldet i forhold til deres baselineværdi med -1,47 g/dl (-0,9 mmol/L). Den justerede gennemsnitlige forskel ved uge 16 mellem de to grupper var 3,84 g/dl (95 % CI: 2,33 - 5,34) (svarende til 2,4 mmol /L, 95 % CI: 1,4 – 3,3 mmol/L) til pegcetacoplans fordel.

Tabel 8. Justeret (*least squares*) gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 16 i hæmoglobinniveau, censureret for transfusioner, baseret på en MMRM-model

Pegcetacoplan (N = 41), LS mean (SE) g/dl [^]	Eculizumab (N = 39), LS mean (SE) g/dl [^]	Forskel (95 % CI)*
2,37 (0,363)	-1,47 (0,666)	3,84 (2,33-5,34), p < 0,0001

*Ændring angiver forskel i hæmoglobinniveau i den pågældende uge mellem pegcetacoplan og eculizumabgruppen. [^]enheden g/dl kan ganges med 0,6206 for at omkonvertere enheden til mmol/L. Forkortelser: CI = konfidensinterval. LS = least square. SE = standard error.

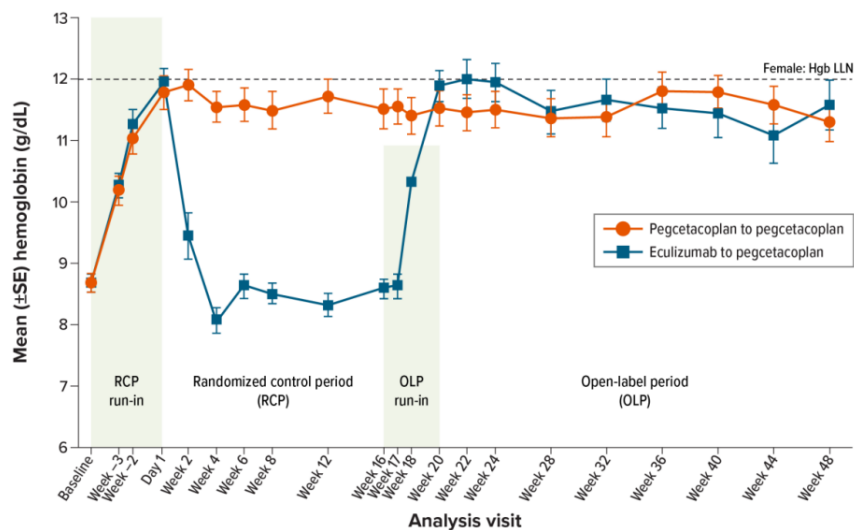
Figur 3 viser udviklingen i hæmoglobin ved baseline og for den 16-ugers randomiserede kontrollerede periode baseret på observeret gennemsnit. Dag 1 er første dag efter run-in-perioden, hvor alle patienter har modtaget begge lægemidler. Stigningen fra baseline til dag 1 er altså udtryk for effekten af kombinationsbehandlingen. Efter dag 1 falder hæmoglobin for kontrolgruppen, mens pegcetacoplans gruppens hæmoglobin forbliver nogenlunde stabilt.



Figur 3. LS mean (\pm SE)-ændring fra baseline i hæmoglobinniveau ved en MMRM-model, censureret for transfusion i den randomiserede kontrollerede periode.

Forkortelser: APL-2 = pegcetacoplan.

Figur 4 viser observerede hæmoglobinniveauer for begge grupper under hele studiet, dvs. fra baseline frem til open-label-perioden, hvor alle patienter modtog pegcetacoplan.



Figur 4. Observeret hæmoglobinniveau igennem hele PEGASUS' studieperiode. Alle patienter i kontrolarmen skiftede til pegcetacoplan i open-label-perioden (uge 17-48).

Medicinerådets vurdering af ændring i hæmoglobin fra baseline til uge 16

Data viser, at behandling med pegcetacoplan kan øge patienternes hæmoglobinniveau, og at hæmoglobinniveauet stabiliseres efter cirka 4 uger og forbliver stabilt i op til 16 uger. Censurering for transfusion kan have medført selektionsbias, fordi patienter med sværest sygdom formentlig vil have større transfusionsbehov. Dette er særligt vigtigt,



fordi censurering er særligt udtalt i kontrolgruppen, hvor kun 6 patienter forblev transfusionsfri ved 16 uger. Ansøger har taget højde for denne bias ved at foretage en justering for baselinehæmoglobin, transfusionshistorik samt blodpladetal i MMRM-analysen. MMRM-analysen justerer for ovenstående bias, under antagelsen af at transfusionerne kan forklares ved disse prognostiske variable. Medicinrådet vurderer, at analyserne er udført metodisk korrekt.

Af Figur 4 ses, at hæmoglobinniveauet ved behandling med pegcetacoplan forbliver stabilt i op til 48 uger. Det kan ikke ud fra data vurderes, om risikoen for gennembrudshæmolyse, som kan forekomme sporadisk fx pga. infektioner, er ændret ved behandling med pegcetacoplan pga. antal patienter og tidshorisont i studiet.

2.4.4 Transfusionsuafhængighed under 16-ugers randomiseret kontrolleret periode

For at opnå en ensartet praksis for anvendelse af transfusioner i PEGASUS blev det prædefineret, at transfusioner måtte gives ved Hb < 7 g/dl (4,3 mmol/L) uden symptomer og ved Hb < 9 g/dl (5,6 mmol/L) med samtidige symptomer på anæmi.

Af Tabel 9 ses det, at 35/41 (85,4 %) af patienterne i pegcetacoplangruppen og 6/35 (15,4 %) i eculizumabgruppen forblev transfusionsfri i den randomiserede periode på 16 uger, svarende til en forskel på 62,5 %-point (95 % CI 48,30; 76,77).

Tabel 9. Antal patienter, som hhv. undgik transfusioner og fik transfusioner i den 16-ugers randomiserede periode af PEGASUS

Transfusionsuafhængighed	Pegcetacoplan (N = 41)	Eculizumab (N = 39)
Ja (dvs. ingen transfusion)	35 (85,4 %)	6 (15,4 %)
Nej	6 (14,6 %)	33 (84,6 %)
Modtog mindst en transfusion*	5 (83,3 %)	33 (100 %)
Udgik af studiet uden at få en transfusion**	1 (16,7 %)	0
Absolut forskel [^] (95% CI), p-værdi	62,53 %-point (48,30; 76,77), < 0,0001	

*individer, som fik mere end én transfusion, blev kun talt med den første gang, **individer, som udgik af studiet i den 16-ugers periode uden at have fået en transfusion, blev i analysen talt med, som om vedkommende havde fået en transfusion. [^]Forskellen er beregnet ved brug af Miettinen-Nurminen-metoden. Forkortelse: CI = konfidensinterval.

Det gennemsnitlige antal enheder af pakkede røde blodlegemer i den randomiserede kontrollerede periode var tilsvarende lavere i pegcetacoplangruppen (0,6 pakker) sammenlignet med eculizumabgruppen (5,1 pakker).



Medicinerådets vurdering af transfusionsafhængighed

Behandling med pegcetacoplan reducerer transfusionsbehovet; en større andel af patienterne forblev transfusionsfri med pegcetacoplan, og indgivet mængde af blod faldt tilsvarende.

2.4.5 FACIT-Fatigue score, ændring fra baseline til uge 16

FACIT-Fatigue er et spørgeskema med 13 spørgsmål, som afdækker graden af fatigue hos patienten. Ved fatigue menes træthed, som opleves som fuldstændig udmattelse hos patienten, og som ikke umiddelbart forsvinder efter hvile. Hvert spørgsmål kan besvares på en 5-punkts Likert-lignende skala rangerende fra *slet ikke* til *meget*, og får baseret på responset en score mellem 0 og 4. Patienterne kan samlet score mellem 0 og 52 point, hvor høj score angiver, at livskvaliteten i mindre grad er påvirket af fatigue. Spørgeskemaet spørger ind til patientens tilstand i den forgangne uge. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen fastsat til en stigning på ≥ 3 point [17].

I den randomiserede kontrollerede periode af PEGASUS blev FACIT-Fatigue besvaret af patienten ved baseline (ved opstart af run-in-perioden) og ved kontrollerne i uge 1, 2, 4, 6, 8, 12 og 16 forud for administration af lægemiddel.

FACIT-Fatigue scoren steg i gennemsnit med 9,65 point fra baseline til uge 16 for patienter i pegcetacoplangruppen, mens den faldt med -1,69 point for patienter i eculizumabgruppen, svarende til en gennemsnitlig forskel på 11,34 point (95 % CI 7,47; 15,22) ved uge 16. Resultaterne ses i Tabel 10.

Tabel 10. Ændring fra baseline til uge 16 i FACIT-Fatigue score, MMRM, ikke censureret for transfusion

	Pegcetacoplan (N = 41) LS mean (SE)	Eculizumab (N = 39) LS mean (SE)	Forskel (95% CI) i LS mean (vs. eculizumab)
Uge 2	11,14 (1,230)	0,69 (1,315)	10,45 (7,05; 13,84)
Uge 4	9,03 (1,452)	-3,76 (1,541)	12,78 (8,73; 16,83)
Uge 6	8,17 (1,411)	-1,29 (1,490)	9,46 (5,54; 13,38)
Uge 8	10,51 (1,305)	-0,32 (1,375)	10,83 (7,25; 14,42)
Uge 12	10,34 (1,316)	-0,71 (1,372)	11,04 (7,45; 14,64)
Uge 16	9,65 (1,409)	-1,69 (1,466)	11,34 (7,47; 15,22)

Forkortelse: CI = konfidensinterval, LS = least square, SE = standard error.

Medicinerådets vurdering af FACIT-Fatigue

Forskellen i FACIT-Fatigue-score ved uge 16 overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 3 point og anses dermed for klinisk betydende. Udsving i kontrolgruppen mellem uge 2 og 4 skyldes formentlig en *carry-over*-effekt af pegcetacoplan fra *run-in*-perioden. Medicinerådet bemærker, at udvikling i FACIT-Fatigue scoren hen over studiets



opfølgning følger udviklingen i hæmoglobinniveauet. Det bekræfter sammenhængen mellem anæmi (hæmoglobinniveau) og fatigue. Medicinrådet bemærker, at patienterne ikke var blindet til deres behandling, hvilket kan have påvirket deres svar i FACIT-Fatigue-spørgeskemaet.

Medicinrådet bemærker desuden, at FACIT-Fatigue-score i pegcetacoplangruppen er på niveau med den fatigue-score, man finder i den generelle befolkning, som i litteraturen er rapporteret til i gennemsnit 43,6 (SD 9,4) point [18].

2.4.6 EORTC-QLQ-C30, ændring fra baseline til uge 16

EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål, som er udviklet til at måle livskvalitet hos patienter med kræft. Spørgeskemaet dækker en række funktionelle domæner (fx fysisk, emotionel og kognition) og typiske symptomer ved kræftsygdomme (fx fatigue, smerte, kvalme). Herudover angiver patienten deres opfattede livskvalitet og helbredstilstand på en skala fra 1-7. På baggrund af besvarelserne beregnes en samlet score for livskvalitet. Ansøger har rapporteret individuelle estimater for alle dele af spørgeskemaet samt den samlede Global Health Status (GHS), som opgøres på en skala fra 0 til 100, hvor høj score repræsenterer høj livskvalitet. Den mindste klinisk relevante forskel på GHS er undersøgt hos patienter med bryst- eller lungekræft, hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point på den globale skala, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [19].

I PEGASUS blev spørgeskemaet gennemført på samme tidspunkter som FACIT-Fatigue, dvs. ved klinikbesøg umiddelbart inden administration af lægemiddel, og spørgeskemaet spørger ind til patientens tilstand den seneste uge.

Ansøger har leveret data med og uden censurering for transfusion. Ucensurerede data viser en gennemsnitlig (LS mean)-ændring fra baseline til uge 16 i global score på 16,20 (95 % CI: 8,85; 23,55) i pegcetacoplangruppen mod -4,86 (95 % CI: -11,12; 1,40) i eculizumabgruppen, svarende til en forskel mellem grupperne på 21,06 (95 % CI: 11,57; 30,55). Resultaterne ses i Tabel 11.

Tabel 11. LS mean ændring fra baseline til uge 16 i EORTC-QLQ-C30, ucensureret for transfusion, inklusive alle tilgængelige data

	Pegcetacoplan (N = 36), mean (SD)		Eculizumab (N = 36) mean (SD)		Gennemsnitlig forskel, LS mean (SD)	
	Mean (SD)	95 % CI	Mean (SD)	95 % CI	Mean (SD)	95 % CI
Global Health Status (QoL)	16,20 (21,73)	8,85; 23,55	-4,86 (18,51)	-11,12; 1,40	21,06 (20,18)	11,57; 30,55

Data censureret for transfusion viste en forskel mellem grupperne i gennemsnitlig (LS mean) ændring fra baseline på 18,62 (95 % CI: 0,12; 37,13). Resultater for de individuelle elementer af spørgeskemaet kan ses i ansøgningens tabel 91 (censureret for transfusion) og 94 (ikke censureret for transfusion)



Medicinrådets vurdering af EORTC-QLQ-C30

Medicinrådet vurderer, at EORTC-QLQ-C30 dækker funktioner og symptomer, som er relevante for patienter med PNH. Medicinrådet har lagt vægt på estimatet for den samlede score for livskvalitet (Global health score) uden censurering for transfusion, for at kunne sammenligne livskvalitet ved de samlede behandlingsalternativer, inkl. betydningen af transfusion.

Pegcetacoplan medfører en øget livskvalitet for patienterne sammenlignet med eculizumab. Sammenholdt med de publicerede grænser for klinisk relevante forskelle, som er fundet hos patienter med bryst- eller lungekræft, er ændringen i størrelsesordenen moderat til stor.

Resultaterne for EORTC-QLQ-C30 er konsistente med resultaterne for FACIT-Fatigue og hæmoglobin og understøtter sammenhængen mellem graden af anæmi og patienternes livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Medicinrådet baserer sammenligningen af sikkerhed på den randomiserede kontrollerede periode i PEGASUS. Da der er tale om et meget begrænset datagrundlag (ca. 40 patienter i hver gruppe, fulgt i 16 uger) har Medicinrådet konsulteret EMAs *public assessment report* (EPAR) for pegcetacoplan for at vurdere forekomsten af mere sjældne og potentielt alvorlige bivirkninger ved pegcetacoplan.

Sikkerhed opgøres som *treatment emergent adverse events* (TEAEs), dvs. en uønsket hændelse, som opstår, mens patienten er i behandling med enten eculizumab eller pegcetacoplan.

Uønskede hændelser i den randomiserede periode af PEGASUS

I den randomiserede kontrollerede periode af PEGASUS oplevede 36/41 (87,8 %) patienter i pegcetacoplangruppen mindst 1 TEAE, mens det samme var tilfældet for 34/39 (87,2 %) patienter i eculizumabgruppen.

16/41 (39 %) af patienterne i pegcetacoplangruppen og 7/39 (18 %) af patienterne i eculizumabgruppen rapporterede en TEAE, som blev relateret til behandlingen. Den mest almindelige TEAE i både pegcetacoplan- og eculizumabgruppen var reaktioner relateret til injektionsstedet (37 % vs. 3 %), diarré (22 % vs. 3 %), hæmolyse (10 % vs. 23 %), hovedpine (7 % vs. 23 %) og træthed (5 % vs. 15 %). De fleste injektionsrelaterede reaktioner var milde af sværhedsgrad og skete tidligt i studiet, ingen af dem ledte til studieophør. Hændelserne med diarré var for de flestes vedkommende enkeltstående og milde tilfælde.

Hæmolyse skete hyppigere i eculizumabgruppen (9/39 patienter, 23 %) end i pegcetacoplangruppen (4/41 10 %). De fire patienter behandlet med pegcetacoplan havde alle et forhøjet LDH-niveau på 3 x den øvre grænse for normalreferenceområdet og havde samtidig en hurtig stigning i LDH. Tre af patienterne ophørte behandlingen med pegcetacoplan og skiftede tilbage til eculizumab som følge af denne hændelse. Der var ingen andre hændelser i pegcetacoplangruppen, som ledte til studieophør [20]. Der var



ingen infektioner med kapselbærende bakterier, som ellers er en risiko ved komplementhæmning.

Alvorlige uønskede hændelser

En sammenlignelig andel i pegcetacoplan- og eculizumabgruppen oplevede alvorlige uønskede hændelser i den randomiserede periode: 7/41 (17,1 %) patienter i pegcetacoplangruppen oplevede i alt 8 alvorlige uønskede hændelser, mens 6/39 (15,4 %) i eculizumabgruppen oplevede 11 alvorlige uønskede hændelser. I pegcetacoplangruppen blev én af hændelserne relateret til lægemidlet, denne hændelse vedrørte ansigtslammelse. Ligeså blev én af hændelserne i eculizumabgruppen relateret til lægemidlet, denne hændelse vedrørte pyrexia (feber).

Der forekom ingen dødsfald eller tromboser i studiet. Der blev dog rapporteret et dødsfald som følge af COVID-19 i den 32-ugers ublindede periode af studiet, som lå efter uge 16.

EMA konkluderer, at pegcetacoplan er forbundet med en mindre stigning i toksicitet hos målpopulationen, men det er ikke muligt at foretage en omfattende vurdering af sikkerhedsprofilen, fordi et begrænset antal patienter har været behandlet med pegcetacoplan i en relativt begrænset tidsperiode. Sikkerheden ved pegcetacoplan synes samlet set sammenlignelig med eculizumab, med en sammenlignelig incidens af AE og SAE i begge grupper.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at forekomsten af bivirkninger ved behandling med pegcetacoplan og eculizumab er af samme størrelsesorden. Det er en forudsætning for inklusion i studiet, at patienterne har været behandlet med eculizumab i mindst 3 måneder. Det betyder, at de patienter, der oplevede de alvorligste bivirkninger ved eculizumab, formentlig ikke er inkluderet, da de må formodes at være ophørt med behandlingen.

Der forekom flere injektionsrelaterede bivirkninger ved pegcetacoplan. Det vurderer Medicinrådet er forventeligt, da pegcetacoplan er en subkutan administrationsform, som tilmed skal administreres hyppigere end eculizumab. Eculizumab administreres intravenøst, hvilket særligt er forbundet med ulemper for de patienter, som er så svære at lægge drop på, at en implantérbær port kan blive nødvendig.

Der var flere tilfælde af diarré hos patienter behandlet med pegcetacoplan. Den hyppigere frekvens af diarré og reaktionerne ved injektionsstedet ved pegcetacoplan vækker dog ikke bekymring, da det for de flestes vedkommende var forbigående og milde hændelser, som ikke ledte til behandlingsophør. Omvendt havde patienter behandlet med eculizumab flere episoder med hovedpine og hæmolyse, hvilket kan forklares ved, at patienterne ikke har tilstrækkelig effekt af deres behandling og dermed ikke tilstrækkelig sygdomskontrol.

Medicinrådet hæfter sig ved, at der ikke forekom infektioner med kapselbærende bakterier, som ellers kan være en risiko ved behandling med komplementinhibitorerne, men som rutinemæssigt imødegås med relevante vaccinationer. Opfølgende



langtidsdata vil dog være relevante at vurdere i denne kontekst. I PEGASUS var det en opfordring, at patienter blev behandlet med antibiotika i studieperioden. Ansøger har oplyst, at hhv. 8 og 6 patienter i pegcetacoplangruppen og eculizumabgruppen modtog antibiotika. Medicinrådet vurderer, at det med lille sandsynlighed vil have betydning for det reelle billede af infektionsrisikoen.

Overordnet vurderes behandlingerne at være veltolererede, men der tages forbehold for, at evidensen på nuværende tidspunkt er baseret på et lille datasæt opsamlet over en kort periode. Tilfældene med gennembrudshæmolyse i pegcetacoplangruppen, som ledte til studieophør, kan være udløst af fx en viral infektion. I studiet kunne hændelserne håndteres vha. behandling med eculizumab, og Medicinrådet vurderer ikke, at det giver grund til bekymring.

Der er klinisk erfaring og evidens for, at ravulizumab har en sammenlignelig sikkerhedsprofil med eculizumab. Medicinrådet vurderer derfor ikke, at bivirkningsprofilen ville have set anderledes ud, hvis pegcetacoplan var blevet sammenlignet med ravulizumab i PEGASUS. Det skal dog bemærkes, at ravulizumab administreres hver 8. uge mod hver 2. uge for eculizumab, hvilket særligt har betydning for sammenligningen af reaktioner ved injektionsstedet.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder ved datagrundlaget opsummeres her:

- Vurderingen er alene baseret på ét klinisk studie, PEGASUS, med ca. 40 patienter i hver arm og sammenligning foretaget over en kort tidshorisont (16 uger).
- Studiet var ikke blindet, hvilket kan have haft en betydning for patientrapporterede effektmål. Ændringer i de patientrapporterede effektmål følger dog ændringerne i det objektive mål hæmoglobin.
- Pegcetacoplan ønskes sammenlignet med ravulizumab, som er dansk standardbehandling. Sammenligningen er baseret på en antagelse om overførbare af effekt- og sikkerhedsdata fra eculizumab i det kliniske studie til ravulizumab.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pegcetacoplan sammenlignet med ravulizumab til patienter med PNH, som stadig er anæmiske efter mindst tre måneders behandling med en C5-hæmmer.

Analysen er baseret på PEGASUS-studiet, og ansøger anvender effektdata for eculizumab fra PEGASUS som proxy for effekten af ravulizumab. Medicinrådets vurdering af antagelsen om, at eculizumab og ravulizumab er ligeværdige behandlingsalternativer, er præsenteret i afsnit 2.1, og Medicinrådet accepterer antagelsen i den sundhedsøkonomiske analyse.

Jf. Medicinrådets metodevejledning burde ansøger have indsendt en analyse, der sammenligner pegcetacoplan med et omkostningseffektivt alternativ (fx 'ingen behandling'). Ansøger har valgt ikke at indsende denne analyse, da ansøger argumenterer for, at sammenligningen med ravulizumab er den mest relevante analyse, da patienter ikke stopper behandling med ravulizumab. Derudover vurderer ansøger, at det ikke er muligt at foretage en sammenligning mellem pegcetacoplan og 'ingen behandling' pga. manglende data for en ubehandlet gruppe og de etiske problemstillinger forbundet med at udføre et studie, hvor behandlingen tages fra nogle patienter.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer på trods af ansøgers argumenter, at det stadig er relevant at sammenligne pegcetacoplan med 'ingen behandling' for at kunne vurdere omkostningseffektiviteten af pegcetacoplan. Medicinrådet har tydeliggjort ønsket om at modtage en sådan sammenligning overfor ansøger. Ansøgers valg om ikke at indsende en analyse, der sammenligner pegcetacoplan med placebo, medfører, at det ikke kan vurderes, om pegcetacoplan er en omkostningseffektiv behandling i sig selv. På baggrund af analysen kan det derfor ikke vurderes, om de samlede omkostninger ved behandling med komplementhæmmer er rimelige i forhold til den samlede effekt heraf for de patienter, som stadig har anæmi efter tre måneders behandling med en C5-hæmmer.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Gennemsnitsalderen i PEGASUS var ca. 49 år, og ansøger anvender en tidshorisont på ca. 51 år, da alle patienter vil være døde i slutningen af modellen ved valg af denne tidshorisont.

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder er omkostninger og effekter diskonteret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % mellem år 36-51.



Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet accepterer ansøgers valg af analyseperspektiv.

Der er usikkerhed forbundet med antagelsen om restlevetiden for denne patientpopulation, hvilket beskrives yderligere i afsnit 3.2.5, og dermed også den relevante tidshorisont. Medicinrådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor tidshorisonten sættes til 40 år.

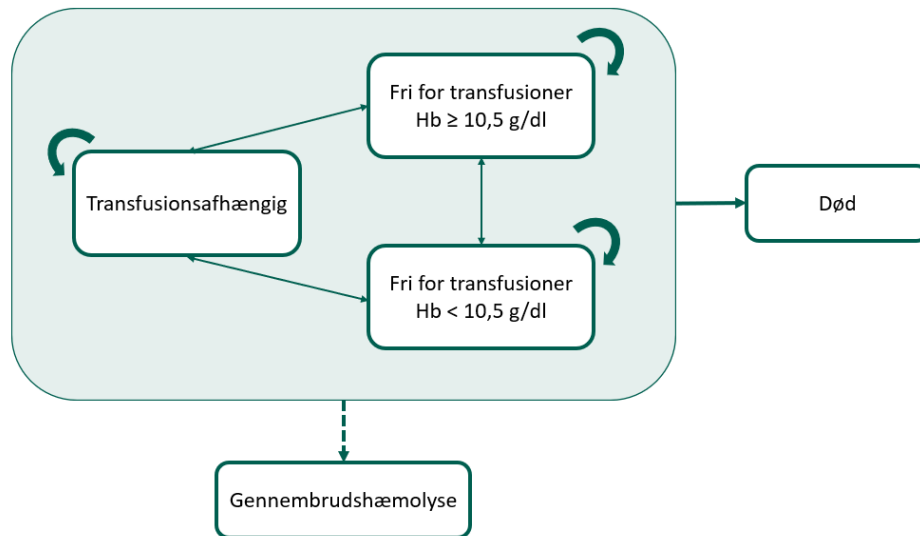
3.2 Model

3.2.1 Modelstruktur

Ansøger benytter en Markov-model til at estimere de inkrementelle QALYs og omkostninger forbundet med anvendelse af pegcetacoplan fremfor ravulizumab. Ansøgers analyse er bygget op omkring lægemidlernes effekt på hæmoglobinniveauet og behovet for blodtransfusioner. Modellen består af fire helbredsstadier, som patienterne kan være i på et givent tidspunkt. De fire stadier er:

- Patienten er fri for blodtransfusioner med $Hb \geq 10,5$ (Fri, $Hb \geq 10,5$ g/dl)
- Patienten er fri for blodtransfusioner med $Hb < 10,5$ (Fri, $Hb < 10,5$ g/dl)
- Patienten har behov for blodtransfusioner (transfusionsafhængig)
- Død.

Nogle PNH-patienter oplever spontan remission. Dette er ikke inkluderet i ansøgers analyse, da ansøger vurderer, at der ikke er grund til tro, at andelen, der oplever spontan remission, skulle afhænge af, hvilken behandling patienten modtager. Ansøgers analyse inkluderer også risikoen for, at patienterne oplever gennembrudshæmolyse. Antagelser vedr. gennembrudshæmolyser er præsenteret i afsnit 3.2.4. Figur 5 viser modellens struktur.



Figur 5. Modellens helbredsstadier, som patienterne kan befinde sig i over tid

Modellens cykluslængde er på fire uger. Ansøger antager på baggrund af data fra PEGASUS, at patienter, der er transfusionsafhængige, i gennemsnit modtager 1 blodtransfusion pr. cyklus ved behandling med pegcetacoplan og 1,3 blodtransfusioner pr. cyklus ved behandling med ravulizumab.

Medicinerådets vurdering af modelstrukturen

Medicinerådet accepterer ansøgers valgte modelstruktur og er enig i ansøgers antagelse om, at andelen af patienter, der oplever spontan remission, ikke vil afhænge af behandlingen. Spontan remission forventes at forekomme lige hyppigt i begge arme og medtages derfor ikke i analysen.

Medicinerådet accepterer antagelserne vedr. de gennemsnitlige antal blodtransfusioner pr. cyklus for patienter, der er transfusionsafhængige, men vurderer, at estimatet er usikkert. Betydningen af, at der er forskel i behovet for blodtransfusioner mellem de to behandlinger, undersøges i en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at alle transfusionsafhængige patienter i gennemsnit får 1 transfusion pr. cyklus.

3.2.2 Transitionssandsynligheder og ekstrapolering af effektdata

Patientens bevægelse mellem de forskellige stadier bestemmes af transitionssandsynligheder, som er sandsynligheder for at rykke til et andet stadie eller forblive i det nuværende stadie på et givent tidspunkt. Det er ikke muligt for en patient at være i flere stadier ad gangen. Patienterne kan efter hver cyklus forblive i deres nuværende stadie eller, med undtagelse af det absorberende stadie *Død*, rykke til alle andre stadier, uanset hvilket stadie patienterne tidligere befandt sig i. Ved modellens start antages alle patienter at være i stadiet *Fri, Hb < 10,5 g/dl*. Når en patient har behov for en blodtransfusion, rykker patienten til stadiet *transfusionsafhængig* og er dér i en cyklus.



Patienternes bevægelse i modellen er estimeret ud fra observeret data fra PEGASUS om patienternes hæmoglobinniveau og transfusionsbehov. Ansøger har estimeret transitionssandsynligheder baseret på data fra den randomiserede kontrollerede periode i PEGASUS; 1 sæt for 1. cyklus, uge 0-4, og 1 sæt for cyklus 2, 3 og 4 baseret på data fra PEGASUS, uge 5-16. Efter uge 16 (dvs. fra cyklus 5) antages det, at alle patienter forbliver i det samme stadie resten af deres liv. Ansøger har estimeret transitionssandsynlighederne med en multinomial log-logistisk regressionsmodel og anvender *half-cycle correction*. Transitionssandsynlighederne for pegcetacoplan og ravulizumab ses i Tabel 12 og Tabel 13.

Tabel 12. Transitionssandsynligheder i modellens cyklus 1 (uge 0-4 i PEGASUS)

Fra	Til		
Pegcetacoplan – første cyklus			
	Transfusionsafhængig	Fri, Hb < 10,5 g/dl	Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl
Transfusionsafhængig	3,5 %	12,1 %	84,4 %
Fri, Hb < 10,5 g/dl	2,4 %	23,2 %	74,4 %
Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl	0,1 %	1,2 %	98,7 %
Ravulizumab – første cyklus			
	Transfusionsafhængig	Fri, Hb < 10,5 g/dl	Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl
Transfusionsafhængig	88,8 %	11,2 %	0,0 %
Fri, Hb < 10,5 g/dl	73,6 %	26,3 %	0,0 %
Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl	59,8 %	39,7 %	0,5 %

Tabel 13. Transitionssandsynligheder i modellens cyklus 2-4 (uge 5-16 i PEGASUS)

Fra	Til		
Pegcetacoplan – cyklus 2-4			
	Transfusionsafhængig	Fri, Hb < 10,5 g/dl	Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl
Transfusionsafhængig	4,8 %	23,9 %	71,2 %
Fri, Hb < 10,5 g/dl	2,9 %	41,1 %	56,0 %
Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl	0,1 %	2,8 %	97,1 %
Ravulizumab – cyklus 2-4			

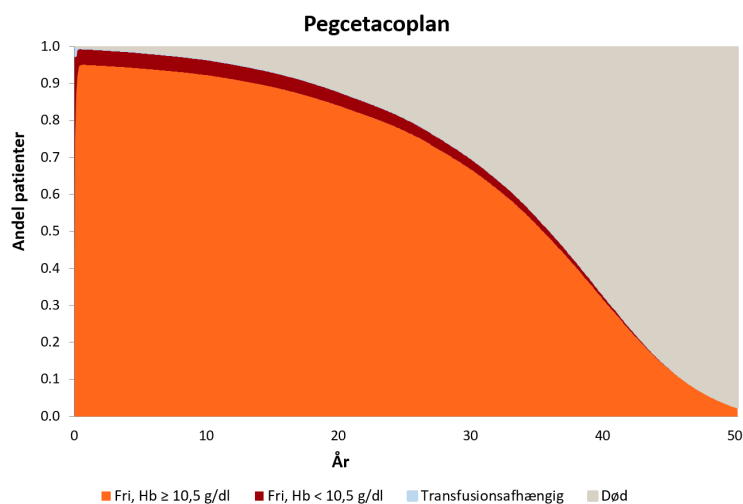


Fra	Til		
	Transfusionsafhængig	Fri, Hb < 10,5 g/dl	Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl
Transfusionsafhængig	60,1 %	39,8 %	0,1 %
Fri, Hb < 10,5 g/dl	34,7 %	65,2 %	0,1 %
Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl	21,9 %	76,2 %	2,0 %

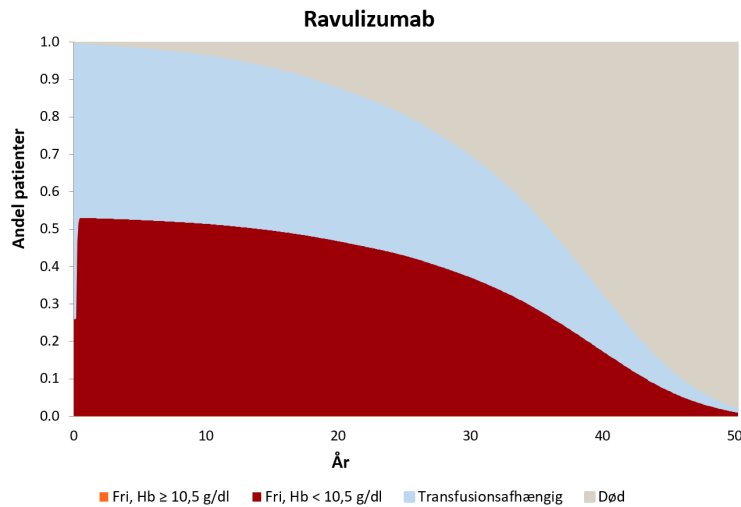
De ovenstående transitionssandsynligheder resulterer i nedenstående fordelinger af patienter, der befinder sig i de forskellige helbredsstadier over tid. Tabel 14 viser fordelingerne af patienterne for hhv. pegcetacoplan og ravulizumab efter 16-ugers behandling baseret på data fra PEGASUS. Figur 6 og Figur 7 viser fordelingen af patienter i hvert helbredsstadium over tid i hhv. pegcetacoplanarmen og ravulizumabarmen.

Tabel 14. Fordeling af patienter i hvert helbredsstadium efter uge 16

	Transfusionsafhængig	Fri, Hb < 10,5 g/dl	Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl
Pegcetacoplan	0,2 %	4,6 %	95,2 %
Ravulizumab	46,6 %	53,4 %	0,1 %



Figur 6. Fordeling af patienter i helbredsstadierne over tid i pegcetacoplanarmen



Figur 7. Fordeling af patienter over tid i ravulizumabarmen

Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder og ekstrapolering af effektdata

Ansøgers analyse bygger på et begrænset datagrundlag med få patienter (hhv. 41 patienter i pegcetacoplanarmen og 39 patienter i eculizumabarmen) og kort opfølgningstid (16 uger). Ekstrapoleringen af data fra 16 uger og omkring 51 år frem er usikker, da det ikke vides, om virkningen af behandlingerne vil være konstant og livslang. Det er dog ikke Medicinerådets forventning, at man vil have et øget transfusionsbehov senere i livet, hvis de er blevet fri for transfusioner i uge 16. Dette understøttes af data fra ekstensionsfasen i PEGASUS, hvor hæmoglobinniveauet for patienter behandlet med pegcetacoplan forblev stabilt i op til 48 uger. Medicinerådet accepterer derfor ansøgers modelstruktur, selvom det er usikkert, hvor godt modellen kan belyse det reelle sygdomsbillede over ca. 51 år.

3.2.3 Behandlingsvarighed

Ansøger antager, at alle patienter fortsætter i behandling resten af deres liv, uanset om patienterne bliver transfusionsfri eller ej. Ansøger baserer denne antagelse på, at der ikke findes andre relevante behandlinger til denne patientpopulation, og patienternes sygdom vil være bedre kontrolleret ved behandling med en komplementhæmmer end ved ingen behandling.

Medicinerådets vurdering af behandlingsvarigheden

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelse vedr. behandlingsvarigheden jf. afsnit 1.3.

3.2.4 Gennembrudshæmolyse

Ifølge ansøger har PNH-patienter større risiko for at opleve gennembrudshæmolyse, tromboser, akut nyreskade, kronisk nyresygdom, forhøjet blodtryk og jernophobning sammenlignet med den generelle befolkning. Komplikationerne er relateret til den underliggende sygdom ved PNH, mens risikoen for jernophobning er relateret til blodtransfusionerne. Ansøger har kun inkluderet risikoen for at få gennembrudshæmolyse, da det var den eneste komplikation, der blev registreret i løbet



af RCT-perioden (16 uger) i PEGASUS. Tabel 15 viser de registrerede gennembrudshæmolyser og ansøgers estimerede sandsynlighed for, at patienterne får gennembrudshæmolyse pr. cyklus i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger antager, at risikoen for gennembrudshæmolyse pr. stadie er konstant over tid.

Tabel 15. Antal registrerede gennembrudshæmolyser i RCT-perioden i PEGASUS fordelt på helbredsstadierne og de estimerede sandsynligheder for gennembrudshæmolyse pr. cyklus

	Transfusionsafhængig	Fri, Hb < 10,5 g/dl	Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl
Antal observerede gennembrudshæmolyser i PEGASUS	17	3	0
Estimeret sandsynlighed pr. cyklus	0,133 %	0,032 %	0,0 %

Medicinerådets vurdering af antagelser vedr. gennembrudshæmolyse

Medicinerådet vurderer, at frekvensen for komplikationer er svær at kvantificere, da det er sjældne hændelser i en sjælden sygdom. Dette skyldes, at sandsynlighederne er baseret på kort opfølgningstid (16 uger), som ekstrapoleres udover en tidshorisont på omkring 51 år med en konstant risiko for gennembrudshæmolyse, hvilket er en usikker antagelse. Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser i mangel på data, der bedre kan informere modellen om risikoen for gennembrudshæmolyse over længere tid.

På trods af at andre komplikationer, såsom tromboser, også er kendte for PNH-patienter, accepterer Medicinerådet ansøgers valg om ikke at inkludere risiko for andre komplikationer i analysen, da disse ikke blev registreret i PEGASUS, og tidshorisont og studiestørrelse ikke er tilstrækkelig til at belyse det. Hændelserne vil formentlig forekomme hos nogle patienter, men det er ikke muligt at estimere forskellen i risiko mellem de to behandlinger. Derfor inkluderes disse typer af hændelser ikke i den sundhedsøkonomiske analyse. På grund af det sparsomme datagrundlag i PEGASUS og deraf store usikkerhed omkring gennembrudshæmolyse undersøger Medicinerådet betydningen af gennembrudshæmolyser for det samlede resultat ved at ekskludere gennembrudshæmolyser i en følsomhedsanalyse.

3.2.5 Dødelighed

Ansøger antager, at dødeligheden for PNH-patienter er tilsvarende den generelle befolknings dødelighed. Ansøger anvender derfor data fra Danmarks Statistik til at modellere dødelighed i analysen. Ansøger argumenterer for dette valg, da overlevelsedata for eculizumab (for den fulde PNH-population) tyder på, at overlevelsen er sammenlignelig med den generelle befolkning [6]. Ansøger antager, at patienterne har samme dødelighed, uanset hvilken behandling de modtager, uanset hvilket stadie de befinder sig i, og uanset om de oplever gennembrudshæmolyser eller ej.

Medicinerådets vurdering af antagelser vedr. dødeligheden

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at dødeligheden for PNH-patienter svarer til dødeligheden i den generelle befolkning er en overestimering af overlevelsen



for denne patientpopulation. Patienter, der oplever PNH-relaterede komplikationer såsom tromboser, vil have nedsat levetid sammenlignet med den generelle befolkning. Det er usikkert, hvilken restlevetid denne patientpopulation i gennemsnit har. Medicinrådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor tidshorizonten sættes til 40 år, for at undersøge hvilken betydning den gennemsnitlige overlevelse har for analysens resultat. Når tidshorizonten sættes til 40 år, antages det, at alle patienter er døde efter 40 år i pegcetacoplanarmen og ravulizumabarmen. Medicinrådet vurderer, at patienter, der opnår sygdomskontrol med pegcetacoplan, potentielt kan have en øget overlevelse, men dette er ikke dokumenteret og derfor meget usikkert. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers antagelse om, at overlevelsen vil være ens, uanset hvilken behandling patienterne modtager.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Helbredsrelateret livskvalitetsværdier for helbredsstadierne

Ansøger estimerer værdier for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) forbundet med behandling med pegcetacoplan og ravulizumab ved brug af EORTC-QLQ-C30-data indsamlet i PEGASUS. EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle patienters fysiske, psykiske og sociale funktioner og anvendes ofte ved kræftsygdomme.

Ansøger har lavet en algoritme, der konverterer EORTC-QLQ-C30-data fra PEGASUS til EQ-5D-5L. Algoritmen er en lineær regressionsmodel lavet på baggrund af en upubliceret undersøgelse lavet af ansøger, hvor 71 PNH-patienter blev bedt om at besvare både EORTC- og EQ-5D-5L-spørgeskemaer. Algoritmen anvendes til at konvertere EORTC-QLQ-C30-data fra PEGASUS til EQ-5D-5L, og ansøger anvender danske præferencevægte til at estimere HRQoL-værdier for de tre helbredsstadier. HRQoL-værdien for død er 0.

Tabel 16. Helbredsrelateret livskvalitet i de tre helbredsstadier

Stadie	HRQoL-værdi	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
Transfusionsafhængig	0,734	0,695-0,774	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-5L	Jensen et al. 2021 [21]
Fri, Hb < 10,5 g/dl	0,749	0,711-0,787	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-5L	Jensen et al. 2021[21]
Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl	0,829	0,792-0,867	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-5L	Jensen et al. 2021[21]

Data for EORTC-QLQ-C30 blev indsamlet i PEGASUS i en screeningsperiode og ved tidspunkterne: uge -4, -2, dag 1, uge 2, 4, 6, 8, 12, 16, 17, 18, 20, 22, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 54, 60. Dermed indgår data for livskvaliteten, som blev indsamlet efter den randomiserede periode (uge 0-16). Mellem ugerne -4 og 49 besvarede mellem 59 og 77



patienter spørgeskemaet. Ansøger baserer HRQoL-værdierne på samlet livskvalitetsdata for begge arme i PEGASUS, da livskvaliteten antages at afhænge af, hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i, og ikke hvilken behandling patienten modtager. Ansøger aldersjusterer nytteværdierne, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Til sammenligning har ansøger indsendt HRQoL-værdier baseret på en anden publiceret algoritme, som konverterer EORTC-data til EQ-5D-3L-data og herefter vægtet ift. engelske præferencevægte [22]. Ansøger finder følgende HRQoL-værdier (95 % CI):

- 1) Transfusionsafhængig = 0,751 (0,720; 0,782)
- 2) Fri, Hb < 10,5 g/dl = 0,788 (0,757; 0,818)
- 3) Fri, Hb ≥ 10,5 g/dl = 0,845 (0,8150; 875).

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet har valideret ansøgers algoritme til konvertering af EORTC-QLQ-C30-data til EQ-5D-5L-data og accepterer ansøgers tilgang. HRQoL-værdierne vurderes at være klinisk plausible, men Medicinrådet vurderer, at HRQoL-værdien for patienter, der er transfusionsafhængige, kan være underestimeret. Da flere patienter i ravulizumabarmen har behov for blodtransfusioner, kan en for lav HRQoL-værdi for transfusionsafhængige patienter gøre, at QALY-gevinsten ved anvendelsen af pegcetacoplan bliver overestimeret. Patienter, der er transfusionsafhængige, har det generelt værst lige op til transfusionen, hvorefter symptomerne på anæmi falder. Som regel modtager danske patienter transfusioner i forbindelse med en kontrol, efter deres blodværdier er blevet målt. Hvis patienten har besvaret livskvalitetsspørgeskemaet, når symptomerne er værst, kan den generelle livskvalitet for transfusionsafhængige patienter være underestimeret. Medicinrådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor HRQoL-værdien for transfusionsafhængige patienter sættes til den samme værdi, som for patienter i stadiet *Fri, Hb < 10,5 g/dl* (HRQoL = 0,749), for at se betydningen for analysens resultat.

3.3.2 Fald i HRQoL ved bivirkninger og komplikationer

Ansøger antager, at betydningen af bivirkninger og gennembrudshæmolyser for livskvaliteten bliver opfanget i det indsamlede livskvalitetsdata. Der er derfor ikke tillagt specifikke fald i HRQoL-værdier (*disutilities*) ved givne bivirkninger eller gennembrudshæmolyse for at undgå, at det medregnes to gange.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Livskvalitetsmålingerne vurderes at være foretaget tilstrækkelig hyppigt til at opfange betydningen af bivirkninger og gennembrudshæmolyse for livskvaliteten. Medicinrådet accepterer derfor ansøgers valg og er enig i, at der vil være risiko for at underestimere HRQoL-værdierne ved at inkludere yderligere reduktion af HRQoL-værdierne i forbindelse med bivirkninger eller gennembrudshæmolyser.



3.4 Omkostninger

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse inkluderer omkostninger til lægemidler, supplerende behandling, administration, monitorering, bivirkninger og behandling af gennembrudshæmolyser. Ansøgers analyse er baseret på enhedsomkostninger fra 2021. Medicinrådet opdaterer alle enhedsomkostninger til 2022-takster i egen hovedanalyse.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger antager, at patienter, der modtager pegcetacoplan, modtager den anbefalede dosis af pegcetacoplan på 1.080 mg to gange ugentligt, og at patienter, der modtager ravulizumab, i gennemsnit modtager en dosis på 3.300 mg hver 8. uge. Dette svarer til, at den gennemsnitlige patient vejer mellem 60 og 100 kg. I PEGASUS var den gennemsnitlige vægt ca. 75 kg.

Lægemiddelpriserne for pegcetacoplan og ravulizumab angives i Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2023)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Pegcetacoplan	1.080 mg	1 stk.	■	Amgros
Ravulizumab	1.100 mg	1 stk.	■	Amgros

*Prisen er betinget af en anbefaling af pegcetacoplan. Anbefales pegcetacoplan ikke som standardbehandling, vil den gældende pris være ■ DKK.

En andel af patienter, der ikke havde tilstrækkelig effekt af pegcetacoplan i PEGASUS, fik øget deres dosis, således at patienterne fik 1.080 mg pegcetacoplan hver tredje dag i stedet for to gange om ugen. Ansøger undersøger betydningen af denne dosisøgning i en følsomhedsanalyse. I følsomhedsanalysen antager ansøger, at alle patienter vil skifte tilbage til den anbefalede dosering med 1.080 mg to gange ugentligt fra cyklus 5, og at ingen patienter har behov for en øget dosis fra cyklus 5 og frem.

Fordelingen af doseringerne af pegcetacoplan, som blev registreret i PEGASUS ses i Tabel 18.

Tabel 18. Dosering af pegcetacoplan registreret i PEGASUS samt ansøgers antagelser vedr. dosisfordelingen fra cyklus 5 og frem

Cyklus	Tid observeret i PEGASUS	Dosering	Anvendelse	Kilde
0-1	Uge 4-7	1.080 mg x 2 ugentligt	100 %	Observerede doseringer i den randomiserede periode af PEGASUS
		1.080 mg hver 3. dag	0 %	
2-3	Uge 8 – 14	1.080 mg x 2 ugentligt	97,6 %	
		1.080 mg hver 3. dag	2,4 %	



Cyklus	Tid observeret i PEGASUS	Dosering	Anvendelse	Kilde
4	Uge 15 – 16	1.080 mg x 2 ugentligt	95,1 %	
		1.080 mg hver 3. dag	4,9 %	
5-slutning af modellens tidshorisont	N/A	1.080 mg x 2 ugentligt	100 %	Antagelse
		1.080 mg hver 3. dag	0 %	

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vælger at estimere lægemiddelomkostningerne på baggrund af data for dosis fra PEGASUS, hvor der tages højde for, at nogle patienter øger deres ugentlige dosis. Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelse om, at patienter, der først er steget i dosis med pegcetacoplan, og herefter skifter tilbage til den anbefalede dosis fra cyklus 5, formentlig underestimerer lægemiddelomkostningerne for pegcetacoplan. Det vurderes ikke, at ansøger argumenterer tilstrækkeligt for, hvorfor patienter umiddelbart skulle kunne reducere deres dosis igen fra netop dette tidspunkt. Medicinerådet bemærker, at flere patienter øger deres ugentlige dosis, jo længere tid patienterne har været i behandling i PEGASUS, selv om der er tale om en lille andel. Det er derfor usikkert, om behovet for at øge dosis hos flere patienter ville have været større, hvis man havde fulgt patienterne i længere tid. Medicinerådet vurderer, at det er mere sandsynligt, at de patienter, der har været nødt til at øge dosis for at opnå tilstrækkeligt respons, vil blive på den øgede dosis. Medicinerådet antager derfor i egen hovedanalyse, at 4,9 % af patienterne fra cyklus 5 og frem modtager 1.080 mg pegcetacoplan hver 3. dag. Nogle patienter vil måske kunne reducere deres ugentlige dosis, hvis de har god respons over en længere periode. Medicinerådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvor den anbefalede dosis for pegcetacoplan anvendes for alle patienter.

Medicinerådet vurderer, at der vil være en periode på omkring en måned, hvor patienterne modtager både ravulizumab og pegcetacoplan for at sikre en konstant hæmning af komplementsystemet. Medicinerådet inkluderer omkostninger til denne skifteperiode i pegcetacoplanarmen.

3.4.2 Supplerende behandling

Udover lægemiddelomkostninger til pegcetacoplan og ravulizumab antager ansøger også, at der vil være lægemiddelomkostninger til supplerende behandling, og behovet vil afhænge af, hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i. Ansøger inkluderer lægemiddelomkostninger til kortikosteroid, erythropoietin, jernkærling, QT-forlængende medicin og akut brug af antibiotika.

Medicinerådets vurdering af supplerende behandling

Som udgangspunkt anvendes erythropoietin, profylaktisk antibiotika og QT-forlængende medicin ikke i dansk praksis, og Medicinerådet ekskluderer derfor omkostningerne i egen



hovedanalyse. Medicinrådet accepterer derudover ansøgers antagelser, men da omkostningen til supplerende behandling har minimal betydning for analysens resultat, beskrives antagelserne ikke yderligere.

3.4.3 Administrationsomkostninger

Pegcetacoplan administreres med en infusionspumpe, og ansøger antager, at patienter, som sættes i behandling med pegcetacoplan, vil modtage deres første administration på hospitalet, hvor de samtidig vil blive oplært i selvadministration. Til estimeringen af denne omkostning anvender ansøger DRG-taksten på 3.203 DKK (DRG 2021: 17MA98, MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år). De efterfølgende administrationer af pegcetacoplan, antager ansøger, vil blive foretaget af patienten selv i eget hjem. Ansøger antager, at en infusionspumpe koster 4.500 DKK, og at pumpen holder resten af patientens liv.

Administrationen af ravulizumab foregår på hospitalet med IV, og ansøger anvender en DRG-takst på 3.203 DKK (DRG 2021: 17MA98) til estimeringen af omkostningerne pr. administration.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om, at patienter, der modtager pegcetacoplan, kan selvadministrere behandlingen i hjemmet, men der kan være enkelte, som har behov for hjælp. Disse patienter vil formentlig få hjælp af hjemmeplejen. Omkostninger til selvadministration af pegcetacoplan er inkluderet under patientomkostninger, se afsnit 3.4.8.

Medicinrådet vurderer, at patienter behandlet med pegcetacoplan sandsynligvis ikke vil kunne anvende samme infusionspumpe i gennemsnit ca. 50 år. Det er dog ikke muligt at kvalificere antallet af infusionspumper igennem tidshorizonten, hvorfor ansøgers antagelse accepteres. Tillæg af yderligere infusionspumper vil have meget begrænset betydning for de samlede omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.4.4 Omkostninger til blodtransfusioner

Ansøger anvender en DRG-takst på 4.628 DKK (DRG 2021: 16PR02, Transfusion af blod, øvrig) til at estimere omkostningerne forbundet med en blodtransfusion.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til blodtransfusioner

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse.

3.4.5 Omkostninger til gennembrudshæmolyser

Ansøger anvender en DRG-takst på 50.094 DKK (DRG 2021: 17MA02, Patienter med hæmatologiske komplikationer) til at estimere omkostningerne forbundet med behandling af gennembrudshæmolyser.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til gennembrudshæmolyser

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse.



3.4.6 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger. Til at estimere frekvensen af bivirkninger relateret til pegcetacoplan anvender ansøger incidensen for alvorlige TEAE's fra den randomiserede periode i PEGASUS, hvor incidensen varierede med mindst 2 % mellem grupperne. Til at estimere frekvensen af bivirkninger relateret til ravulizumab anvender ansøger Study302.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Jf. Medicinerådets vurdering af, at der ikke er dokumenteret væsentlig forskellige sikkerhedsprofiler for pegcetacoplan og ravulizumab, ekskluderer Medicinerådet omkostninger til bivirkninger i Medicinerådets hovedanalyse. Se afsnit 2.5.

3.4.7 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering i form af kontrolbesøg og blodprøver. Ansøger antager, at antallet af besøg på den hæmatologiske afdeling og omkostninger forbundet med blodprøvetagning er ens, uanset hvilket stadie i modellen en patient befinder sig i, og uanset hvilket lægemiddel patienten modtager. Ansøger antager, at en patient har et kontrolbesøg hos lægen hver tredje måned samt to blodprøver hver måned og anvender enhedsomkostningen på hhv. 663 DKK og 197 DKK, jf. www.laeger.dk honorartabeller.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet ekskluderer omkostningen til kontrolbesøg, da der ikke antages at være forskel på hyppigheden og varigheden af et kontrolbesøg, uanset hvilket stadie patienterne er i. Transfusionsafhængige får i gennemsnit taget flere blodprøver end patienter, der er fri for transfusioner. Medicinerådet antager i egen hovedanalyse, på baggrund af klinisk praksis i Danmark, at patienter, der er transfusionsafhængige, får en blodprøve om måneden, mens patienter, der er fri for transfusioner, får en blodprøve hver tredje måned.

3.4.8 Patientomkostninger

Ansøger antager, at der skal tillægges patientomkostninger til transport til hospitalet og tid brugt på hospitalet. Ansøger antager en fast transportomkostning på 100 DKK pr. besøg på hospitalet. Derudover antager ansøger, at en patient bruger 1 time på hospitalet til administration af ravulizumab eller modtagelse af blodtransfusion til en enhedsomkostning på 179 kr. Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger relateret til hjemmebehandling med pegcetacoplan.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet vurderer, at en patient bruger 1,5 time på hospitalet i forbindelse med administration af ravulizumab. Samme tidsforbrug antager Medicinerådet, at patienten vil have i forbindelse med opstart af behandling med pegcetacoplan.

Medicinerådet opdaterer enhedsomkostningerne for patienttid til 181 DKK og transportomkostninger til 140 DKK, jf. Medicinerådets værdisætning af



enhedsomkostninger, som er blevet opdateret, siden ansøger indsendte sin ansøgning. Medicinrådet vurderer, at omkostninger til hjemmebehandling med pegcetacoplan bør medregnes. Pegcetacoplan forberedes derhjemme af patienten, og selve infusionen tager omkring 30-60 minutter, afhængig af om infusionen sker med et eller to indstiksteder. Medicinrådet medregner derfor patientomkostninger for en time, hvilket inkluderer forberedelse og selve infusionen, for hver gang patienterne behandles med pegcetacoplan.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer vedr. lægemiddelforbruget af pegcetacoplan og supplerende lægemidler ift. ansøgers indsendte analyse. Ændringerne er listet i Tabel 19.

Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Dosering af pegcetacoplan	Baseres på den anbefalede dosis, 1.080 mg	Baseres på studiedata fra PEGASUS, hvor nogle patienter øgede deres dosis	Afsnit 3.4.1
Bivirkninger	Anvender data fra PEGSUS og Study302	Vurderer ikke, at der er væsentlig forskel i bivirkningsprofilerne og ekskluderer derfor bivirkningsomkostningerne	Afsnit 3.4.6
Opdatering af enhedsomkostninger	Baseret på priser for 2021	Baseret på priser for 2022	Ikke relevant
Monitoreringsomkostninger	To blodprøver pr. måned	Én blodprøve for transfusionsuafhængige pr. måned og to blodprøver for transfusionsafhængige hver tredje måned	Afsnit 3.4.7
Patientomkostninger	Ingen omkostninger til hjemmebehandling med pegcetacoplan	Inkluderer omkostninger svarende til 1 time pr. administration med pegcetacoplan	Afsnit 3.4.8



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

PNH er en kronisk sygdom, og behandlingen er livslang. Medicinrådets hovedanalyse baseres på effektdata fra RCT-perioden (16 uger) i PEGASUS. Den effekt, patienterne opnår i løbet af de 16 uger, antages at vare ved resten af patienternes liv, og de kan dermed hverken få det bedre eller værre i løbet af den 51-årige tidshorisont. Omkostninger og effekter antages derfor at være konstante fra år 2.

I Medicinrådets hovedanalyse viser, at pegcetacoplan er en dominerende behandling sammenlignet med ravulizumab. Det vil sige, at det forventes, at omkostningerne er lavere, og effekten er bedre ved behandling med pegcetacoplan sammenlignet med ravulizumab. Analysens resultat er præsenteret i Tabel 20. Overlevelsen antages at være ens, og forskellen i QALY kommer derfor af en forventet øget HRQoL ved behandling med pegcetacoplan, idet flere patienter øger deres hæmoglobinniveau og bliver fri for blodtransfusioner.

Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Pegcetacoplan	Ravulizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	47.879	2.187.700	-2.139.821
Patientomkostninger	520.814	193.059	327.755
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,1	20,1	0,0
Totale QALY	15,9	14,3	1,6

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: pegcetacoplan dominerer

Beregnet med SAIP: pegcetacoplan dominerer

Pegcetacoplan er en dominerende behandling, dvs. er både billigere og mere effektiv sammenlignet med ravulizumab



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke lavet nogle deterministiske følsomhedsanalyser. Ansøger argumenterer for, at det ikke er relevant, når hovedanalysen viser, at pegcetacoplan er dominant ift. ravulizumab.




Medicinrådet vurderer, at det er relevant at undersøge bestemte parametres betydning for analysens resultat, og Medicinrådet præsenterer derfor en række følsomhedsanalyser:

- Tidshorizonten sættes til 40 år.
- Risikoen for gennembrudshæmolyse ekskluderes.
- Alle transfusionsafhængige patienter antages i gennemsnit at modtage én blodtransfusion pr. cyklus.
- HRQoL-værdien for transfusionsafhængige sættes til det samme som HRQoL-værdien (0,749) for patienter i stadiet *Fri*, *Hb < 10,5 g/dl*.
- Alle patienter, der modtager pegcetacoplan antages at få den anbefalede dosis, dvs. ingen patienter dosisjusteres.


Resultaterne af følsomhedsanalyserne ses i Tabel 21.



Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			1,6		Pegcetacoplan dominerer
Tidshorisont	40 år	Overlevelsen er sandsynligvis overestimeret ved at antage, at den svarer til den danske befolknings overlevelse	1,6		Pegcetacoplan dominerer
Gennembrudshæmolyse	Ekskluderes fra analysen	Antagelsen vedr. en konstant risiko for gennembrudshæmolyse baseres på data for 16 uger, som ekstrapoleres ud i omkring 51 år, hvilket er usikkert	1,6		Pegcetacoplan dominerer
Antal blodtransfusioner pr. cyklus for transfusionsafhængige	Alle transfusionsafhængige modtager én blodtransfusion pr. cyklus	Undersøge betydningen af antagelsen om, at antallet af blodtransfusioner, transfusionsafhængige får, afhænger af, hvilken behandling patienten modtager	1,6		Pegcetacoplan dominerer
HRQoL for transfusionsafhængige	Sættes til 0,749 (samme som patienter i stadiet <i>Fri, Hb < 10,5</i>)	Der er risiko for at underestimere HRQoL for transfusionsafhængige, hvis patienterne har besvaret spørgeskemaet op til en	1,6		Pegcetacoplan dominerer



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
		blodtransfusion, hvor de har det værst			
Dosis for pegcetacoplan	Alle patienter får den anbefalede dosis	Data vedr. dosis for pegcetacoplan baseres på 16-ugers opfølgning og er derfor usikker. Nogle vil formentlig øge dosis, mens patienter med god respons måske vil reducere dosis	1,6		Pegcetacoplan dominerer

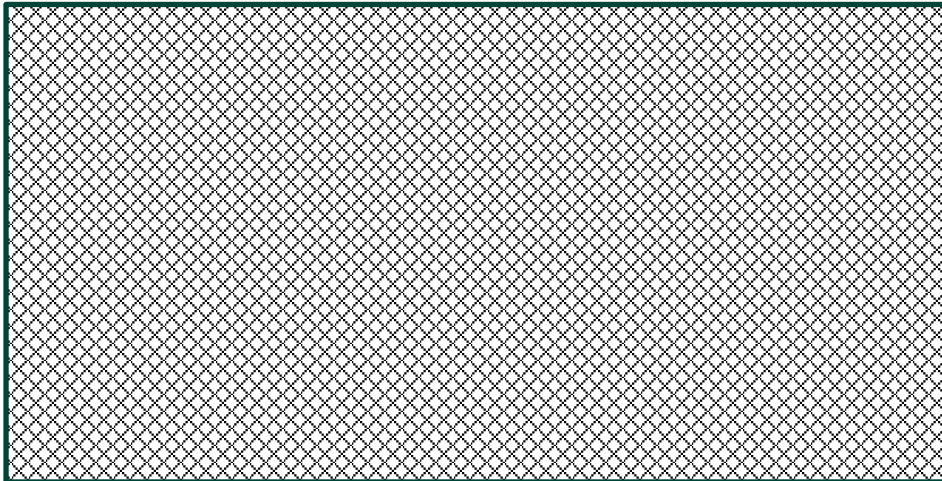


Probabilistisk følsomhedsanalyse

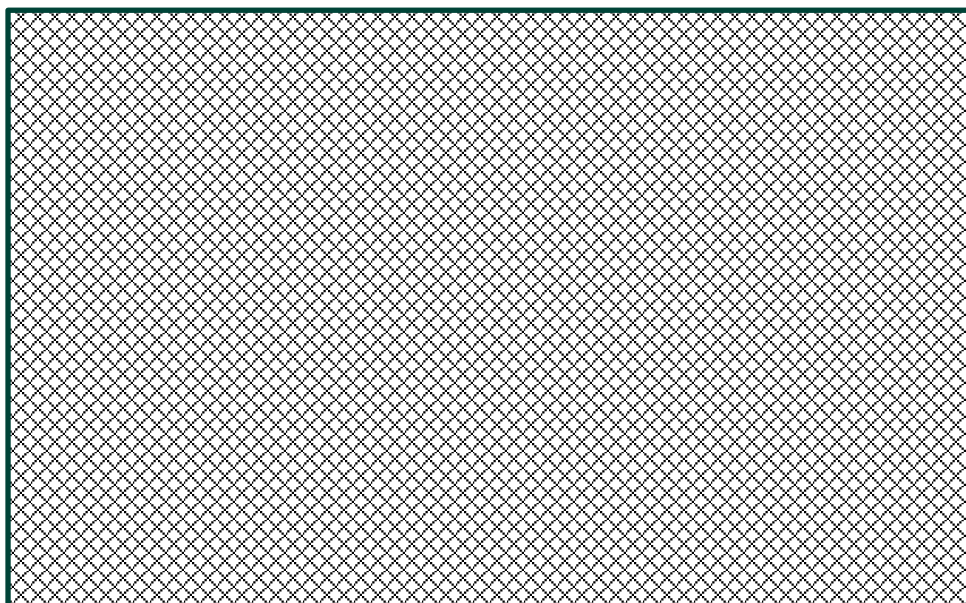
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved brug af Monte Carlo simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang. Analysen analyserer udelukkende usikkerheden i parameterestimerne.

I ansøgers PSA inkluderes blandt andet de centrale parametre HRQoL-værdierne, transitionssandsynlighederne for at rykke mellem helbredsstadier, risiko for at opleve gennembrudshæmolyse og omkostninger såsom lægemiddelomkostninger og enhedsomkostninger.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i Figur 8. Figur 9 præsenterer sandsynligheden for, at pegcetacoplan vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 8.



Figur 8. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse i Medicinrådets analyse



Figur 9. Cost-effectiveness acceptability curve for pegcetacoplan

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at der i dag er 6 patienter i Danmark, der kandiderer til behandling med pegcetacoplan, og at der hvert andet år vil være en ny patient, der kandiderer til behandlingen. Ansøger antager, at pegcetacoplan det første år efter en anbefaling vil have et markedsoptag på 50 %, og at pegcetacoplan i de efterfølgende år vil have et markedsoptag på 100 %.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Antallet af patienter, der kandiderer til behandling med pegcetacoplan er usikkert. Medicinerådet anslår, at omkring 8-10 patienter i dag stadig er anæmiske efter minimum tre måneders behandling med en C5-hæmmer. Medicinerådet er enige i, at der ca. vil være en ny patient hvert andet år, der kandiderer til behandlingen, og accepterer også ansøgers antagelser vedr. det procentvise markedsoptag. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år, der modtager hhv. pegcetacoplan eller ravulizumab, kan ses i Tabel 22.

Tabel 22. Ansøgers estimat af antal patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
Pegcetacoplan	5	9	10	10	11
Ravulizumab	4	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales ikke				
Pegcetacoplan	0	0	0	0	0
Ravulizumab	9	9	10	10	11

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af pegcetacoplan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5, det vil sige en besparelse på ca. [redacted] DKK. Resultatet er præsenteret i Tabel 23.

Tabel 23. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

5. Diskussion

Pegcetacoplan til patienter med fortsat anæmi efter mindst 3-måneders behandling med en C5-hæmmer kan øge patienters hæmoglobinniveau og reducere transfusionsbehovet. Der er dokumenteret en betydende forbedring af patienternes livskvalitet herved. Medicinerådets hovedanalyse estimerer, at pegcetacoplan er en dominerende behandling sammenlignet med ravulizumab, dvs. pegcetacoplan forventes at være både et billigere og bedre behandlingsalternativ.

De parametre, som har størst betydning for analysens resultat, er antagelserne vedr. gennembrudshæmolyser og dosis af pegcetacoplan. Antagelserne vedr. risiko for at få gennembrudshæmolyser er usikre, da der på baggrund af 16-ugers opfølgning estimeres konstante sandsynligheder for at få gennembrudshæmolyser over 51 år, afhængig af hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i. Ekskluderes gennembrudshæmolyser fra analysen, stiger de inkrementelle omkostninger fra ca. [redacted] DKK til ca. [redacted] DKK. Det vil sige, at besparelsen bliver ca. [redacted] DKK mindre. Doseringen af pegcetacoplan er ligeledes usikker. Medicinerådets hovedanalyse baseres på antagelsen om, at den andel patienter, der i PEGASUS øgede sin ugentlige dosis, vil forblive på den øgede dosis. Antages det, at alle patienter modtager den anbefalede dosis, falder de inkrementelle omkostninger fra ca. [redacted] DKK til ca. [redacted] DKK. Det vil sige, at besparelsen bliver ca. [redacted] DKK større.



Alle deterministiske følsomhedsanalyser viser, at pegcetacoplan er en mere omkostningseffektiv behandling sammenlignet med ravulizumab. Den probabilistiske følsomhedsanalyse viser, at pegcetacoplan i de fleste tilfælde vil være både billigere og bedre end ravulizumab.

Datagrundlaget, som vurderingen bygger på, rummer en række usikkerheder, som kan have betydning for tolkningen af resultaterne. Der er kun udført ét RCT-studie, som sammenligner pegcetacoplan med en C5-hæmmer. Studiet er ublindt, inkluderer ca. 80 patienter i alt, og sammenligningen er baseret på kun 16-ugers opfølgning. Det ublindede studiedesign kan have haft betydning for især de patientrapporterede effektmål (FACIT-Fatigue og EORTC-QLQ-C30), særligt fordi kontrolgruppen i studiet er fortsat i en behandling, som i forvejen ikke gav tilfredsstillende respons. Resultaterne for effekten er ikke forbundet med stor statistisk usikkerhed på trods af den begrænsede størrelse på studiet, men det er vanskeligt at foretage en fuldstændig sammenligning af lægemidlernes sikkerhed på baggrund af så begrænsede data.

Ved sammenligningen mellem pegcetacoplan og dansk standardbehandling (ravulizumab) antages fuld overførbare af resultaterne for eculizumab til ravulizumab. Dette medfører en risiko for, at effekten af pegcetacoplan kan være overestimeret, fordi der er set en numerisk, men ikke signifikant eller klinisk betydende bedre effekt af ravulizumab ift. eculizumab i de to non-inferioritetsstudier.

For en kronisk sygdom med en gennemsnitlig behandlingsvarighed på op mod 50 år er der tale om meget kortsigtet dokumentation for effekten af pegcetacoplan. Der er dog generelt klinisk erfaring for, at responset på komplementhæmmere hos patienter, som behandles pga. anæmi, kan vurderes efter 4-8 uger, og at det generelt forbliver konstant, med undtagelse af mulige gennembrudshæmolyser. Det er biologisk plausibelt, at responset med hensyn til anæmi er udtryk for en effektiv komplementhæmning, som patienterne også kan profitere af i forhold til andre cellulære dysfunktioner, men som er vanskeligere at dokumentere klinisk, fx trombosetendens. Manglende viden om effekt på tromboser medfører usikkerhed ift. de estimerede HRQoL-værdier og omkostningsestimaterne i den sundhedsøkonomiske analyse. Om end det havde givet større sikkerhed for varig effekt af pegcetacoplan med længere opfølgningstid, er der ikke på baggrund af den tilgængelige evidens eller kliniske erfaringer grundlag for at antage, at effekten skulle aftage over tid.

Medicinerådet vurderer, at det ville være relevant også at se en sundhedsøkonomisk analyse, der sammenligner pegcetacoplan med 'ingen behandling'. På baggrund af den indsendte analyse er det derfor kun muligt at vurdere pegcetacoplans omkostningseffektivitet sammenholdt med fortsat C5-hæmmerbehandling. Det kan ikke vurderes, om de samlede omkostninger ved at behandle med komplementhæmmer er rimelige i forhold til den samlede effekt for patienter, som stadig har anæmi efter tre måneders behandling med en C5-hæmmer.



6. Referencer

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3.
2. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016;2016(1):208–16.
3. Dansk Hæmatologisk Selskab. Dansk guidelines for behandling af patienter med paroxystisk nokturn hæmoglobinuria. 2013.
4. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(12):1233–43.
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J v. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–8.
6. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–92.
7. Hansen DL, Möller S, Andersen K, Gaist D, Frederiksen H. Increasing Incidence and Prevalence of Acquired Hemolytic Anemias in Denmark, 1980-2016. *Clin Epidemiol*. 2020;12:497–508.
8. Korkama E-S, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A. The incidence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cell clones in the Nordic countries. *HemaSphere* 2. 2018;109–10.
9. Gunari C, Nautiyal I, Pagliuca S. Current Opinions on the Clinical Utility of Ravulizumab for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Dovepress Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2021;17:1343–51.
10. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*. 2013;162(1):62–73.
11. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood*. 2019;133(6):530–9.
12. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540–9.



13. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Pegcetacoplan. :1–40.
14. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):1028–37.
15. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Supplementary Appendix: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PEGASUS). *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):1028–37.
16. Carteni G, Giannetta L, Ucci G, De Signoribus G, Vecchione A, Pinotti G, et al. Correlation between variation in quality of life and change in hemoglobin level after treatment with epoetin alfa 40,000 IU administered once-weekly. *Support Care Cancer*. 2007;15(9):1057–66.
17. Cella D, Eton DT, Lai JS, Peterman AH, Merkel DE. Combining anchor and distribution-based methods to derive minimal clinically important differences on the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) anemia and fatigue scales. *J Pain Symptom Manage*. 2002;24(6):547–61.
18. Schrezenmeier H, Röth A, Araten DJ, Kanakura Y, Larratt L, Shammo JM, et al. Baseline clinical characteristics and disease burden in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): updated analysis from the International PNH Registry. *Annals of Hematology*. 2020;99(7):1505.
19. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* [internet]. 1998;16(1):139–44. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440735>
20. European Medicines Agency (EMA). European Assessment report (EPAR) - pegcetacoplan. 2021;31(October).
21. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
22. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1–224.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Hæmatologisk Selskab og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kaper Røikjær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Eva Birgitte Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kaspar René Nielsen* <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Ann Kjersgaard Meldal <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anders Vidstrup <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, der har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Birgitte Lausen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Klaus Reineck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	26. april 2023	Opdateret på baggrund af ny pris på pegcetacoplan. Anbefalingen er uændret i forhold til version 1.0.
1.0	31. august 2022	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk