

Medicinrådets anbefaling
vedr. crovalimab til behandling
af paroksyntisk natlig
hæmoglobinuri (PNH)

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. januar 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. januar 2025

Dokumentnummer 210764

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Crovalimab (PiaSky)

Indikation PiaSky er, som monoterapi, indiceret til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år eller ældre med en vægt på 40 kg og derover med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH):

- Hos patienter med hæmolyse med kliniske symptomer, der indikerer høj sygdomsaktivitet.
- Hos patienter, der er klinisk stabile efter at være blevet behandlet med en hæmmer af komplement komponentfaktor 5 (C5) i mindst de seneste 6 måneder.

Lægemiddelfirma Roche Pharmaceuticals A/S

ATC-kode L04AJ07

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 3. maj 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 19. september 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 6. december 2024

Rådets anbefaling 29. januar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende benign hæmatologi



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** crovalimab til patienter fra 12 år og en kropsvægt på mindst 40 kg med blodsygdommen paroxysmisk natlig hæmoglobinuri (PNH). Anbefalingen gælder patienter, der har hæmolyse (nedbrydning af røde blodlegemer) og symptomer på høj sygdomsaktivitet. Den gælder også patienter, hvor sygdommen er i ro efter behandling med en C5-hæmmer i mindst de seneste 6 måneder.

Crovalimab kan reducere anæmi (blodmangel) og patienternes behov for blodtransfusioner samt risiko for gennembrudshæmolyse. Medicinerådet vurderer, at crovalimab har sammenlignelig effekt med C5-hæmmeren eculizumab, som er en af de nuværende behandlingsmuligheder.

Crovalimab er billigere end andre C5-hæmmere. Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.

©Medicinerådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 30. januar 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet crovalimab til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år eller ældre med en vægt på 40 kg og derover med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche Pharmaceuticals A/S.

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 opfatter 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. Der er desuden risiko for knoglemarvssvigt. Sygdommen kan optræde i alle aldre, men debuterer hyppigst i voksenalderen. PNH findes i forskellige sværhedsgrader, og behandlingen kan derfor variere. En velbehandlet patient kan efter introduktion af behandling med komplementhæmning leve et næsten symptomfrit liv uden tidlig død. I Danmark estimeres det, at der findes ca. 60 patienter med PNH, heraf er ca. halvdelen i behandling med en komplementhæmmer. Der diagnosticeres ca. 3-4 nye patienter pr. år, og heraf vil ca. 2 kandidere til behandling med komplementhæmmere.

Crovalimab

Crovalimab er en C5-komplementhæmmer, der reducerer nedbrydningen af blodceller, hvorved manifestationerne ved sygdommen reduceres. Crovalimab er godkendt til voksne og pædiatriske patienter med PNH som er ≥ 12 år, har en kropsvægt ≥ 40 kg, og har kliniske symptomer, der indikerer høj sygdomsaktivitet, eller er klinisk stabile efter mindst 6 måneders behandling med C5-komplementhæmmer. Den første opstartsdosis gives intravenøst efterfulgt af fire ugentlige subkutane opstartsdoser. Derefter gives behandlingen subkutan hver 4. uge som hjemmebehandling. Dosis er baseret på patientens kropsvægt. Behandlingen kan ved tilfredsstillende effekt forventes at være livslang.

Nuværende behandling i Danmark

Behandling af PNH er individuel og bestemmes ud fra patientens symptomer og sværhedsgrad af sygdommen. Den eneste mulige kurative behandling er knoglemarvstransplantation, men det er sjældent en reel behandlingsmulighed på grund af øget risiko for død og følgevirkninger. De øvrige behandlingsmuligheder retter sig mod



at behandle symptomer eller hæmme komplementsystemet. Blodtransfusion er en del af behandlingen, hvis patienter, trods medicinsk behandling, fortsat har anæmi.

Der findes tre eksisterende komplementhæmmere: C5-hæmmerne eculizumab og ravulizumab og C3-hæmmeren pegcetacoplan. C5-hæmmerne eculizumab og ravulizumab har været på markedet i længst tid og har haft stor betydning for sygdommens prognose. Begge lægemidler administreres intravenøst på hospitalet 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 (heraf ca. 2/3 i eculizumab-behandling). Eculizumab og ravulizumab betragtes som ligeværdige og er livslange behandlinger, hvis patienterne opnår tilstrækkelig effekt og tolererer behandlingerne. I august 2024 anbefalede Medicinrådet pegcetacoplan til behandling af komplementhæmmer-naive voksne med PNH. Der er endnu ingen nye patienter, som er påbegyndt behandling med pegcetacoplan. Pegcetacoplan kan desuden gives til patienter, der ikke responderer tilfredsstillende på C5-hæmmere. Aktuelt behandles få (< 5) komplementhæmmer-erfarne patienter i Danmark med pegcetacoplan.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen af crovalimab er baseret på to ublindede randomiserede kontrollerede *non-inferiority*-studier: COMMODORE 2 blandt komplementhæmmer-naive patienter og COMMODORE 1 blandt komplementhæmmer-erfarne patienter. I begge studier sammenlignes crovalimab direkte med eculizumab. Resultaterne for de primære (hæmolysekontrol og transfusionsfrihed) og sekundære effektmål (gennembrudshæmolyse og hæmoglobinnormalisering) viser, at crovalimab er non-inferiørt til eculizumab. Hvad angår effekt på fatigue målt ved hjælp af FACIT-Fatigue, vurderes det, at der ikke er betydelig forskel på crovalimab og eculizumab.

[REDACTED]

[REDACTED] Sikkerhedsprofilerne for crovalimab og eculizumab er overordnet sammenlignelige og håndterbare, men langtidsbivirkninger ved anvendelse af crovalimab kan ikke vurderes ud fra studiernes datagrundlag. Ved skifte fra eculizumab til crovalimab er risikoen for, at der opstår *transient immune complex reactions* beskrevet, men de forventes at være milde eller moderate og at kunne håndteres uden ændringer i behandlingen. *Transient immune complex reactions* vil også kunne opstå den anden vej, dvs. ved skift fra crovalimab til eculizumab eller andre C5-hæmmere. Det er en fordel for patienterne, at crovalimab administreres subkutan hver fjerde uge, og at lægemidlet kan administreres af patienten selv i eget hjem frem for eculizumab og ravulizumab, der skal administreres intravenøst hhv. hver 2. og 8. uge.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med crovalimab versus eculizumab, baseret på *non-inferiority*-studierne COMMODORE 1 og 2. Modellen indeholder tre stadier; ingen gennembrudshæmolyse, gennembrudshæmolyse og død.



I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse indgår også en omkostningsminimeringsanalyse af crovalimab versus ravulizumab, baseret på Medicinrådets ligestilling af effekt og sikkerhed imellem eculizumab og ravulizumab. Medicinrådet vurderer sammenligningen relevant, da omkostningerne forbundet med eculizumab i højere grad end for ravulizumab drives af administrationsfrekvensen og de deraf tilhørende omkostninger til administration og patienttid. Samtidig er både eculizumab og ravulizumab i anvendelse i dansk klinisk praksis.

Medicinrådet har udelukkende foretaget en omkostningsminimeringsanalyse på baggrund af lægemiddelomkostninger og de tilknyttede administrations- og patientomkostninger.

Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse, der undersøger, hvilken betydning patienternes vægtfordeling har for udgifterne for hhv. crovalimab, eculizumab og ravulizumab. Ansøgers fordeling af patienterne på de tre vægtkategorier (40-60 kg, 60-100 kg og +100 kg) tager udgangspunkt i COMMODORE 1 og 2, som Medicinrådet vurderer afspejler en højt selekteret patientpopulation, der ikke er retvisende for den danske patientpopulation, som kandiderer til behandlingerne.

Eculizumab som komparator

I Medicinrådets hovedanalyse mellem crovalimab og eculizumab estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ca. [REDACTED]. Er analysen foretaget med udgangspunkt i AIP, er de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 2,2 mio. DKK. Resultatet viser, at det næsten udelukkende er omkostninger til lægemidlerne, som driver forskellen imellem crovalimab og eculizumab. Behandling med eculizumab er dog forbundet med større administrations- og patientomkostninger end behandling med ravulizumab. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet af en følsomhedsanalyse med ændring af patienternes vægtfordeling bliver forskellen i omkostninger mellem crovalimab og eculizumab [REDACTED].

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Crovalimab	Eculizumab	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 2.281.059 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Ravulizumab som komparator

I Medicinrådets hovedanalyse mellem crovalimab og ravulizumab estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ca. [REDACTED]. Er analysen foretaget med udgangspunkt i AIP, er de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 3,9 mio. DKK. Resultatet viser, at det næsten udelukkende er omkostninger til lægemidlerne, som driver forskellen imellem crovalimab og ravulizumab. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.



Resultatet af følsomhedsanalysen viser, at ved justering af vægtfordelingen bliver forskellen i omkostninger mellem crovalimab og ravulizumab [REDACTED].

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Crovalimab	Ravulizumab	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 3.904.464 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at ca. 25 patienter på nuværende tidspunkt kandiderer til behandling med crovalimab, og at der vil være 0-1 nye patienter om året, der kan kandidere til behandling. Samtidig forventes 0-1 patienter at ophøre behandling. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af crovalimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] i år 5 sammenlignet med eculizumab og ravulizumab. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -7,5 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri	12
1.2.1	Sygdomsbeskrivelse	12
1.2.2	Diagnosemetode	13
1.2.3	Forekomst og patientpopulation i Danmark	14
1.3	Crovalimab	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	18
2.1	Litteratursøgning	18
2.1	Kliniske studier	19
2.1.1	COMMODORE 2	20
2.1.2	COMMODORE 1	22
2.2	Population, intervention, komparator og effektmål	25
2.2.1	Population	25
2.2.2	Intervention	26
2.2.3	Komparator	27
2.2.4	Effektmål	28
2.3	Sammenligning af effekt	28
2.3.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	28
2.3.2	Oversigt over effektestimater	29
2.3.3	Hæmolysekontrol	30
2.3.4	Transfusionsfrihed	32
2.3.5	Gennembrudshæmolyse	33
2.3.6	Hæmoglobinstabilisering	33
2.3.7	FACIT-Fatigue	34
2.3.8	Livskvalitet	35
2.3.8.1	EQ-5D-5L	35
2.3.8.2	EORTC QLQ-C30	36
2.4	Sammenligning af sikkerhed	38
2.4.1	COMMODORE 2-studiet	39
2.4.2	COMMODORE 1-studiet	40
2.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	43
3.1	Analyseperspektiv	43
3.2	Model	44
3.3	Omkostninger	44
3.3.1	Lægemiddelomkostninger	44
3.3.2	Administrationsomkostninger	45



3.3.3	Patientomkostninger	46
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.5	Resultater.....	48
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod eculizumab	48
3.5.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod ravulizumab	49
3.5.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser	49
4.	Budgetkonsekvenser.....	50
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	50
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	51
5.	Referencer	52
6.	Sammensætning af fagudvalg	55
7.	Versionslog.....	56
8.	Bilag	57
8.1	Bilag A: Baselinekarakteristika	57



Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 55.



Begreber og forkortelser

ADA:	<i>Antidrug antibodies</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BTH:	<i>Breakthrough hemolysis</i> (gennembrudshæmolyse)
CBC:	<i>Complete blood count</i>
CI:	<i>Confidence interval</i> (konfidensinterval)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i> (Det Europæiske Lægemiddelagentur)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D-5L:	<i>EuroQol-5 Dimensions-5 Levels Questionnaire</i>
FACIT-Fatigue:	<i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale</i>
GPI:	Glycosylphosphatidylinositol
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IQR:	<i>Interquartile range</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
LDH:	Laktat dehydrogenase
MAC:	<i>Membrane attack complex</i>
MAVE:	<i>Major adverse vascular events</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
NCI CTCAE v5:	<i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5</i>
PICO:	<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> (Population, intervention, komparator og effektmål)
PIG-A:	Phosphatidylinositol glycan-class A
PNH:	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
PP:	<i>Per Protocol</i>



RCT:	<i>Randomised Controlled Trial</i> (Randomiseret kontrolleret studie)
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Severe adverse events</i> (alvorlige uønskede hændelser)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SE:	<i>Standard error</i> (standardfej)l)
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
ULN:	<i>Upper limit of normal</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet crovalimab til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år eller ældre med en vægt på 40 kg og derover med paroksyntisk natlig hæmoglobinuri (PNH).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche Pharmaceuticals A/S.

Roche Pharmaceuticals A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. august 2024.

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 Paroksyntisk natlig hæmoglobinuri

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

1.2.1 Sygdomsbeskrivelse

PNH skyldes en erhvervet mutation i det såkaldte *phosphatidylinositol glycan-class A* (PIG-A) gen i de bloddannende stamceller. Mutationen resulterer i dysfunktionelle eller manglende *glycosylphosphatidylinositol* (GPI)-ankre. GPI-ankre er strukturer, som fæstner forskellige 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 som naturligt forekommende inhibitorer af komplementaktiverende enzymer, hvorved de forhindrer, at cellerne nedbrydes af det medfødte komplementsystem.

Når CD55 og CD59 er dysfunktionelle kan komplementsystemet, som er en del af det medfødte immunforsvar, ikke inaktiveres. 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 både ske i blodbanen (intravaskulær hæmolyse) og uden for blodbanen i milt og lever (ekstravaskulær hæmolyse), men komplementmedieret hæmolyse vil langt overvejende være intravaskulær 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]. Laktatdehydrogenase (LDH) er en biomarkør for graden af hæmolytisk anæmi. Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet kan variere alt efter behandling og sværhedsgrad af sygdommen, og graden af anæmi er ikke altid proportional med patientens symptomer [4]. En hyppig årsag til indlæggelse er forekomsten af gennembrudshæmolyse (*breakthrough hemolysis*, BTH), som kan kræve blodtransfusioner [5]. PNH kan opdeles i tre typer afhængigt af den kliniske manifestation [3].

Klassisk PNH, som er karakteriseret ved følgende:

- a) Intravaskulær hæmolyse (forhøjet koncentration af: forstadier til røde blodlegemer (retikulocytter), LDH og bilirubin samt lave koncentrationer af haptoglobin).
- b) Ingen tegn på knoglemarvssvigt.

PNH som led i anden knoglemarvssygdom (aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom), som er karakteriseret ved følgende:

- a) Patienter med en anden knoglemarvssygdom.
- b) Klonstørrelse typisk < 50 %.

Subklinisk PNH som led i anden knoglemarvssygdom (aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom), som er karakteriseret ved følgende:

- 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 blandt danske patienter, inden komplementhæmmerbehandling blev tilgængelig i 2007, var ca. 25 år efter sygdomsdebut [6]. En tidligere hyppig dødsårsag var tromboser og følger heraf, og patienternes livskvalitet var stærkt negativt påvirket af mavesmerter og træthed [7]. Siden introduktionen af komplementhæmmere synes dødeligheden stærkt reduceret, så sygdommen for langt de fleste patienters vedkommende i dag ikke er forbundet med markant forkortet levetid [6].

1.2.2 Diagnosemetode

Diagnosen af PNH forsinkes ofte, fordi sygdommen præsenterer sig med varierende kliniske symptomer [8], og det kan tage fra knap 2 år til mere end 5 år at stille den korrekte diagnose [9]. Der kan opstå mistanke om PNH, hvis patienten har symptomer på intravaskulær hæmolyse (forhøjet koncentration af umodne blodceller, trombose, Coombs'-negativ hæmolyse og hæmoglobinuri) uden kendt årsag. Diagnosen stilles typisk med en kombination af blodprøver, inkl. *complete blood count (CBC)*, flow cytometri for at detektere manglende eller dysfunktionelle proteiner i blodets celler og hæmolyseprøver [10].



1.2.3 Forekomst og patientpopulation i Danmark

Sygdommen er sjælden og kan forekomme i alle aldre, men for de flestes vedkommende debuterer den i voksenalderen [11]. Et retrospektivt dansk studie fra 2023, der inkluderede registerdata fra 2005-2021, fandt en prævalens i 2021 på 62 patienter, heraf var 20 behandlet med komplementhæmmere. Kønsfordelingen var ligelig [5]. Den mediane alder ved diagnose var 48,6 år. Man observerede en stigende prævalens igennem den observerede tidsperiode og en incidens på i gennemsnit 2,8 patienter pr. år. Den stigende prævalens er sandsynligvis et udtryk for den øgede overlevelse i populationen. Et andet nordisk epidemiologisk studie, som bl.a. inkluderede danske patienter, der blev undersøgt for PNH i Region Hovedstaden mellem 2011 og 2016, fandt 2,05 tilfælde pr. en million individer [12]. Den præcise forekomst af de tre typer er usikker, da subkliniske tilfælde ikke er systematisk registreret med en diagnosekode.

Den relevante patientpopulation ift. vurderingen af crovalimab er patienter med klassisk PNH, for hvem C5-hæmmere anbefales som en behandlingsmulighed i Danmark [3]. Af den fulde PNH-population er ca. 50 % kandidater til komplementhæmmer-behandling. Det betyder, at der årligt vil være ca. 2 nye patienter, der kandiderer til behandling med en komplementhæmmer, og at 25-30 patienter for nuværende er i behandling med en komplementhæmmer [13].

1.3 Crovalimab

PiaSky (crovalimab) er et immunoglobulin G1 monoklonalt antistof, der binder specifikt til C5 i komplementsystemet, hvorved det hæmmer komplementproteinerne C5a og C5b og forebygger dannelsen af komplementkomplekset C5b9 [14]. Crovalimab binder til et andet C5-bindingssted end eculizumab og ravulizumab.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt crovalimab den 22. august 2024 til følgende indikation: *Crovalimab er indiceret som monoterapi til behandling af voksne og pædiatriske patienter i alderen 12 år eller ældre med en vægt på 40 kg og derover med PNH:*

- *Hos patienter med hæmolyse med kliniske symptomer, der indikerer høj sygdomsaktivitet.*
- *Hos patienter, der er klinisk stabile efter at være blevet behandlet med en hæmmer af komplement komponentfaktor 5 (C5) i mindst de seneste 6 måneder.*

Crovalimab administreres som intravenøs infusion (første opstartsdosis) og som subkutan injektion (efterfølgende opstarts- og vedligeholdelsesdoser). Den intravenøse opstartsdosis gives på dag 1 efterfulgt af fire ugentlige subkutane opstartsdoser på dag 2, 8, 15 og 22. Vedligeholdelsesdoser opstartes på dag 29 og administreres herefter hver 4. uge. Doserne er baseret på patientens kropsvægt som vist i Tabel 1.



Tabel 1. Dosering af crovalimab

		Kropsvægt	
		≥ 40 kg til < 100 kg	≥ 100 kg
Opstartsdosis	Dag 1	1.000 mg IV	1.500 mg IV
	Dag 2, 8, 15, 22	340 mg SC	340 mg SC
Vedligeholdelsesdosis	Dag 29 og derefter hver 4. uge	680 mg SC	1.020 mg SC

IV; intravenøs, SC; subkutan.

For patienter, der skifter fra behandling med en anden komplementhæmmer, bør den første intravenøse dosis med crovalimab administreres samtidig med den planlagte dosis af den komplementhæmmer, der skiftes fra. Administrationen af efterfølgende subkutane opstarts- og vedligeholdelsesdoser med crovalimab følger anvisningerne i Tabel 1.

Monitorering i de første 30 dage efter skift fra eculizumab eller ravulizumab til crovalimab anbefales ift. symptomer på *transient immune complex reactions*.

Administrationsformen gør det muligt, at patienterne selv kan administrere behandlingen med crovalimab i hjemmet efter en oplæring på hospitalet.

Behandlingen forventes at være livslang, men behandlingsophør kan være nødvendigt, hvis der opstår immunogenicitet og deraf følgende immunrespons. Patienter kan udvikle anti-drug antistoffer (*anti-drug antibodies, ADA*), der kan nedsætte koncentrationen af crovalimab og dermed effekten [15].

Medicinerådet estimerer, at der årligt vil være ca. 2 nye patienter til behandling med crovalimab i førstelinjebehandling.

1.4 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af PNH er individualiseret, bl.a. på baggrund af sygdomshistorie, sygdomsbyrde og symptomer. Den generelle behandling består af smertebehandling, folinsyretilskud og jernbehandling (ved jernmangel eller profylaktisk). Blodtransfusioner anvendes efter behov. Der kan også være behov for jernkelerende behandling i forbindelse hermed for at fjerne overskydende jern fra transfusionerne, men det er sjældent. Antikoagulationsbehandling 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.

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

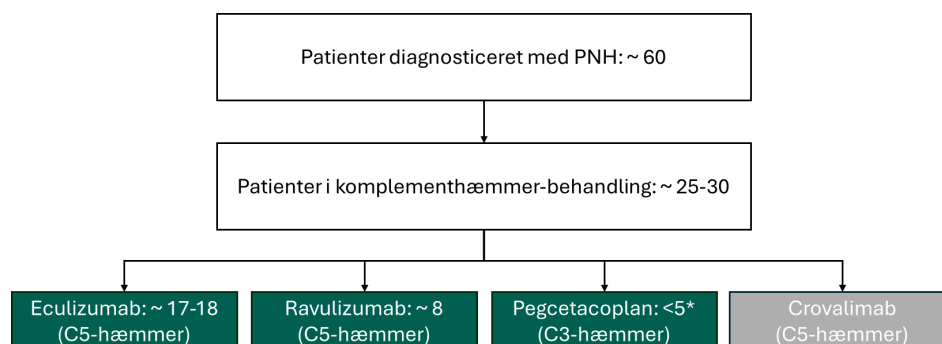


Komplementhæmmerbehandling

Komplementhæmmere er en behandlingsmulighed for patienter med symptomer, som kan tilskrives PNH, dvs. patienter med væsentligt nedsat livskvalitet som følge af anæmi, regelmæssige transfusionsbehov, kronisk hæmolyse eller hyppige hæmolyseanfald ledsaget af eventuelle smerter samt til patienter med trombotetendens og påvirkede organsystemer. Der findes på nuværende tidspunkt tre komplementhæmmere på markedet i Danmark: eculizumab, ravulizumab og pegcetacoplan. Ravulizumab og eculizumab 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 [17]. I august 2024 blev pegcetacoplane indikation udvidet til også at omfatte komplementhæmmer-naive voksne med PNH, hvor det tidligere kun havde været indiceret til patienter, der fortsat var anæmiske efter 3 måneders behandling med C5-hæmmer [13].

Komplementhæmmere har haft stor betydning for patienter med PNH. De har i studier vist sig at være effektive i forhold til at forlænge patienternes overlevelse og reducere den intravaskulære hæmolyse, trombotetendens og behovet for blodtransfusioner [11,18].

Ravulizumab og eculizumab er sammenlignet i to *non-inferiority*-studier (Study 301 [19] og Study 302 [20]), 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'. De to C5-hæmmere betragtes som ligeværdige med hensyn til biologisk effekt. Der estimeres at være ca. 25-30 patienter i behandling med en C5-hæmmer. Med introduktionen af biosimilær eculizumab i 2023 er prisen på eculizumab faldet betydeligt, hvilket betyder, at flertallet af patienter i øjeblikket behandles med biosimilær eculizumab (ca. 2/3). Ravulizumab anvendes til ca. 1/3 af de nuværende patienter som følge af en klinisk beslutning baseret på erfaret bedre effekt med ravulizumab end eculizumab hos den enkelte. Få patienter (< 5), der ikke responderede tilfredsstillende på C5-hæmmere, er opstartet i behandling med pegcetacoplan. Ingen nye patienter er opstartet i behandling med pegcetacoplan. Den nuværende behandling er skitseret i Figur 1.



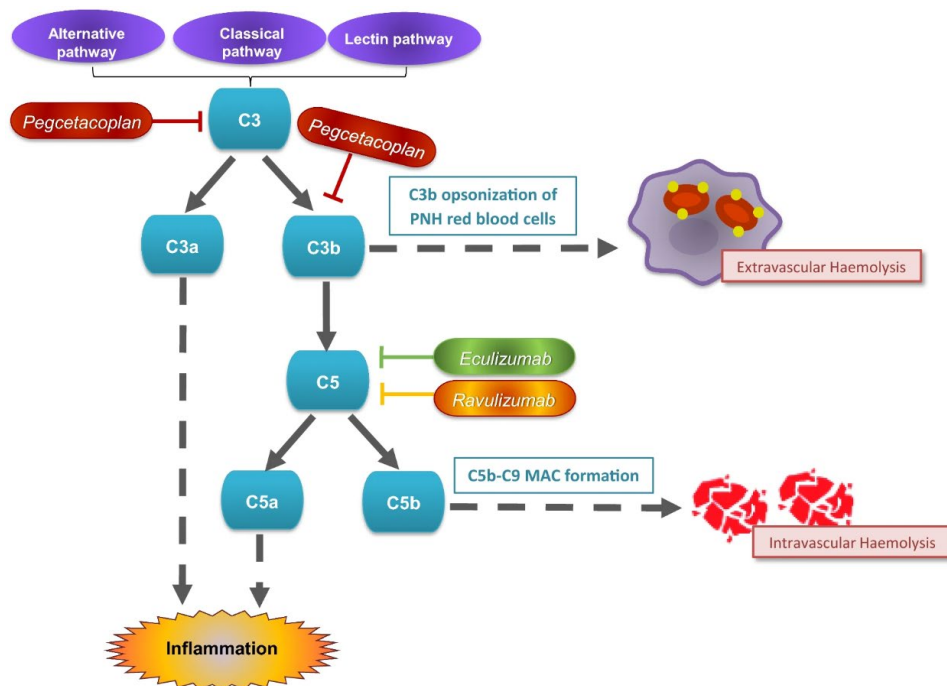
*Komplementhæmmer-erfarne patienter, der ikke responderede tilfredsstillende på C5-hæmmere.

Figur 1. Nuværende behandling af PNH-patienter med komplementhæmmere, inkl. crovalimabs forventede indplacering ved en positiv anbefaling



C5-hæmmere har kun effekt på den intravaskulære hæmolyse, hvilket skyldes det niveau, 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. En C3-hæmmer som pegcetacoplan har en bredere regulering af komplementkaskaden ved at binde til C3 og C3b, hvorved den kan hæmme både intravaskulær og ekstravaskulær hæmolyse.

Af Figur 2 ses det, hvor og hvilke proteiner, komplementhæmmerne binder sig til i komplementkaskadesystemet.



Figur 2. C3- og C5-hæmmeres virkning i komplementkaskaden [21]

Patienter, der modtager komplementhæmmere, følges på få specialiserede hæmatologiske centre i Danmark (Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet).

C5-hæmmerne eculizumab og ravulizumab administreres intravenøst i dagsklinikker, mens C3-hæmmeren pegcetacoplan administreres via en subkutan infusionspumpe. Langt størstedelen af patienterne forventes selv at kunne administrere behandlingen med pegcetacoplan i hjemmet efter en oplæring på hospitalet.

For at nedsætte risikoen for infektioner forudsættes det, at patienten inden start på behandling med en komplementhæmmer har fået meningokokvaccine, og at vaccinationsstatus regelmæssigt vedligeholdes.

Doseringerne af eculizumab og ravulizumab ses af Tabel 2.



Tabel 2. Dosering af eculizumab og ravulizumab

Behandling	Dosering
Eculizumab*	<p>Startdosis: 600 mg i.v. én gang ugentligt i 4 uger</p> <p>Vedligeholdelsesdosis: 900 mg i.v.-infusion hver 14. dag \pm 2 dage</p> <p>Dosiseskalering**, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt:</p> <ul style="list-style-type: none">• 900 mg i.v. hver 11. dag• 1.200 mg i.v. hver 11. dag• 1.500 mg i.v. hver 11. dag <p>Ved tilfælde med alvorlige episoder med gennembrudshæmolyse kan der være behov for en engangsdosis af eculizumab, uanset om patienten behandles med ravulizumab eller eculizumab**</p>
Ravulizumab	<p>Startdosis eller ved skifte fra eculizumab (2 uger efter sidste dosis af eculizumab):</p> <ul style="list-style-type: none">• 2.400 mg i.v. for \geq 40 til < 60 kg• 2.700 mg i.v. for \geq 60 til < 100 kg• 3.000 mg i.v. for \geq 100 kg <p>Vedligeholdelsesdosis: hver 8. uge, startende 2 uger efter startdosis</p> <ul style="list-style-type: none">• 3.000 mg i.v. for \geq 40 til < 60 kg• 3.300 mg i.v. for \geq 60 til < 100 kg• 3.600 mg i.v. for \geq 100 kg

IV = intravenøs infusion. *Gravide patienter med PNH kan alene behandles med eculizumab. **Afspejler dansk klinisk praksis, men er ikke i overensstemmelse med produktresuméet.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke søgt efter litteratur, da ansøgningen primært er baseret på et randomiseret studie blandt komplementhæmmer-naive patienter (COMMODORE 2), hvor crovalimab er sammenlignet direkte med eculizumab. Ansøgningen suppleres med et andet randomiseret studie, COMMODORE 1, blandt komplementhæmmer-erfarne patienter. Ansøger har ikke kendskab til andre relevante studier, der sammenligner eculizumab og crovalimab.

Begge studier er publiceret og fremgår af Tabel 3.



2.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 3. Relevante kliniske studier i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
COMMODORE 2 [NCT04434092] [22]	Komplement-hæmmer-naive PNH-patienter	Crovalimab	Eculizumab	Primære: 1) Hæmolysekontrol, 2) Transfusionsfrihed Sekundære: 1) Gennembrudsanalyse, 2) Hæmoglobinstabilisering, 3) Fatigue	Ingen effekt mål anvendt i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse, der er en omkostningsminimeringsanalyse baseret på præmissen om <i>non-inferiority</i> .
COMMODORE 1 [NCT04432584] [23]	Komplement-hæmmer-erfarne PNH-patienter	Crovalimab	Eculizumab	Primære: 1) Sikkerhed, 2) Tolerabilitet Eksplorativ: Hæmolysekontrol, 2) Transfusionsfrihed, 3) Gennembrudshæmolyse, 4) Hæmoglobinstabilisering, 5) MAVe, 6) FACIT-Fatigue, 6) Patient præference for crovalimab vs. eculizumab	Ingen effekt mål anvendt i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse, der er en omkostningsminimeringsanalyse baseret på præmissen om <i>non-inferiority</i> .



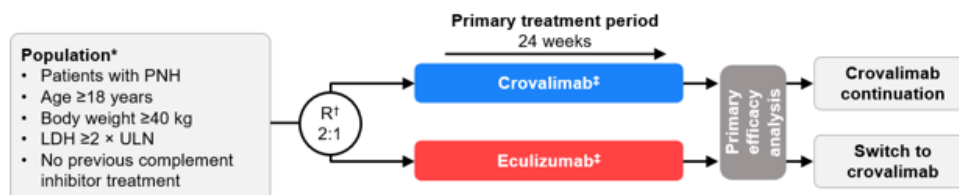
2.1.1 COMMODORE 2

COMMODORE 2-studiet er et ublindet, randomiseret, kontrolleret multicenter fase 3 *non-inferiority*-studie blandt PNH-patienter med en kropsvægt på ≥ 40 kg og ingen tidligere behandling med en C5-hæmmer (behandlingsnaive). Studiet blev udført i perioden 2020-2022 og inkluderede patienter fra 67 centre i 25 lande.

Studiets primære formål var at undersøge, om crovalimab var non-inferiørt til eculizumab (dvs. ikke dårligere end eculizumab) blandt komplementhæmmer-naive patienter med PNH baseret på de to primære effektmål transfusionsfrihed og hæmoglobinkontrol med en non-inferioritetsmargin på 20 % for det primære endepunkt transfusionsfrihed og en non-inferioritetsmargin på 0,2 for det primære endepunkt hæmolysekontrol.

Studiet bestod af to dele: En randomiseret del, der undersøgte crovalimab vs. eculizumab blandt voksne patienter (≥ 18 år), og en deskriptiv ikke-randomiseret del, der undersøgte crovalimab blandt pædiatriske patienter (< 18 år).

Den randomiserede del af studiet bestod af en 4-ugers screeningsperiode efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode. Dernæst fulgte en forlængelse af studieperioden, hvor patienterne enten fortsatte på eller skiftede til crovalimab, hvilket blev besluttet af den forsøgsansvarlige læge (Figur 3). Forlængelsesperioden er fastsat til maksimum 5 år og er ikke afsluttet endnu.



*Pædiatriske patienter blev inkluderet i en non-randomiseret arm og modtog crovalimab. †Stratifikationsfaktorer: Senest lokalt målte LDH-værdi (≥ 2 til ≤ 4 ULN vs. > 4 ULN) og antal transfusioner af røde pakkede blodceller inden for de seneste 6 måneder (0, >0 til ≤ 6 , >6). ‡Patienter der ophører behandling med eculizumab eller crovalimab inkluderes i sikkerhedsopfølgning. LDH, laktat dehydrogenase; PNH, paroksyttisk natlig hæmoglobi-nuri; R, randomiseret; ULN, *upper limit of normal*.

Figur 3. COMMODORE 2 studiedesign [22]

Patienterne blev inkluderet i den randomiserede del, hvis de var ≥ 18 år, havde en kropsvægt ≥ 40 kg og hvis der kunne påvises sygdomsaktivitet på screeningstidspunktet, herunder et laktat dehydrogenase (LDH)-niveau ≥ 2 *den øvre grænser af normalen (*upper limit of normal*, ULN) og forekomst af en eller flere PNH-relaterede tegn eller symptomer i de seneste 3 måneder. Patienter i igangværende eller tidligere behandling med en komplementhæmmer blev ekskluderet. Vaccination mod *Neisseria meningitidis* type A, C, W og Y mindre end 3 år før opstart af behandlingen var et krav.

Studiet inkluderede 204 patienter, der blev randomiseret 2:1 til behandling med crovalimab (N = 135) eller eculizumab (N = 69) (Figur 4). I crovalimab-armen gennemførte 95,6 % (n = 129) den 24 ugers randomiserede behandlingsperiode og fortsatte med crovalimab-behandling i forlængelsesperioden. I eculizumab-armen



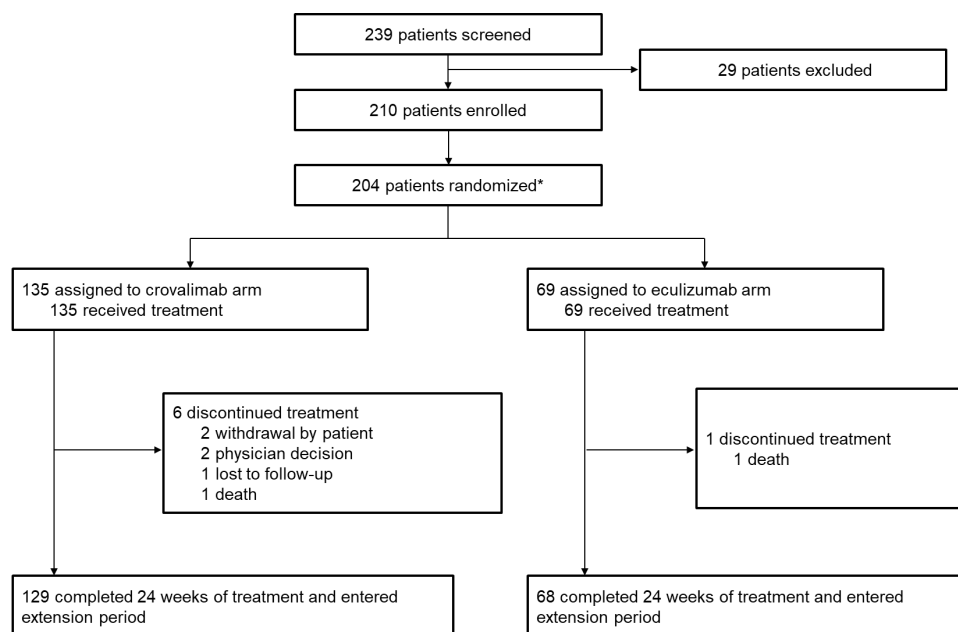
gennemførte 98,6 % (n = 68) den 24 ugers randomiserede behandlingsperiode og skiftede til behandling med crovalimab i forlængelsesperioden. De fleste patienter fortsatte i crovalimab-behandling indtil *clinical cut-off date* den 16. november 2022 (94,1 % i crovalimab-armen; 95,6 % i eculizumab-armen). Den mediane behandlingslængde i den primære behandlingsperiode var 19,7 uger (0,1-23,1) i crovalimab-armen og 22,0 uger (6,1-26,1) i eculizumab-armen [22]. Den blev beregnet som datoen, hvor den sidste behandling blev givet minus datoen, hvor den første behandling blev givet plus én dag.

Patienterne blev stratificeret på baggrund af senest lokalt målte LDH-værdi (≥ 2 til ≤ 4 ULN vs. > 4 ULN) og antal transfusioner af røde pakkede blodceller inden for de seneste 6 måneder (0, >0 til ≤ 6 , >6).

Crovalimab-gruppen modtog et vægtbaseret behandlingsregime, der bestod af en opstartsserie (intravenøs dosis på dag 1 (40 til < 100 kg: 1000 mg; ≥ 100 kg: 1500 mg) efterfulgt af subkutane injektionsdoser på dag 2, 8, 15 og 22 (340 mg)) og vedligeholdelsesdosis (subkutan injektion hver 4. uge startende fra dag 29 (kropsvægt < 100 kg: 680 mg; kropsvægt ≥ 100 kg: 1020 mg)).

Ved behandlingsstart modtog patienterne i crovalimab-armen træning på hospitalet i selvadministration. Selvadministration eller administration af en pårørende var tilladt fra uge 9. Patienter, der ikke ønskede at selvinjicere eller ikke kunne få hjælp til det, kunne fortsætte med at få crovalimab administreret af studiepersonalet. Eculizumab-gruppen fik eculizumab efter lokale retningslinjer.

Patienter, der afbrød behandlingen, blev fulgt ift. sikkerhed.



*Seks pædiatriske patienter blev inkluderet i den ikke-randomiserede arm og blev behandlet med crovalimab.

Figur 4. Patientflow i COMMODORE 2 [22]



Studiet havde to primære effektmål:

1. Andel patienter med hæmolysekontrol målt som centralt LDH $\leq 1,5 \cdot \text{ULN}$ fra uge 5 til uge 25
2. Andel patienter der opnåede transfusionsfrihed, defineret som ingen transfusioner med pakkede røde blodceller fra baseline til uge 25.

Dertil var der tre sekundære effektmål:

1. Andel patienter med gennembrudshæmolyse, defineret som et nyt eller forværende symptom eller tegn på intravaskulær hæmolyse (øget LDH $\geq 2 \cdot \text{ULN}$ efter primær reduktion af LDH til $\leq 1,5 \cdot \text{LDH}$ ved behandling) fra baseline til uge 25
2. Andel patienter med hæmoglobinstabilisering, defineret som undgåelse af et ≥ 2 g/dl (svarende til 1,24 mmol/l) fald i hæmoglobinniveau i fravær af transfusioner fra baseline til uge 25
3. Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 25 i fatigue score målt vha. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT-Fatigue). FACIT-F indeholder 13 spørgsmål, som afdækker graden af fatigue. Patienten kan samlet score mellem 0 og 52 point, hvor høj score angiver, at patienten i mindre grad er påvirket af fatigue [24].

Sikkerhed blev monitoreret ved forekomsten af uønskede hændelser.

2.1.2 COMMODORE 1

COMMODORE 1-studiet er et ublindet, randomiseret, kontrolleret multicenter fase 3 *non-inferiority*-studie blandt behandlingserfarne PNH-patienter med en kropsvægt på ≥ 40 kg. Patienterne skulle have været i behandling med eculizumab mindst 24 uger for at blive inkluderet. Studiet blev udført i perioden 2020-2022 og inkluderede patienter fra 70 centre i 25 lande.

COMMODORE 1 bestod af en 4-ugers screeningsperiode efterfulgt af en 24-ugers behandlingsperiode, hvor patienterne blev randomiseret 1:1 til behandling med crovalimab (arm A) eller eculizumab (arm B) (Figur 5).

Patienterne blev stratificeret på baggrund af transfusion af røde pakkede blodceller inden for de seneste 12 måneder (ja vs. nej).

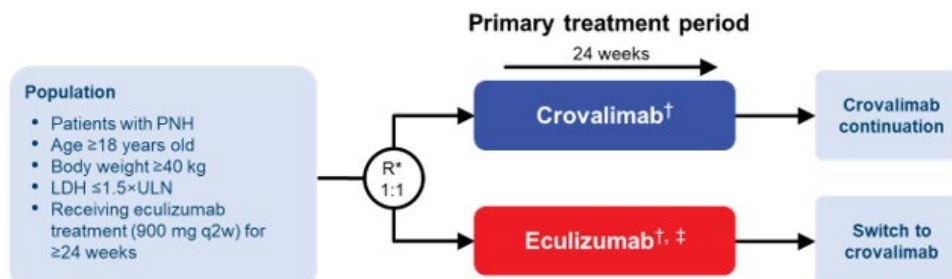
Studiet havde også en deskriptiv arm (arm C), der inkluderede pædiatriske patienter, og patienter behandlet med ravulizumab, eculizumab i højere end godkendte doser eller med C5 polymorfier og dårligt kontrolleret hæmolyse. Alle patienter i arm C fik crovalimab i 24 uger. Patienter, der indledningsvist modtog eculizumab, havde mulighed for at skifte til crovalimab efter 24 uger.

Sikkerhedsopfølgning var 46 uger for patienter, der ophørte behandling med crovalimab og 10 uger for øvrige patienter [23].

Patienterne blev inkluderet i den randomiserede del, hvis de var ≥ 18 år, havde en kropsvægt ≥ 40 kg og havde en dokumenteret PNH-diagnose, der blev bekræftet ved høj-



sensitivitets flow cytometri med granulocyt eller monocyt GPI-manglende klonstørrelse $\geq 10\%$. Inkluderede patienter modtog godkendt dosis af eculizumab (900 mg hver 2. uge) i ≥ 24 uger før første administration af lægemiddel i studiet og havde LDH-niveauer $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ ved screening [23].



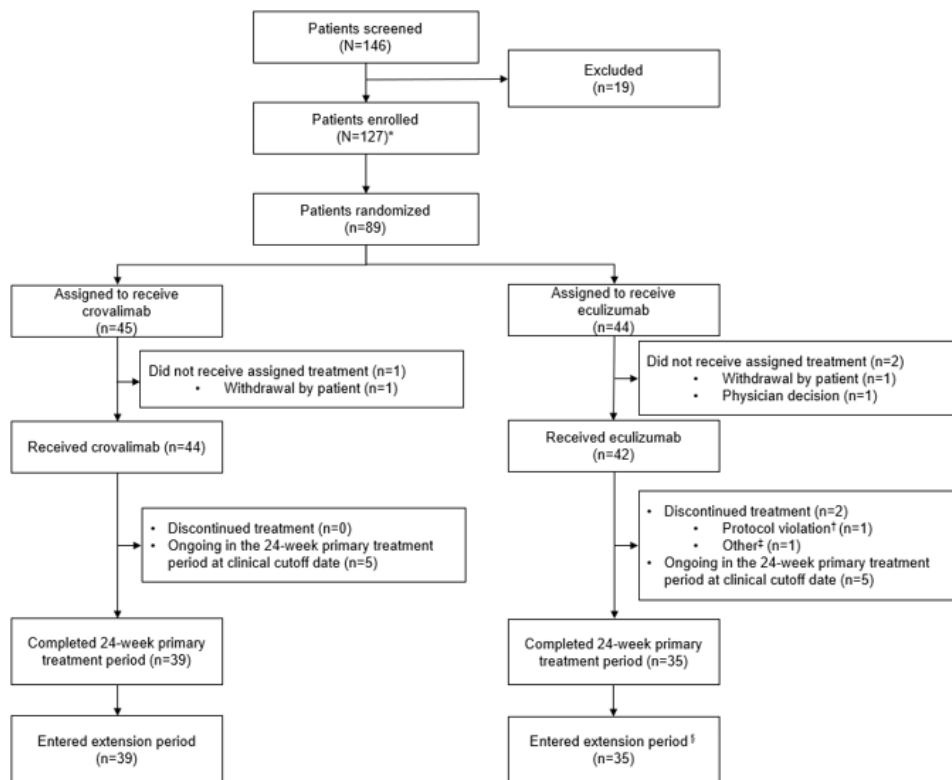
*Stratificeret på baggrund af transfusion af røde pakkede blodceller inden for de seneste 12 måneder (ja vs. nej). †Patienter der ophører behandling med eculizumab eller crovalimab inkluderes i sikkerhedsopfølgning. ‡Fortsætter vedligeholdelsesdosis på 900 mg intravenøst hver 2. uge. LDH, laktat dehydrogenase; PNH, parok-sytisk natlig hæmoglobinuri; q2w, en gang hver 2. uge; R, randomiseret; ULN, upper limit of normal.

Figur 5. COMMODORE 1 studiedesign [23]

COMMODORE 1 var designet til at inkludere ca. 200 patienter med PNH i de randomiserede arme og ca. 50 patienter med PNH i den ikke-randomiserede arm. Studiets formål var at undersøge sikkerhed, farmakokinetik, farmakodynamik og effekt af crovalimab sammenlignet med eculizumab blandt PNH-patienter, der allerede var i behandling med en komplementhæmmer. Pga. en reduktion i antallet af patienter behandlet med eculizumab over tid blev randomiseringen afsluttet før tid, og målsætningen om studiepopulationens størrelse blev ikke opfyldt. Dette medførte utilstrækkelig statistisk styrke til at sammenligne lægemidlernes effekt, og sikkerhed og tolerabilitet blev de primære formål med undersøgelsen.

Ved studiets ophør var 146 patienter blevet screenet, og af disse var 89 patienter randomiseret til crovalimab (N = 45) eller eculizumab (N = 44). Af de 45 patienter, der var randomiseret til crovalimab, gennemførte 86,7 % (n = 39) 24 ugers behandling og fortsatte med crovalimab-behandling i forlængelsesperioden; en patient modtog ingen behandling. 37 patienter fortsatte behandling med crovalimab indtil studiets ophør. Blandt de 44 patienter randomiseret til eculizumab gennemførte 79,5 % (n = 35) 24 ugers behandling og skiftede til behandling med crovalimab i forlængelsesperioden; to patienter modtog ingen behandling. 32 patienter fortsatte med crovalimab-behandling indtil studiets ophør (Figur 6). Den mediane behandlingslængde for sikkerhedspopulationen var 20,1 uger (2,1-22,3) i crovalimab-armen og 22,1 uger (0,1-26,1) i eculizumab-armen i den primære behandlingsperiode [23].

Patienter randomiseret til crovalimab modtog et vægtbaseret behandlingsregime, der bestod af en opstartsserie (intravenøs dosis på dag 1 efterfulgt af subkutane injektionsdoser på dag 2, 8, 15 og 22) og vedligeholdelsesdosis (subkutan injektion hver 4. uge startende fra dag 29). Patienter randomiseret til eculizumab fortsatte på den godkendte vedligeholdelsesdosis (900 mg intravenøst hver 2. uge).



Figur 6. Patientflow i COMMODORE 1 [23]

Effektområdet sikkerhed omfattede forekomsten og alvorligheden af uønskede hændelser bestemt ud fra *National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 5 (CTCAE v5)*. Desuden blev forekomsten og alvorligheden af reaktioner på injektionsstedet, infusionsrelaterede reaktioner, hypersensitivitet og infektioner (inkl. meningitis forårsaget af meningokokinfektion) vurderet. Ved skifte fra eculizumab til crovalimab er risikoen for, at der opstår *transient immune complex reactions*, beskrevet [25]. Derfor blev forekomsten og alvorligheden af kliniske manifestationer af *transient immune complex reactions* blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab, også undersøgt. Alle uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser (*severe adverse events, SAE*) blev registeret i løbet af studiet samt 46 uger (ca. 10,5 måneder) efter den sidste dosis af crovalimab og 10 uger efter den sidste dosis af eculizumab.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. 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 med PNH, som har hæmolytisk anæmi og som enten er naive eller erfarne ift. behandling med en komplementhæmmer	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af population.	Samme population som anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed.
Intervention	Crovalimab	Ved anbefaling vil dosering af crovalimab i dansk klinisk praksis svare til dosering i COMMODORE 2-studiet.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosering af crovalimab som i COMMODORE 2-studiet.
Komparator	Eculizumab	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af komparator, som svarer til nuværende standardbehandling, og antager, at effekten af eculizumab er proxy for ravulizumab.	Eculizumab er komparator vedr. kliniske inputs og antages at være proxy for ravulizumab. Vedrørende omkostninger inkluderes både en sammenligning med eculizumab og ravulizumab.
Effektmål	Hæmolysekontrol Transfusionsfrihed Gennembrudshæmolyse Hæmoglobinstabilisering Ændring fra baseline i FACIT-Fatigue Uønskede hændelser	De valgte effektmål vurderes at være fyldestgørende for Medicinrådets vurdering	Ingen effektmål inkluderet i Medicinrådets hovedanalyse.

2.2.1 Population

Populationen i vurderingen er patienter med PNH, som kandiderer til behandling med en komplementhæmmer (både naive og erfarne patienter). I vurderingen repræsenteres populationen primært af COMMODORE 2-studiet blandt komplementhæmmer-naive patienter suppleret med data fra COMMODORE-1 studiet blandt komplementhæmmer-erfarne patienter. I COMMODORE-2 blev der ved randomisering stratificeret på baggrund af senest lokalt målte LDH-værdi og antal transfusioner af røde pakkede



blodceller inden for de seneste 6 måneder. Baselinekarakteristika for de randomiserede patienter, der indgår i COMMODORE 2, fremgår af Tabel 24 i afsnit 6 (Bilag A). De viser, at patienter behandlet med crovalimab og eculizumab var sammenlignelige. Dog var der en større andel af asiatiske patienter i eculizumab-armen (73,9 %) end i crovalimab-armen (63,7 %).

Medicinrådets vurdering af population

Den væsentligste forskel mellem de to arme i COMMODORE 2-studiet er andelen af asiatiske patienter. Asiatere vil typisk have en anden respons end patienter med andre etniske baggrunde, fx færre komplikationer og højere trombosetærskel som følge af livsstil og lavere vægt. Asiatere kan også have et lavere hæmoglobinniveau som følge af udbredelsen af hæmoglobinopati. Hæmoglobinniveauet ved baseline er en relevant markør ift. forventet effekt af behandlingerne. Dette var sammenligneligt mellem armene, hvorfor Medicinrådet vurderer, at etnicitetsforskellene ikke har væsentlig betydning for resultaterne.

Sammenlignet med en dansk population er patienterne i COMMODORE 2-studiet yngre end den gennemsnitlige alder ved diagnose for PNH-patienter i Danmark [5] og vejer mindre end en gennemsnitlig dansk patient. Patienterne i COMMODORE 1-studiet er ældre og vejer mere end patienterne i COMMODORE 2-studiet. Kropsvægten har betydning for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet anvender gennemsnitsvægten fra COMMODORE 1 og 2 på 67,9 kg, der bruges til at definere i hvilken af tre vægt-kategorier, som bestemmer dosis for crovalimab, hovedparten af patienterne befinder sig i.

Samlet set betragtes studiepopulationen i COMMODORE 2-studiet som værende repræsentativ for en forventet dansk patientpopulation, og der er ikke nogen forhold i studiet, der forventes at ville påvirke overførbareheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt.

2.2.2 Intervention

Den ansøgte indikation og dosis svarer til crovalimab-armen i COMMODORE 2-studiet:

- Opstartsserie bestående af intravenøs dosis på dag 1 (40 til < 100 kg: 1.000 mg; \geq 100 kg: 1.500 mg) efterfulgt af subkutane injektionsdoser på dag 2, 8, 15 og 22 (340 mg).
- Vedligeholdelsesdosis bestående af subkutan injektion hver 4. uge startende fra dag 29 (kropsvægt 40 til < 100 kg: 680 mg; kropsvægt \geq 100 kg: 1.020 mg).

I COMMODORE 2-studiet var crovalimab selvadministration eller administration af en pårørende tilladt fra uge 9 efter træning på hospitalet. Patienter, der ikke ønskede at selvinjicere eller ikke kunne få hjælp til det, kunne fortsætte med at få crovalimab administreret af studiepersonalet.



Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at det er en skærpet og formindsket indikation i forhold til danske retningslinjer, da man også behandler PNH af andre årsager end hæmolyse.

Doseringen af crovalimab er i overensstemmelse med den godkendte dosis. Ved anbefaling af crovalimab vil dosering og administration i dansk klinisk praksis svare til COMMODORE 2-studiet.

Det forventes, at flertallet af patienterne efter oplæring selv kan administrere behandling med crovalimab i eget hjem. Dog vurderer fagudvalget, at ca. 10 % af patienterne ikke vil kunne oplæres og administrere behandlingen selv.

2.2.3 Komparator

C5-hæmmerbehandling med ravulizumab og eculizumab er nuværende standardbehandling til patientpopulationen. Studier har ikke kunnet påvise en effektforskel mellem eculizumab og ravulizumab, som derfor betragtes som ligeværdige til behandling af PNH. Ansøger anvender kun eculizumab som komparator i vurderingen, da denne behandling anvendes hyppigst i Danmark. Aktuelt anvendes pegcetacoplan kun til få patienter i Danmark, der tidligere er behandlet med C5-hæmmere. Pegcetacoplan blev først anbefalet af Medicinrådet til behandling af komplementhæmmer-naive PNH-patienter i august 2024 og ingen nye patienter er opstartet i behandling med pegcetacoplan endnu.

I COMMODORE 2- studiet fik patienterne eculizumab efter lokale retningslinjer, mens patienterne i COMMODORE-1 randomiseret til eculizumab fortsatte på den godkendte vedligeholdelsesdosis.

Den anbefalede dosis er:

- Startdosis: 600 mg i.v. én gang ugentligt i 4 uger
- Vedligeholdelsesdosis: 900 mg i.v.-infusion hver 14. dag \pm 2 dage

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet accepterer ansøgers valg om at sammenligne crovalimab med eculizumab vedr. effekt og sikkerhed, da denne behandling aktuelt anvendes hyppigst i Danmark. Ravulizumab anvendes til ca. 1/3 af patienterne i Danmark, da der er klinisk erfaring for, at ravulizumab kan tilbyde en bedre effekt hos udvalgte patienter. Desuden er det en fordel for patienterne at ravulizumab kun gives hver 8. uge mens eculizumab gives hver 2. uge. Da eculizumab og ravulizumab betragtes som ligeværdige, kan data for eculizumab anvendes som proxy for effekten mod ravulizumab. Medicinrådet inkluderer dog ravulizumab som komparator vedr. omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse for at afspejle forskelle i omkostninger mellem hhv. crovalimab vs. eculizumab og crovalimab vs. ravulizumab.

Dosiseskalering af eculizumab er muligt, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt på behandlingen, men blev ikke benyttet i COMMODORE 1 og 2- studierne. I dansk klinisk



praksis forventes det, at man sjældent vil dosiseskalere med eculizumab, da omkostningerne ved eculizumab derved bliver højere og medfører flere administrationer for patienterne. I stedet vil man sandsynligvis overveje et behandlingsskifte.

2.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data fra COMMODORE 1 og 2-studierne vedr. effektmålene hæmoglobinkontrol, transfusionsfrihed, gennembrudshæmolyse, hæmoglobinstabilisering og FACIT-Fatigue samt sikkerhed. Endelig var livskvalitet et eksplorativt effektmål i begge studier. Studierne har flere overlappende effektmål og resultaterne fra begge studier vil derfor blive præsenteret i afsnit 2.3. Hæmoglobinkontrol og transfusionsfrihed var de primære effektmål i COMMODORE 2, sikkerhed var det primære mål i COMMODORE 1.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til behandling af PNH og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt en direkte sammenligning af crovalimab og eculizumab i COMMODORE 1 og 2-studierne. Det primære formål i COMMODORE- 2 var at vurdere, om crovalimab var non-inferiørt til eculizumab ift. de to primære effektmål hæmolysekontrol og transfusionsfrihed. Non-inferioritet blev vurderet at være opfyldt, hvis 1) den lave grænse i 95 % konfidensintervallet (*confidence interval*, CI) for forskellen i andelen af patienter med transfusionsfrihed var større end -20 % og 2) den lave grænse i 95 % CI for odds ratio (OR)-værdien for hæmolysekontrol var større end 0,2. Begge primære effektmål skulle være opfyldt for at konkludere, at crovalimab var non-inferiørt til to eculizumab. Forskellen i andelen blev beregnet med Mantel-Haenszel vægte og 95 % CI vha. den stratificerede Newcombe metode. En generaliseret beregningsmodel blev anvendt til at estimere justerede log-odds ratioer for $LDH \leq 1,5 \times ULN$. En gennemsnitlig forbedring af den totale FACIT-Fatigue score på ≥ 5 point blev anset som klinisk relevant.

Hvis non-inferioritet blev opnået for de primære effektmål blev yderligere vurdering af non-inferioritet og superioritet af primære og sekundære effektmål foretaget ud fra en prædefineret hierarkisk rækkefølge: gennembrudshæmolyse (non-inferioritet), hæmoglobinstabilisering (non-inferioritet), transfusionsfrihed (superioritet), hæmolysekontrol, (superioritet), gennembrudshæmolyse (superioritet), hæmoglobinstabilisering (superioritet), FACIT-Fatigue (non-inferioritet) og FACIT-Fatigue (superioritet).

Non-inferioritet blev ikke vurderet for FACIT-Fatigue i COMMODORE-2, fordi den hierarkiske rækkefølge blev brudt inden dette trin, og resultaterne var derfor rent deskriptive.



Det primære formål med COMMODORE 1-studiet var at evaluere sikkerhed og tolerabilitet. Sikkerhed omfattede forekomsten og alvorligheden af uønskede hændelser og blev vurderet blandt patienter, der havde modtaget mindst én dosis af crovalimab eller eculizumab. Eksplorative effektmål omfattede hæmolysekontrol, transfusionsfrihed, gennembrudshæmolyse, hæmoglobinstabilisering og *major adverse vascular events* (MAVE) samt gennemsnitlig ændring i FACIT-Fatigue og patientpræference for crovalimab vs. eculizumab efter 17 ugers behandling med crovalimab.

Både COMMODORE 1 og 2 blev designet til at inkludere ca. 200 patienter med PNH i de randomiserede arme. Det blev estimeret, at denne populationsstørrelse var tilstrækkelig til at opnå minimum 80 % statistisk styrke i effektivitetsanalyserne. Med et reduceret antal patienter behandlet med eculizumab over tid kunne dette mål ikke nås i COMMODORE 1 og randomiseringen ophørte før tid. Derfor blev alle effektmål undersøgt eksplorativt, og sikkerhed blev det nye primære formål.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning mellem crovalimab og eculizumab i COMMODORE 1 og 2-studierne kan ligge til grund for vurderingen af crovalimab til patienter med PNH, da komparator overordnet svarer til dansk klinisk praksis.

2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5 og Tabel 6 indeholder en oversigt over effektestimater fra COMMODORE-2 og COMMODORE-1.

Tabel 5. Effektestimater for de valgte effektmål for PNH-patienter, der ikke tidligere er behandlet med en komplementhæmmer (COMMODORE-2)

Effektmål	Crovalimab	Eculizumab	Resultat
Gennemsnitlig andel der opnåede hæmoglobinkontrol fra uge 5 til 25	79,3 %	79,0 %	OR: 1,02 (95 % CI: 0,57; 1,82)
Andel der opnåede transfusionsfrihed fra baseline til uge 25	65,7 %	68,1 %	Vægtet forskel: -2,8 % (95 % CI: -15,7; 11,1)
Andel med ≥ 1 gennembrudshæmolyse fra baseline til uge 25	10,4 %	14,5 %	Vægtet forskel: -3,9 % (95 % CI: -14,8; 5,3)
Andel med hæmoglobinstabilisering fra baseline til uge 25	63,4 %	60,9 %	Vægtet forskel: 2,2 % (95 % CI: -11,4; 16,3)

OR: Odds ratio; CI: *confidence interval* (konfidensinterval).



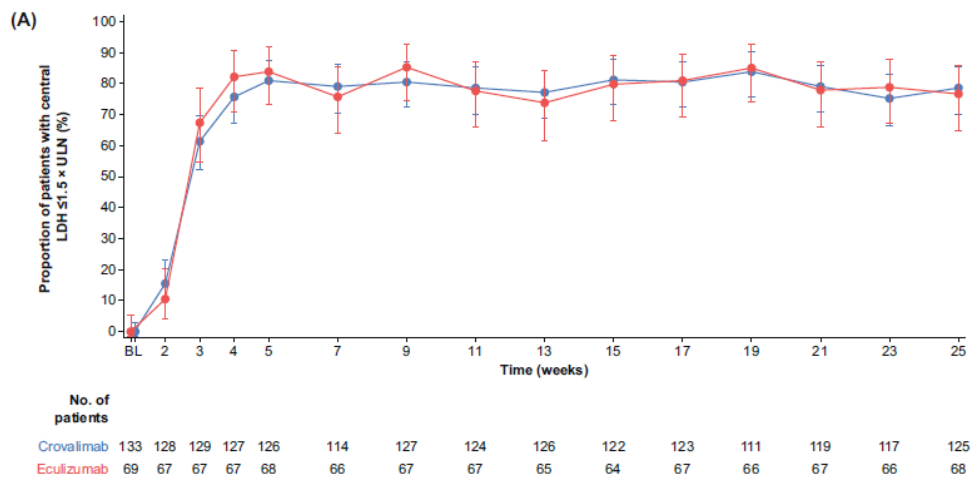
Table 6. Effektestimater for de valgte effektmål for komplementhæmmer-erfarne PNH-patienter (COMMODORE-1)

Effektmål	Crovalimab	Eculizumab	Resultat
Gennemsnitlig andel der opnåede hæmoglobinkontrol fra uge 5 til 25	92,9 %	93,7 %	OR: 0,88 (95 % CI: 0,28; 2,77)
Andel der opnåede transfusionsfrihed fra baseline til uge 25	79,5 %	78,4 %	Vægtet forskel: 1,8 % (95 % CI: -16,7; 19,9)
Andel med ≥ 1 gennembrudshæmolyse fra baseline til uge 25	10,3 %	13,5 %	Vægtet forskel: -3,5 % (95 % CI: -19,2; 11,7)
Andel med hæmoglobinstabilisering fra baseline til uge 25	59,0 %	70,3 %	Vægtet forskel: -10,8 % (95 % CI: -30,8; 10,4)
Justeret gennemsnitlig ændring i FACIT-Fatigue fra baseline til uge 25	1,1	-2,6	Forskel i justeret gennemsnitlig ændring: 3,7 (95 % CI: 0,05; 7,4)

OR: Odds ratio; CI: *confidence interval* (konfidensinterval).

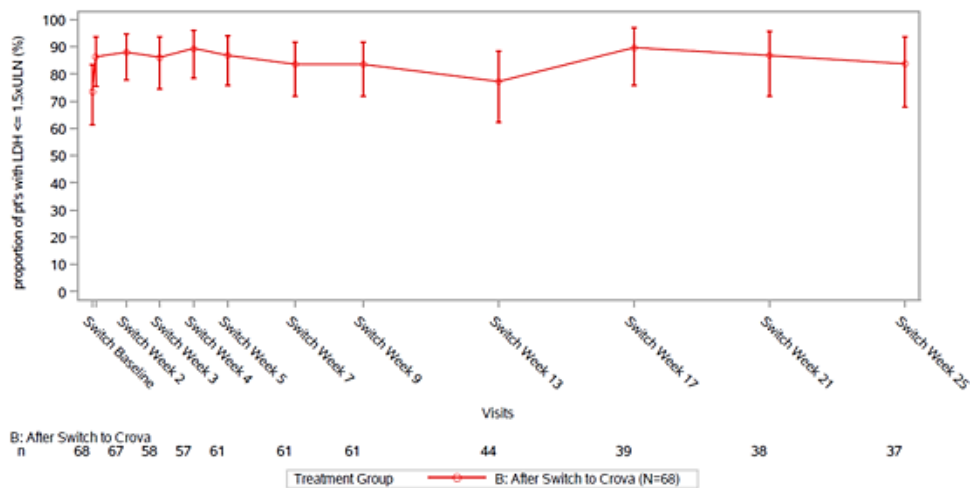
2.3.3 Hæmolysekontrol

COMMODORE 2-studiet viser, at den gennemsnitlige andel af komplementhæmmer-naive PNH-patienter med hæmolysekontrol, målt som centralt LDH $\leq 1,5 \cdot \text{ULN}$ fra uge 5 til uge 25, var 79,3 % (95 % CI: 72,9; 84,5) i crovalimab-armen og 79,0 % (95 % CI: 69,7; 86,0) i eculizumab-armen med en OR på 1,02 (95 % CI: 0,57; 1,82) (Tabel 5). Da den lave grænse i 95 % CI for OR-værdien for hæmolysekontrol er større end 0,2 er non-inferioritet opfyldt, hvad angår hæmolysekontrol. Andelen af patienter, der opnåede hæmolysekontrol steg fra 0 % ved baseline i begge arme til 81,0 % i crovalimab-armen og 83,8 % i eculizumab-armen ved uge 5 [22]. Op til uge 25 lå andelen med hæmolysekontrol mellem 75,2 % og 83,8 % i crovalimab-armen og mellem 73,8 % og 85,1 % i eculizumab-armen (Figur 7).



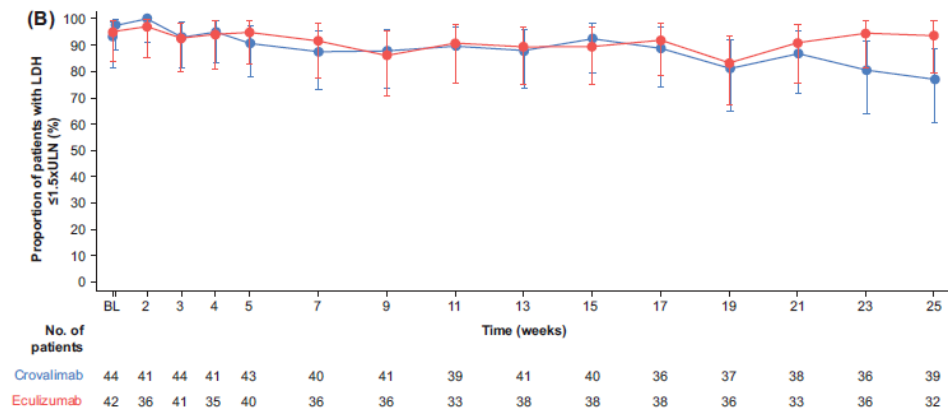
Figur 7. Andel patienter med hæmolysekontrol (COMMODORE 2) [22]

Fastholdelse af hæmolysekontrol blev også observeret blandt patienter i COMMODORE 2-studiet, der skiftede fra eculizumab til crovalimab. Fra skifte baseline til 25 uger efter skifte lå andelen af patienter med hæmolysekontrol mellem 77,3 % og 89,7 % ved hvert besøg (Figur 8).



Figur 8. Andel patienter med hæmolysekontrol efter skift fra eculizumab til crovalimab (COMMODORE 2)

I COMMODORE 1-studiet indgik hæmolysekontrol som et eksplorativt mål. Her var andelen af patienter, der opnåede hæmolysekontrol, 92,9 % (95 % CI: 86,6; 96,4) i crovalimab-armen, dvs. patienter der tidligere var behandlet med eculizumab, og 93,7 % (95 % CI: 87,3; 97,0) i eculizumab-armen med en OR-værdi på 0,88 (95% CI: 0,28; 2,77) (Tabel 6). Ved hvert besøg var andelen af patienter med hæmolysekontrol generelt bevaret i begge arme (Figur 9).



Figur 9. Andel patienter med hæmolysekontrol (COMMODORE 1) [23]

Medicinrådets vurdering af hæmolysekontrol

COMMODORE 1 og 2-studierne viser, at crovalimab er non-inferiørt til eculizumab, hvad angår effektmålet hæmolysekontrol. Der blev udført sensitivitetssanalyser med forskellige analysepopulationer (randomiseret population og *per-protocol* population) for at undersøge resultaternes robusthed, og her blev konklusionen bekræftet.

2.3.4 Transfusionsfrihed

COMMODORE 2-studiet viser, at andelen af komplementhæmmer-naive patienter, der opnåede transfusionsfrihed, defineret som ingen transfusioner med pakkede røde blodceller fra baseline til uge 25, var 65,7 % (95 % CI: 56,9; 72,5) i crovalimab-armen og 68,1 % (95 % CI: 55,67; 78,53) i eculizumab-armen med en vægtet forskel i andelen der opnår transfusionsfrihed på -2,8 % (95 % CI: -15,7; 11,1) (Tabel 5). Ifølge definitionen er kriteriet for non-inferioritet opfyldt for effektmålet transfusionsfrihed, da den lave grænse i 95 % CI for forskellen i andelen af patienter med transfusionsfrihed er større end -20 %. Statistisk superioritet af crovalimab sammenlignet med eculizumab blev ikke opnået.

Blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab i COMMODORE 2-studiet opnåede 76,7 % (95 % CI: 61,0; 87,7) transfusionsfrihed i perioden fra skiftet til 25 uger efter skiftet.

I COMMODORE 1-studiet indgik transfusionsfrihed som et eksplorativt mål. Her var andelen af patienter, der opnåede transfusionsfrihed, 79,5 % (95 % CI: 63,1; 90,1) i crovalimab-armen, dvs. patienter der tidligere var behandlet med eculizumab, og 78,4 % (95 % CI: 61,3; 89,6) i eculizumab-armen med en vægtet forskel i andelen på 1,8 % (95 % CI: -16,7; 19,9) (Tabel 6).

Medicinrådets vurdering af transfusionsfrihed

COMMODORE 1 og 2-studierne viser, at crovalimab er non-inferiørt til eculizumab, hvad angår effektmålet transfusionsfrihed. Der blev udført sensitivitetssanalyser med forskellige analysepopulationer (randomiseret population og *per-protocol* population) for at undersøge resultaternes robusthed, og her blev konklusionen bekræftet.



2.3.5 Gennembrudshæmolyse

Blandt komplementhæmmer-naive patienter i COMMODORE 2-studiet var andelen med gennembrudshæmolyse, defineret som et nyt eller forværende symptom eller tegn på intravaskulær hæmolyse (øget LDH $\geq 2 \cdot \text{ULN}$ efter primær reduktion af LDH til $\leq 1,5 \cdot \text{LDH}$ ved behandling) fra baseline til uge 25, 10,4 % (95 % CI: 6,0; 17,2) i crovalimab-armen og 14,5 % (95 % CI: 7,5; 25,5) i eculizumab-armen med en vægtet forskel i andelen på -3,9 % (-14,8; 5,3) (Tabel 5). Da den lave grænse i 95 % CI for forskellen i andelen af patienter med gennembrudshæmolyse er større end -20 %, er kriteriet for non-inferioritet opfyldt, hvad angår effektmålet gennembrudshæmolyse.

Blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab i COMMODORE 2-studiet var andelen, der oplevede gennembrudshæmolyse i perioden fra skiftet til 25 uger efter skiftet, 16,3 % (95 % CI: 7,3; 31,3).

I COMMODORE 1-studiet indgik gennembrudshæmolyse som et eksplorativt mål. Her var andelen 10,3 % (95 % CI: 3,3; 25,2) i crovalimab-armen, dvs. patienter der tidligere var behandlet med eculizumab, og 13,5 % (95 % CI: 5,1; 29,6) i eculizumab-armen. Den vægtede forskel var -3,5 % (95 % CI: -19,2; 11,7) (Tabel 6).

Medicinrådets vurdering af gennembrudshæmolyse

COMMODORE 1 og 2-studierne viser, at crovalimab er non-inferiørt til eculizumab, hvad angår effektmålet gennembrudshæmolyse.

2.3.6 Hæmoglobinstabilisering

Andelen af patienter med hæmoglobinstabilisering var 63,4 % (95 % CI: 48,4; 72,2) i crovalimab-armen og 60,9 % (95 % CI: 54,6; 71,5) i eculizumab-armen blandt komplementhæmmer-naive patienter i COMMODORE 2-studiet. Den vægtede forskel var 2,2 % (95 % CI: -11,4; 16,3), og da den lave grænse i 95 % CI for er større end -20 %, er kriteriet for non-inferioritet opfyldt, hvad angår effektmålet hæmoglobinstabilisering (Tabel 5).

Blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab i COMMODORE 2-studiet var andelen, der opnåede hæmoglobinstabilisering i perioden fra skiftet til 25 uger efter skiftet, 62,8 % (95 % CI: 46,7; 76,6).

Andelen med stabilt hæmoglobin blandt komplementhæmmer-erfarne patienter (COMMODORE 1-studiet) var 59,0 % (95 % CI: 42,2; 74,0) i crovalimab-armen, dvs. patienter der tidligere var behandlet med eculizumab, og 70,3 % (52,8; 83,6) i eculizumab-armen med en vægtet forskel på -10,8 % (-30,8; 10,4) (Tabel 6).

Medicinrådets vurdering af hæmoglobinstabilisering

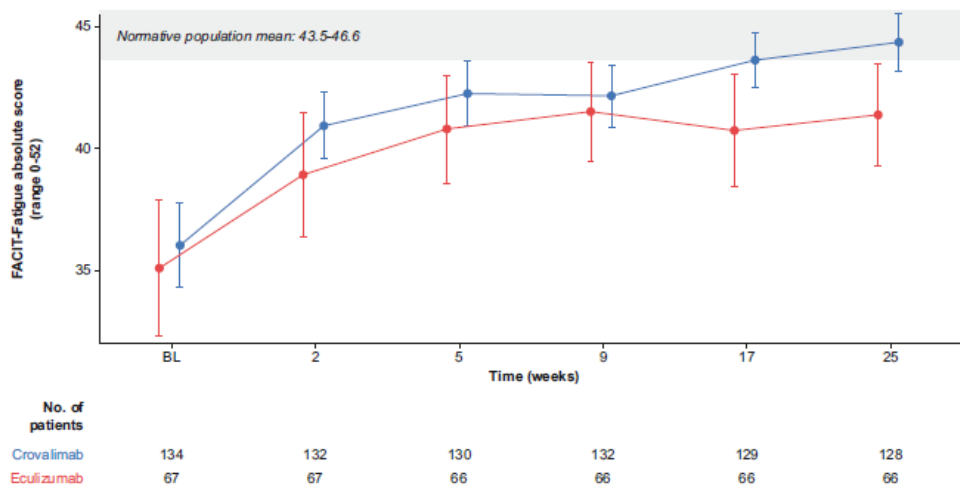
COMMODORE 2-studiet viser, at crovalimab er non-inferiørt til eculizumab, hvad angår effektmålet hæmoglobinstabilisering. I COMMODORE 1 -studiet blandt komplementhæmmer-erfarne patienter, var andelen med stabilt hæmoglobin mindre i crovalimab-armen end i eculizumab-armen, men CI var brede og forskellen var ikke statistisk signifikant.



2.3.7 FACIT-Fatigue

Non-inferioritet blev ikke vurderet for FACIT-Fatigue i COMMODORE-2, fordi den hierar-kiske rækkefølge i analysen blev brudt inden dette trin, og resultaterne er derfor rent de-skriptive. FACIT-Fatigue indeholder 13 spørgsmål, som afdækker graden af fatigue. Pati-enten kan samlet score mellem 0 og 52 point, hvor høj score angiver, at patienten i min-dre grad er påvirket af fatigue. Undersøgelser, der har forsøgt at identificere normalværdier i befolkningen for FACIT-Fatigue scoren, har placeret gennemsnittet i intervallet 43,5-46,6 point [26–28], mens værdier på 30 eller 34 point er blevet foreslået til at indikere alvorlig træthed [24,28,29].

FACIT-Fatigue blev kun vurderet blandt voksne patienter i COMMODORE 2-studiet. Den gennemsnitlige FACIT-Fatigue score ved baseline lå under normalværdien men var ens i crovalimab-armen (36,0 point (95 % CI: 34,3; 37,9)) og eculizumab-armen (35,1 point (95 % CI: 32,3; 37,9)). Forbedringer af FACIT-Fatigue scoren blev observeret fra uge 2, og yderligere forbedringer blev rapporteret op til uge 25, hvor den gennemsnitlige score steg til 44,3 point (95 % CI: 43,2; 45,5) i crovalimab-armen og 41,4 point (95 % CI: 39,3; 43,5) i eculizumab-armen. Den justerede gennemsnitlige ændring af FACIT-Fatigue scoren fra baseline til uge 25 var 7,8 point (95 % CI: 6,5; 9,1) i crovalimab-armen og 5,2 point (95 % CI: 3,4; 6,9) i eculizumab-armen, dvs. højere end den klinisk relevante ændring i begge behandlingsarme (Figur 10). Den absolutte forskel i ændringen af FACIT-Fatigue scoren mellem de to behandlingsarme var ikke klinisk relevant. Det blev ikke testet, om forskellen var statistisk signifikant.



Figur 10. Gennemsnitlige FACIT-Fatigue scorer fra baseline til uge 25 blandt komplementhæm-mer-naive patienter, COMMODORE 2 [22]

Blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab i COMMODORE 2-studiet var baseline FACIT-Fatigue scoren lidt lavere end normalværdien (41,1 point; standardfejl: 1,2) og den gennemsnitlige ændring i scoren fra baseline til uge 25 var 0,18 point (95 % CI: -2,7; 3,1).

I COMMODORE 1-studiet blev FACIT-Fatigue også kun vurderet blandt voksne patienter. Den justerede gennemsnitlige ændring i FACIT-Fatigue scoren fra baseline til uge 25 var



positiv (1,1; 95 % CI: -1,5; 3,7) for crovalimab-armen og negativ (-2,6; 95 % CI: -5,4; 0,1) for eculizumab-armen med en justeret gennemsnitlig forskel mellem armene på 3,7 (95 % CI: 0,05; 7,4) (Tabel 6). Forskellen var altså ikke klinisk relevant.

Medicinerådets vurdering af FACIT-Fatigue

Ifølge COMMODORE 2-studiet blandt komplementhæmmer-naive patienter var der en klinisk relevant ændring i FACIT-Fatigue scoren fra baseline til uge 25 i både crovalimab-armen og i eculizumab-armen. Ændringen var størst i crovalimab-armen, men den absolute forskel var ikke klinisk relevant. COMMODORE 1-studiet blandt komplementhæmmer-erfarne patienter viste en positiv ændring i FACIT-Fatigue scoren fra baseline til uge 25 i crovalimab-armen og en negativ ændring i eculizumab-armen. Forskellen i ændringen var dog ikke klinisk relevant. Samlet set vurderes, at der ikke er betydelig forskel på crovalimab og eculizumab, hvad angår effekt på fatigue.

2.3.8 Livskvalitet

[Redacted text block]

2.3.8.1 EQ-5D-5L

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

COMMODORE 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text block]

[Redacted text]

COMMODORE 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.3.8.2 EORTC QLQ-C30

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

COMMODORE 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabel 7. Resultater for EORTC QLQ-C30 (COMMODORE 2)

CI: Confidence interval (konfidensinterval); SE: *Standard error* (standardfejl).

[Redacted text block]

COMMODORE 1

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Ansøger præsenterer sikkerhedsdata fra COMMODORE 1 og 2-studierne separat samt en samlet sikkerhedsanalyse med poolede data fra COMMODORE 1, 2 og 3. COMMODORE 3-studiet er gennemført blandt patienter i Kina, og resultaterne herfra vurderes ikke at være relevante for dansk klinisk praksis. I det følgende præsenteres derfor udelukkende sikkerhedsdata fra COMMODORE 1 og 2.



2.4.1 COMMODORE 2-studiet

Tabel 8 viser sikkerhedsdata blandt komplementhæmmer-naive patienter i COMMODORE 2. Sikkerhedspopulationen omfatter alle patienter, der modtog mindst én dosis af crovalimab eller eculizumab.

Tabel 8. Sikkerhedsdata blandt komplementhæmmer-naive patienter i COMMODORE 2 [22]

	Crovalimab (n=135)	Eculizumab (n=69)
Antal og andel patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	105 (77,8)	55 (79,7)
Uønskede hændelser blandt ≥ 10 % i en af armene		
Infusionsrelateret reaktion*	21 (15,6)	9 (13,0)
Reduceret neutrofilital	17 (12,6)	7 (10,1)
Reduceret antal hvide blodlegemer	16 (11,9)	7 (10,1)
Hypokaliæmi	15 (11,0)	9 (13,0)
Feber	12 (8,9)	7 (10,1)
Infektion i øvre luftveje	11 (8,1)	9 (13,0)
Hypokalcæmi	8 (5,9)	7 (10,1)
Antal og andel patienter med ≥ 1 behandlingsrelateret hændelse, n (%)	45 (33,3)	24 (34,8)
Antal og andel patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	14 (10,4)	9 (13,0)
Antal og andel patienter med ≥ 1 grad 3-5 hændelser, n (%)	24 (17,8)	17 (24,6)
Antal og andel patienter, som ophørte behandling pga. uønsket hændelse, n (%)	1 (0,7)	1 (1,4)
Antal og andel patienter, som ophørte behandling uanset årsag, n (%)	6 (4,4)	1 (1,4)
Antal og andel patienter, som fik dosis ændret, n (%)	5 (3,7)	3 (4,3)

*Inkluderer ikke reaktioner på injektionsstedet.

I den randomiserede sikkerhedspopulation havde 77,8 % af patienterne i crovalimab-armen og 79,7 % af patienterne i eculizumab-armen mindst én uønsket hændelse i den primære behandlingsperiode.

Den hyppigst rapporterede uønskede hændelse var infusionsrelaterede reaktioner i både crovalimab-armen (15,6 %) og eculizumab-armen (13,0 %). Alle infusionsrelaterede reaktioner var milde eller moderate og opstod under eller inden for 24 timer efter infusionen. De hyppigst rapporterede symptomer på en infusionsrelateret reaktion var hovedpine (13,3 %) og mavesmerter (1,5 %) i crovalimab-armen og hovedpine (8,7 %) i eculizumab-armen. Blandt patienter behandlet med crovalimab havde 5,2 % reaktioner på injektionsstedet. Alle hændelser var grad 1 eller 2 i sværhedsgrad. De hyppigst rapporterede laboratorieabnormaliteter rapporteret i hhv. crovalimab- og eculizumab-armen var reduktion af neutrofilital (12,6 % og 10,1 %), reduktion af antal hvide blodlegemer (11,9 % og 10,1 %), hypokaliæmi (11,1 % og 13,0 %) og hypokalcæmi (5,9 % og 10,1 %). Andre uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 10 % af patienterne i hhv.



crovalimab- og eculizumab-armen var pyreksi (8,9 % og 10,1 %) og infektion i de øvre luftveje (8,1 % og 13,0 %).

Andelen af behandlingsrelaterede og alvorlige uønskede hændelser var sammenlignelig mellem crovalimab-armen og eculizumab-armen (Tabel 7). Andelen af patienter med grad 3-5 bivirkninger var 17,8 % i crovalimab-armen og 24,6 % i eculizumab-armen.

Én patient i både crovalimab-armen (0,7 %) og eculizumab-armen (1,4 %) oplevede en uønsket hændelse, der førte til afbrydelse af behandlingen i den primære sikkerhedsperiode; et tilfælde af behandlingsrelateret trombocytopeni (crovalimab-armen) og et tilfælde af et grad 5 iskæmisk slagtilfælde, der ikke var relateret til behandlingen (eculizumab-armen).

I crovalimab-armen havde fem patienter uønskede hændelser, der medførte ændringer i form af dosisafbrydelse, dosisreduktion eller dosisstigning. Tre patienter i eculizumab-armen havde uønskede hændelser, der medførte dosisafbrydelse.

Der var to MAVE, én i hver arm. I begge tilfælde døde patienten. Patienten i crovalimab-armen havde et myokardieinfarkt, og patienten i eculizumab-armen havde transitorisk cerebral iskæmi og døde efterfølgende af et stroke.

Infektioner forekom hos 23,7 % og 36,2 % af patienterne behandlet med hhv. crovalimab og eculizumab. Alvorlige infektioner forekom hos hhv. 3,0 % og 7,2 %. Ingen patienter havde meningokok-infektioner.

Samlet set var der tre fatale uønskede hændelser, der ikke var relaterede til behandlingen; to i crovalimab-armen (myokardieinfarkt før behandlingsstart og respiratorisk blødning efter behandlingsophør), og en i eculizumab-armen (stroke som det blev vurderet skyldtes aktiv PNH).

2.4.2 COMMODORE 1-studiet

Tabel 9 viser sikkerhedsdata blandt komplementhæmmer-erfarne patienter i COMMODORE 1.

Tabel 9. Sikkerhedsdata blandt komplementhæmmer-erfarne patienter i COMMODORE 1 [23]

	Crovalimab (n=44)	Eculizumab (n=42)
Antal og andel patienter med ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	34 (77,3)	28 (66,7)
Antal og andel patienter med ≥ 1 behandlingsrelateret hændelse, n (%)	14 (31,8)	0
Antal og andel patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	6 (13,6)	1 (2,4)
Antal og andel patienter med ≥ 1 grad 3-5 hændelser, n (%)	8 (18,2)	1 (2,4)
Antal og andel patienter, som ophørte behandling pga. uønsket hændelse, n (%)	0	0



Sikkerhedspopulationen i COMMODORE 1-studiet omfattede alle patienter, der modtog mindst én dosis af crovalimab eller eculizumab, og udgjorde 44 patienter behandlet med crovalimab, der tidligere var behandlet med eculizumab, og 42 patienter, der fortsat blev behandlet med eculizumab. I crovalimab-armen havde 77,3 % af patienterne mindst én uønsket hændelse i den primære behandlingsperiode, mens dette var tilfældet for 66,7 % af patienterne i eculizumab-armen. Uønskede hændelser rapporteret af mindst 10 % af patienterne i en af armene omfattede pyreksi (crovalimab: 15,9 %; eculizumab: 2,4 %), hovedpine (crovalimab: 11,4 %; eculizumab: 2,4 %), Covid-19 (crovalimab: 13,6 %; eculizumab: 16,7 %), infusionsrelaterede reaktioner (13,6 % i crovalimab-armen) og *transient immune complex reactions* (15,9 % i crovalimab-armen). Det hyppigste symptom på infusionsrelaterede reaktioner var hovedpine (5 %).

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser blev kun observeret i crovalimab-armen (31,8 %). De hyppigste omfattede *transient immune complex reactions* (15,9 %), infusionsrelaterede reaktioner (13,6 %) og injektionsrelaterede reaktioner (9 %). Alle injektions- og infusionsrelaterede reaktioner var milde eller moderate og medførte ikke dosisændring eller afbrydelse af behandlingen.

Transient immune complex reactions var kun forventet i crovalimab-armen på tidspunktet for skiftet fra eculizumab til crovalimab, fordi hver C5-hæmmer binder til forskellige epitoper på C5. Når begge antistoffer er til stede i kredsløbet, kan der dannes forbigående immunkomplekser. Alle *transient immune complex reactions* var relateret til behandlingen. På nær et enkelt alvorligt tilfælde var der tale om milde eller moderate reaktioner, som blev håndteret uden ændringer i behandlingen. De hyppigste manifestationer af *transient immune complex reactions* var udslæt og led -og/eller muskelsmerter, og der var ingen tegn på nyrepåvirkning. Der blev ikke rapporteret yderligere *transient immune complex reactions* efter den primære sikkerhedsperiode og frem til undersøgelsens ophør.

Alvorlige uønskede hændelser forekom blandt 13,6 % af patienterne i crovalimab-armen og 2,4 % af patienterne i eculizumab-armen.

Ingen uønskede hændelser medførte tilbagetrækning fra undersøgelsen, og der forekom ingen fatale uønskede bivirkninger i den primære behandlingsperiode.

Andelen af patienter med mindst én grad 3-5 uønsket hændelse var højere i crovalimab-armen (18,2 %) end i eculizumab-armen (2,4 %). De fleste hændelser var grad 3, og der var ingen grad 5 hændelser. Der var ikke nogen kendte risikofaktorer forbundet med en højere forekomst af grad 3-5 hændelser blandt patienter i crovalimab-armen, og de fleste hændelser forekom hos enkelte patienter på tværs af de anvendte termer for uønskede hændelser uden noget klart mønster. Resultaterne gav derfor ikke anledning til bekymring ift. sikkerheden ved at anvende crovalimab.

Infektioner blev rapporteret blandt 40,9 % af de crovalimab-behandlede patienter og 35,7 % af de eculizumab-behandlede patienter. Alvorlige infektioner forekom blandt 6,8 % og 2,4 % af patienterne i hhv. crovalimab- og eculizumab-armen. Ingen meningokok-infektioner blev rapporteret.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne for crovalimab og eculizumab overordnet set er sammenlignelige og håndterbare blandt komplementhæmmer-naive patienter. Behandlingerne er generelt veltolererede, hvilket ses ved den lave frekvens af alvorlige hændelser. Der er væsentligt længere erfaring med at anvende eculizumab end crovalimab, og det er ikke på nuværende tidspunkt muligt at vurdere langtidssikkerheden for crovalimab, ligesom der kan være en risiko for, at sjældne hændelser forbundet med crovalimab ikke er opfanget på nuværende tidspunkt. Crovalimab gav flere injektions- og infusionsrelaterede reaktioner end eculizumab som følge af administrationsmetoden. Endelig opstod *transient immune complex reactions* blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab, men hovedparten af reaktionerne var milde eller moderate og blev håndteret uden ændringer i behandlingen.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der blev udført en direkte sammenligning af effekten af crovalimab over for eculizumab, som udgør den primære standardbehandling i Danmark i dag. COMMODORE 2-studiet blev gennemført med den planlagte populationsstørrelse, mens COMMODORE 1 blev afbrudt før tid pga. manglende inklusion af patienter behandlet med eculizumab, hvilket medførte, at det primære formål med undersøgelsen blev ændret. I COMMODORE 2-studiet gennemførte størstedelen af patienterne den planlagte 24 ugers behandlingsperiode (> 95 % i begge arme). I COMMODORE 1 gennemførte færre patienter den primære behandlingsperiode på 24 uger (86,7 % i crovalimab-armen; 79,5 % i eculizumab-armen). Fordelingen af baselinekarakteristika mellem de to randomiserede arme var sammenlignelig fraset en større andel af asiatiske patienter i eculizumab-armen, hvilket kan introducere en risiko for bias i sammenligningen af de to studiearme. Både COMMODORE 1 og 2 var ublindede studier, og tildelingen af behandling var derfor kendt af både studiepersonale og patienter. Ved målingen og vurderingen af de objektive effektmål hæmolysekontrol, transfusionsfrihed, gennembrudshæmolyse og hæmoglobinstabilisering vurderes den manglende blinding at have begrænset betydning. Derimod kan det ublindede studiedesign introducere usikkerhed i forhold til opgørelserne af især FACIT-Fatigue, livskvalitet og sikkerhed.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der er få usikkerheder forbundet med resultaterne fra COMMODORE 2-studiet for de primære og sekundære effektmål blandt komplementhæmmer-naive patienter. Det reducerede antal patienter inkluderet i COMMODORE 1-studiet og det derved ændrede formål introducerer usikkerheder ved sammenligningen af crovalimab og eculizumab blandt komplementhæmmer-erfarne patienter, og resultaterne fra dette studie anvendes derfor primært til at vurdere sikkerhed. I COMMODORE 2-studiet havde patienter behandlet med eculizumab mulighed for at skifte til crovalimab efter den primære 24-ugers behandlingsperiode. Resultaterne herfra gjorde det muligt at vurdere de primære og sekundære effektmål blandt komplementhæmmer-erfarne patienter uden betydelige usikkerheder.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger ved behandling med crovalimab sammenlignet med eculizumab og ravulizumab. Analysen er primært baseret på sammensat effektdata fra COMMODORE 1 og 2-studierne, hvor crovalimabs effekt og sikkerhed er undersøgt overfor eculizumab. Studierne er brugt som udgangspunkt for at antage effekt- og sikkerhedsmæssigt ligeværd med eculizumab. Studiernes effektdata kobles med ekstern litteratur [32] til at informere modellens brug af gennembrudshæmolyser (BTH), blodtransfusioner, spontan remission samt mortalitetsrate.

Ansøger har ikke sammenlignet effekt og sikkerhed af crovalimab mod ravulizumab, men ansøger vurderer dog, i tråd med tidligere vurderinger i Medicinrådet, at eculizumab og ravulizumab er ligestillede med hensyn til effekt og sikkerhed. Derfor præsenterer Medicinrådet også en økonomisk sammenligning mellem crovalimab og ravulizumab i sin sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger har bl.a. på baggrund af et Hollandsk omkostningseffektivitetsstudie fra Quist et al. [31]:

1. Tillagt forhold vedrørende gennembrudshæmolyse og komplement-forstærkende komplekser (CAC), som driver ekstradoseringer af de enkelte lægemidler i modellen.
2. Antaget behov for, at 20 % af de eculizumab-behandlede har behov for yderligere dosis-eskalering i hele modellens tidshorisont.
3. Inkluderet en konstant og ensartet rate af og omkostninger for simple blodtransfusioner, på tværs af alle tre lægemidler.
4. Inkluderet ensartede monitoreringsomkostninger, på tværs af alle lægemidler.

Medicinrådet ekskluderer alle fire forhold fra sin hovedanalyse. CAC-relaterede ekstradoser og dosis-eskalering for 20 % af de eculizumab-behandlede er ikke afspejlet i dansk klinisk praksis, og er ikke drevet af data fra COMMODORE 1 og 2-studierne. Omkostninger som vurderes ens, og dermed går ud med hinanden i en omkostningsminimeringsanalyse, bør udelades.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv, med en livslang tidshorisont, svarende til 59,1 år, idet baseline alder i COMMODORE 1 og 2 var 40,9 år. Der anvendes en diskonteringsrente på 3,5 % de første 35 år af modellens tidshorisont, hvorefter der anvendes en rente på 2,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers analyseperspektiv, men fastholder diskonteringsrenten på 3,5 % i hele modellens tidshorisont, jf. ansøgningskabelonens vejledning om diskonteringsrenten, der tager præcedens over Medicinrådets metodevejledning.

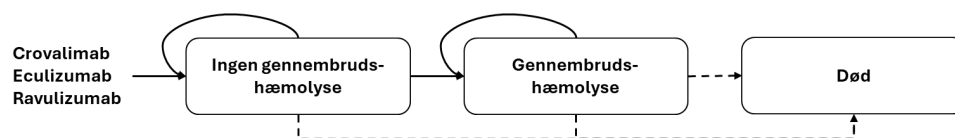


3.2 Model

Ansøger har leveret en omkostningsanalyse med fire helbredsstadier som skematiseret i Figur 10. I modellen indgår tre helbredsstadier:

- Ingen gennembrudshæmolyse (Ingen BTH)
- Gennembrudshæmolyse (BTH)
- Død

Alle patienter indtræder i modellen i helbredsstadiet Ingen BTH, og overgår med tiden til enten helbredsstadiet BTH eller Død. Ansøgers model har en cykluslængde på 2 uger jf. behandlingscyklussen for eculizumab, og ansøger anvender *half-cycle correction*.



Figur 11. Modelstrukturen i ansøgers omkostningsanalyse

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers model som udgangspunkt for sin hovedanalyse, hvori forskelle i omkostninger til lægemidlerne, administrationsomkostninger og patientomkostninger sammenlignes.

3.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger og patientomkostninger.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkningshåndtering, da ansøger på baggrund af sikkerhedsdata fra COMMODORE 1 og 2 vurderer, at andelen af bivirkninger er ligeværdige mellem crovalimab og eculizumab. På samme måde udgår vaccinationerne som er fast procedure i behandlingen af PNH, idet omkostningerne forventes ligestillede. Medicinrådet er enig i ansøgers til- og fravalg af omkostningselementer i analysen. Det er næsten udelukkende omkostninger relateret til lægemidlerne i analysen som har betydning for analysens resultat.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger har anvendt doser for crovalimab og eculizumab som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og afsnit 1.4. Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild med argumentet om, at det ikke vurderes klinisk plausibelt, at der ikke er spild forbundet med behandlingerne.



Ansøger anvender gennemsnitsvægten fra COMMODORE 1 og 2 på 67,9 kg til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med crovalimab og eculizumab. I COMMODORE 1 og 2 fordelte patienterne sig ved baseline som vist i Tabel 10.

Tabel 10. Kropsvægt for voksne patienter i COMMODORE 1 og 2 i ansøgers hovedanalyse

Kropsvægt (voksne)	Procent af patienterne	Reference
+100 kg	3,4 %	
60-100 kg	61,3 %	Sammensat data fra COMMODORE 1 og 2
40-60 kg	35,3 %	

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at baselinekarakteristika vedr. patienternes vægt og vægtfordeling afviger fra forventningerne til en dansk population. I en dansk kontekst vil det forventes, at en større andel patienter (20 %) vejer mere end 100 kg. Tilsvarende vil en mindre andel af patientpopulationen veje mellem 40-60 kg (20 %), hvilket Medicinerådet vælger at afspejle konsekvensen af, i en følsomhedsanalyse.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til lægemiddelpild, da den stemmer overens med erfaringerne fra klinisk praksis, og udskifter derudover AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 11.

Tabel 11. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (oktober, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Crovalimab (Roche)	340 mg	2 ml (170 mg/ml)	■	Amgros
Eculizumab (Amgen)	300 mg	1 stk	■	Amgros
Ravulizumab	300 mg/3ml	3 ml	■	Amgros

3.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af crovalimab, eculizumab og ravulizumab. Ansøger har anvendt en mikrobaseret tilgang.

Crovalimab-behandlede modtager ved behandlingsstart træning på hospitalet i selvadministration, hvilket i modellen afspejles via en engangsudgift til en sygeplejerske timeløn på 461 DKK, og et tidsforbrug på 20 minutter.

Ansøger inkluderer infusionsomkostninger til intravenøs behandling med eculizumab samt opstart af behandling med crovalimab. Ansøger har anvendt en mikrobaseret tilgang til estimering af disse omkostningerne, med afsæt i tidsforbruget til infusion beskrevet i crovalimabs, eculizumabs og ravulizumabs produktresuméer, samt Medicinerådets



vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger. Foruden en sygeplejerskes tidsforbrug indgår også farmaceuttid, med en timeløn på 501 DKK.

Resultatet af ansøgers beregninger er, at administrationsomkostningerne i modellen fordeles sig som præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12. Administrationsomkostninger i ansøgers hovedanalyse

Administrationsform	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Eculizumab induktionsbehandling (IV)	Ugentlig	856,75	Medicinerådets vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger [34]
Eculizumab vedligeholdelsesbehandling (IV)	Hver 2. uge	856,75	
Crovalimab induktionsbehandling (IV)	Uge 1, dag 1	1057,18	
Crovalimab induktionsbehandling (SC)	Uge 1, dag 2 Uge 2,3 og 4	587,25	

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anerkender ansøgers mikro-økonomiske tilgang til estimering af administrationsomkostningerne, men vurderer det mere rimeligt at basere estimeringen på gennemsnitsbetragtninger af procedureomkostningerne, ved brug af DRG-takster.

Medicinerådet anvender, som udtryk for en IV eller SC administration på hospitalet, DRG2024-takster jf. Tabel 13. Omkostninger til administration af lægemidlerne har primært en betydning for sammenligningsgrundlaget mellem crovalimab og eculizumab.

Tabel 13. DRG2024-takster i Medicinerådets beregning af administrationsomkostninger

Administrationstype	Diagnosekode	Procedurekode	Takst (DKK)	Kilde
IV administration af crovalimab, eculizumab og ravulizumab på hospitalet	(DD595) Paroxysmal nokturn hæmoglobinuri	(BWHB84) Behandling med eculizumab	1.989	Interaktiv DRG
		(BWHB87) Behandling med ravulizumab		
SC administration af crovalimab på hospitalet		(BWAA31) Medicingivning ved subkutan injektion		

3.3.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administration af crovalimab, eculizumab og ravulizumab i form af tidsforbrug på hospitalet til infusion, samt ventetid



og transporttid. Ansøger har ikke tillagt omkostninger til tidsforbrug relateret til blodtransfusioner for behandlingerne.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 14.

Tabel 14. Patienters tidsforbrug i forbindelse med behandling med crovalimab, eculizumab og ravulizumab anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	På hospitalet	Transport
Crovalimab induktion	IV-infusion af crovalimab x 1 - 120 min. for pat. < 100 kg - 150 min. for pat. > 100 kg	Transport til/fra hospital x 5
Crovalimab vedligeholdelse	SC-injektion af crovalimab x 4 - 60 min. monitorering pr. infusion Ikke relevant (selvadministreret)	Ikke relevant
Eculizumab induktion	IV-infusion af eculizumab x 4 - 95 min. for alle patienter	Transport til/fra hospital x 4
Eculizumab vedligeholdelse	IV-infusion af eculizumab 2 x månedligt - 95 min. for alle patienter	Transport til/fra hospitalet
Ravulizumab induktion	IV-infusion af ravulizumab x 2 - 105 min. for pat. ml. 40-60 kg - 95 min. for pat. ml 60-100 kg - 85 min. for pat. > 100	Transport til/fra hospitalet x 5
Ravulizumab vedligeholdelse	IV-infusion af ravulizumab hver 8. uge - 115 min. for pat. ml. 40-60 kg - 100 min. for pat. ml 60-100 kg - 90 min. for pat. > 100	Transport til/fra hospitalet

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger. Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har inkluderet omkostninger til selvadministrationstid i hjemmet, hvilket Medicinrådet finder rimeligt, givet det meget begrænsede tidsforbrug relateret til dette.

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, se Tabel 15.



Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Diskonteringsrente	3,5 % i år 0-35 2,5 % i år 35+	3,5 % i hele analysens tidshorisont	Afsnit 3.1
Dosiseskalering som følge af CAC-relaterede BTH'er	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3
Blodtransfusioner	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3
Konstant dosiseskalering af 20 % af de eculizumab-be- handlede	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3
Grundlag for estimering af administrationsomkostnin- ger	Mikro-økonomisk esti- mering	Makro-økonomisk estimering (DRG2024 takster)	Afsnit 3.4.2
Monitoreringsomkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod eculizumab

I Medicinrådets hovedanalyse mellem crovalimab og eculizumab estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ca. [REDACTED]. Er analysen foretaget med udgangspunkt i AIP er de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 2,2 mio. DKK. Det er næsten udelukkende omkostninger til crovalimab og eculizumab, der har betydning for analysens resultat. Resultaterne er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, hvor eculizumab er komparator, diskonterede tal

	Crovalimab	Eculizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger inkl. blodtransfusion	10.115	1.111.067	-1.100.952
Monitoreringsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	1.645	243.453	-241.808
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.281.059 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]		



3.5.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod ravulizumab

I Medicinrådets hovedanalyse mellem crovalimab og ravulizumab estimeres de inkrementelle omkostninger pr. patient til ca. [REDACTED]. Er analysen foretaget med udgangspunkt i AIP er de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 3,9 mio. DKK. Det er næsten udelukkende omkostninger til crovalimab og ravulizumab, der har betydning for analysens resultat. Resultaterne er præsenteret i Tabel 17.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, hvor ravulizumab er komparator, diskonterede tal

	Crovalimab	Ravulizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	10.115	278.264	-268.149
Monitoreringsomkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	1.645	70.813	-69.168
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 3.904.464 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.5.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række relevante følsomhedsanalyser, som undersøger, hvordan analysens resultat påvirkes ved ændringer i parametrene.

Medicinrådet har foretaget en følsomhedsanalyse, hvor vægtfordelingen af patienterne der behandles med crovalimab, eculizumab og ravulizumab i højere grad afspejler den kliniske erfaring med patientpopulationens vægtfordeling i en dansk kontekst.

Resultaterne af følsomhedsanalyserne ses i Tabel 18 og Tabel 19 for hhv. analyserne med eculizumab og ravulizumab som komparator.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, crovalimab vs. eculizumab, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			[REDACTED]
Vægtfordeling af patientpopulationen	20 % vejer over 100 kg 60 % vejer 60-100 kg 20 % vejer 40- 60 kg	Studiepopulationen udgør en højt selekteret population, som ikke afspejler forventningerne til den danske population, der modtager behandling.	[REDACTED]



Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, crovalimab vs. ravulizumab, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			■
Vægtfordeling af patientpopulationen	20 % vejer over 100 kg 60 % vejer 60-100 kg 20 % vejer 40- 60 kg	Studiepopulationen udgør en højt selekteret population, som ikke afspejler forventningerne til den danske population, der modtager behandling.	■

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 0-1 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med crovalimab, men at der samtidigt kan forventes at være 0-1 patienter om året, som stopper behandling. Ansøger vurderer, at der på nuværende tidspunkt er 25 patienter i behandling med en C5-inhibitor, hvorfor dette antal holdes fast i hele budgetkonsekvensberegningens tidshorisont.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at der gennemsnitligt vil være 25 patienter i aktiv behandling med en C5-inhibitor. Det forventes at der årligt vil tilkomme 1-2 nye patienter, og samme antal forventes årligt at ophøre behandlingen.

Jævnfør afsnit 1.4 fremgår det, at ca. 1/3 af patienterne (8 pts.) er i behandling med ravulizumab, og 2/3 (17 pts.) med eculizumab. Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse afspejler denne fordeling. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år, der modtager hhv. crovalimab, ravulizumab eller eculizumab, kan ses i Tabel 20.

Tabel 20. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Crovalimab	25	25	25	25	25
Eculizumab	0	0	0	0	0
Ravulizumab	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Crovalimab	0	0	0	0	0
Eculizumab	17	17	17	17	17
Ravulizumab	8	8	8	8	8

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet vurderer, at ansøgers forventning om, at 25 patienter kandiderer til behandling med crovalimab er rimelig. Patientpopulationen dækker over alle patienter der vil være kandidater til crovalimab, eculizumab og ravulizumab. Medicinerådet estimerer, at anvendelse af crovalimab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca.

■■■■■■■■■■ i år 5 sammenlignet med eculizumab og ravulizumab. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -7,5 mio. DKK i år 5, se evt. Tabel 21

Tabel 21. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, hvor eculizumab og ravulizumab er komparator, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totale budgetkonsekvenser	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



5. Referencer

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis 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 [internet]. 2013 [citeret 6. maj 2024]. Tilgængelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fhematology.dk%2Findex.php%2Fvejledninger%2Fkliniske%2F2012-11-06-06-19-26%2F60-pnh%2Ffile&wdOrigin=BROWSELINK>
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. Rich C, Wilson K, Olsen J, Pedersen M, Frederiksen H. The disease burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Denmark: Epidemiology, survival, healthcare resource utilization, costs, treatment gaps, and labor market attachment. *Eur J Haematol*. 2024;112(3):412–23.
6. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus*. 2023;
7. 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.
8. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Bd. 132, *Polish Archives of Internal Medicine*. *Medycyna Praktyczna Cholerzyn*; 2022.
9. Mitchell R, Salkeld E, Chisolm S, Clark M, Shammo J. Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders utilizing an internet-based survey. *SM Clin Med Oncol* [internet]. 2017;1(1):1001. Tilgængelig fra: <https://www.researchgate.net/publication/331412219>
10. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Bd. 102, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. s. 36–52.



11. 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* [internet]. 2011;117(25):6786–92. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-02-333997>
12. 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 [internet]. 2018 [citeret 22. februar 2022];109–10. Tilgængelig fra: <https://library.ehaweb.org/eha/2018/stockholm/214791/christian.kjellander.the.incidence.of.paroxysmal.nocturnal.hemoglobinuria.cell.html>
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. pegcetacoplan til behandling af paroxysmal natlig hæmoglobinuri til patienter med hæmolytisk anæmi (1. linjebehandling). 2024.
14. Buatois S, Benkali K, Henrich A, Jaminion F, Zhang Y, Sostelly A. Pharmacokinetic Characterization and Exposure-Response Relationship of Crovalimab in the COMPOSER and COMMODORE 3 Trials of Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). *Blood*. 2022;140(Suppl 1):2918–20.
15. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Crovalimab. 2024.
16. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, et al. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(7):632–9.
17. 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.
18. 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 hæmoglobinuria. *Br J Haematol*. 2013;162(1):62–73.
19. 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.
20. 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.
21. Heo YA. Pegcetacoplan: A Review in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Drugs*. 2022;82(18):1727–35.
22. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1768–77.



23. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1757–67.
24. 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* [internet]. 2002 [citeret 13. april 2022];24(6):547–61. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12551804/>
25. Nishimura J ichi, Soubret A, Arase N, Buatois S, Hotta M, Charoin JE, et al. Mitigating Drug–Target–Drug Complexes in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Who Switch C5 Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2023;113(4):904–15.
26. Butt Z, Rao A V., Lai JS, Abernethy AP, Rosenbloom SK, Cella D. Age-associated differences in fatigue among patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010;40(2):217–23.
27. Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer*. 2002;94(2):528–38.
28. Montan I, Löwe B, Cella D, Mehnert A, Hinz A. General Population Norms for the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue Scale. *Value in Health*. 2018;21(11):1313–21.
29. Piper B, Cella D. Cancer-related fatigue: Definitions and clinical subtypes. *Journal of National Comprehensive Cancer Network* [internet]. 2010;8(8):958–66. Tilgængelig fra: www.NCCN.org
30. 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 Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
31. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Bd. 16, J Clin Oncol*. 1998.
32. Quist SW, Postma AJ, Myrén KJ, de Jong LA, Postma MJ. Cost-effectiveness of ravulizumab compared with eculizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the Netherlands. *European Journal of Health Economics*. 2023;24(9):1455–72.
33. NICE. Ravulizumab for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Technology appraisal guidance* [internet]. 2021. Tilgængelig fra: www.nice.org.uk/guidance/ta698
34. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger, vers. 1.8 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: www.medicinraadet.dk



6. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, og § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpeging af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi	
Forperson	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk hæmatologisk selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Dennis Lund Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff (næstforperson) <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Eva Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Toft* <i>Læge</i>	Inviteret af forpersonen
Marianne Hoffmann* <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Anders Vidstrup <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ann Kjersgaard Meldal <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

*Har ikke deltaget i arbejdet med vurderingen af crovalimab.



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. januar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Bilag A: Baselinekarakteristika

Tabel 22. Baselinekarakteristika i COMMODORE 2 [22]

Characteristic	Crovalimab (n = 135)	Eculizumab (n = 69)
Age, median (range), y	36 (18-76)	38 (17-78)
≥18 y, n (%)	135 (100)	67 (97.1)*
Male, n (%)	77 (57.0)	35 (50.7)
Race or ethnicity, n (%)		
Asian	86 (63.7)	51 (73.9)
Black/African American	3 (2.2)	1 (1.4)
White	45 (33.3)	16 (23.2)
Unknown	1 (0.7)	1 (1.4)
Weight, median (range), kg	66 (42.0-140.3)	62 (47.0-122.0)
Central LDH, mean (SD), × ULN	7.6 (3.4)	7.8 (3.5)
Local LDH level, n (%)[†]		
≥2 to ≤4×ULN	24 (17.7)	11 (15.9)
>4×ULN	111 (82.8)	58 (84.1)
Hemoglobin, median (range), g/L[‡]	85.0 (63.0-135.0)	87.0 (58.0-810.0)
Packed RBC units transfused ≤12 months prior to screening, mean (SD)[§]	6.5 (8.3)	6.6 (8.7)
≥1 unit, n (%)	103 (77.4)	50 (73.5)
Packed RBC received 6 months prior to randomization, n (%)[†]		
0 units	33 (24.4)	17 (24.6)
>0 to ≤6 units	68 (50.4)	34 (49.3)
>6 units	34 (25.2)	18 (26.1)
PNH clone size, median (range), %		
Erythrocytes	25.1 (3.5-96.0)	44.6 (0.1-88.9)
Granulocytes	91.4 (5.8-100)	93.6 (6.8-99.9)
Monocytes	90.8 (42.5-100)	95.1 (41.5-99.9)
History of PNH-related conditions, n (%)		
Aplastic anemia	53 (39.3)	26 (37.7)
Major vascular events	21 (15.6)	10 (14.5)
Myelodysplastic syndrome	6 (4.4)	6 (8.7)

Only patients with available data were included in the calculations of percentages.

SD, standard deviation; y, year.

*Two 17-year-old patients were randomized to the eculizumab arm prior to the opening of the separate pediatric-specific nonrandomized arm.

[†]Stratification factor.

[‡]The maximum baseline hemoglobin value in the eculizumab arm of 810 g/L was a result of erroneous data entry.

[§]Three patients in the crovalimab arm and two in the eculizumab arm had missing data.

^{||}Two patients in the crovalimab arm and one patient in the eculizumab arm had missing data.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk