

# Medicinrådets anbefaling vedr. pegcetacoplan til behandling af paroksyntisk natlig hæmoglobinuri

*Til patienter med hæmolytisk anæmi  
(1. linjebehandling)*

# Anb



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 28. august 2024

**Ikrafttrædelsesdato** 28. august 2024

**Dokumentnummer** 197691

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Pegcetacoplan (Aspaveli)

**Indikation** Aspaveli er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med paroxysmal nocturnal hæmoglobinuri (PNH), som har hæmolytisk anæmi.

**Lægemiddelfirma** Swedish Orphan Biovitrum AB (Sobi)

**ATC-kode** L04AJ03

### Sagsbehandling

**Anmodning modtaget fra ansøger** 12. januar 2024

**Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)** 18. april 2024

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 3. juli 2024

**Rådets anbefaling** 28. august 2024

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

**Fagudvalg** Fagudvalget vedr. benign hæmatologi



## Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** pegcetacoplan til voksne patienter med den sjældne blodsygdom paroxysmisk natlig hæmoglobinuri (PNH), som har anæmi og ikke tidligere har modtaget behandling med komplementhæmmere.

Data tyder på, at pegcetacoplan bedrer patienternes anæmi og nedsætter behovet for blodtransfusioner sammenlignet med C5-hæmmerbehandling, som er den behandling, patienterne modtager i dag. Sammenligningsgrundlaget er dog meget usikkert. Lægemidlernes bivirkningsprofiler er sammenlignelige, og bivirkningerne er få og milde til moderate.

Pegcetacoplan og C5-hæmmere er meget dyre behandlinger. Pegcetacoplan er dog samlet set forbundet med lavere omkostninger end C5-hæmmere, hvis patienterne kan behandle sig selv i eget hjem.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.



# Opsummering

## **Om Medicinrådets vurdering**

Medicinrådet har vurderet pegcetacoplan til førstelinjebehandling af voksne patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri.

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

## **Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri**

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden blodsygdom, som skyldes en erhvervet mutation i de bloddannende stamceller. Mutationen gør, at blodcellerne ikke kan beskytte sig mod kroppens komplementsystem, som er en del af det medfødte immunforsvar. Komplementsystemet 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 er hyppigst i voksenalderen. Sygdommen optræder også i forskellige sværhedsgrader, og behandlingen kan deraf også 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. 50 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.

## **Pegcetacoplan**

Pegcetacoplan er et lægemiddel, som har til formål at hæmme/dæmpe komplementsystemet og dermed reducere nedbrydningen af blodceller, hvorved manifestationerne ved sygdommen reduceres. Pegcetacoplan hæmmer C3 i komplementkaskadesystemet. Behandlingen er godkendt til voksne patienter, som har hæmolytisk anæmi. Derudover har det også indikation til andenlinjebehandling, dvs. til patienter  $\geq 18$  år, som har anæmi, selvom de har fået behandling med én af to nuværende komplementhæmmere (ravulizumab eller eculizumab) i minimum 3 måneder. Medicinrådet har tidligere anbefalet pegcetacoplan til denne indikation. Pegcetacoplan administreres to gange om ugen ved subkutan indsprøjtning, og de fleste patienter kan selv administrere behandlingen i eget hjem. 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 behandling, som er kurativ, er knoglemarvstransplantation. Det er dog sjældent en attraktiv behandlingsmulighed på grund af følgevirkninger og øget risiko for død ved proceduren. De øvrige



behandlingsmuligheder retter sig mod at behandle symptomer eller hæmme komplementsystemet for at dæmpe sygdommens aktivitet og symptomer. Blodtransfusion er en del af behandlingen, hvis patienter, trods medicinsk behandling, fortsat har anæmi.

Ravulizumab og eculizumab er eksisterende komplementhæmmere (C5-hæmmere), der begge er indiceret til behandling af PNH. Disse lægemidler har haft stor betydning for sygdommens prognose og gør, at patienterne for langt de flestes vedkommende lever et næsten almindeligt liv i dag. I historiske opgørelser før komplementhæmmere blev tilgængelige, medførte PNH livsforkortelse og forringet livskvalitet. Begge lægemidler administreres intravenøst på hospitalet ca. hver 2. uge for eculizumab og hver 8. uge for ravulizumab. Der er i dag ca. 25-30 patienter i behandling med enten eculizumab eller ravulizumab i Danmark (heraf ca. 2/3 i eculizumab behandling). Ravulizumab og eculizumab betragtes som ligeværdige og er livslange behandlinger, såfremt patienterne opnår tilstrækkelig effekt og tolererer behandlingerne.

### **Effekt og sikkerhed**

Vurderingen af pegcetacoplan er baseret på en indirekte sammenligning (uforankret *matching adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse) med eculizumab. I sammenligningen indgik to studier, hhv. PRINCE (pegcetacoplan vs. *best supportive care* (BSC)) og Study301 (eculizumab vs. ravulizumab). For at få populationerne i de to studier til at ligne hinanden mest muligt blev patienter, der modtog pegcetacoplan i PRINCE-studiet, matchet til patienter, der modtog eculizumab i Study301. Patienterne blev matchet på bestemte baseline-variable (asiatisk etnicitet, køn, alder og EORTC baseline score). Trods et forsøg på at gøre populationerne sammenlignelige via matching er der stadig risiko for selektionsbias og forskelle mellem populationerne, som introducerer usikkerheder til vurderingen af data.

Der var 26,13 % flere patienter, som blev transfusionsuafhængige med pegcetacoplan ift. eculizumab. Ligeledes var der en større stigning i hæmoglobinniveaue fra baseline hos patienter, som fik pegcetacoplan (forskel på 1,78 g/dl). Der var også ca. 26 % flere patienter behandlet med pegcetacoplan, som oplevede, at biomarkøren LDH blev normaliseret. Yderligere så man tendens til en bedre livskvalitet målt ved *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30* (EORTC-QLQ-C30) og FACIT-fatigue for patienter behandlet med pegcetacoplan, men en endelig konklusion vedr. livskvalitet er vanskelig, bl.a. som følge af studierne ublindede designs og forskelle i populationerne.

Baseret på nuværende datagrundlag vedr. sikkerhedsprofilerne har begge lægemidler bivirkninger, der er håndterbare og acceptable. Ved pegcetacoplan skal patienten dog være opmærksom på mulige reaktioner ved indstiksstedet relateret til subkutan behandling.

### **Omkostningseffektivitet**

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af pegcetacoplan sammenlignet med eculizumab (effektdata for eculizumab antages som proxy for ravulizumab).



Da omkostningerne forbundet med lægemidlerne fordeler sig forskelligt på tværs af omkostningskategorier, og eculizumab og ravulizumab begge anvendes i klinisk praksis, finder Medicinrådet det relevant at præsentere en hovedanalyse, hvori pegcetacoplan sammenlignes med både eculizumab og ravulizumab.

Analysen er baseret på data fra PRINCE og MAIC-analysen. Modellen har fire helbredsstadier baseret på patienternes hæmoglobinniveau og behov for blodtransfusioner:

[REDACTED]

Derudover er risiko for gennembrudshæmolyser og *major adverse vascular event* (MAVE) inkluderet i analysen.

Patienterne i modellen fordeles indledningsvist ud fra data i PRINCE. Ingen pegcetacoplan-behandlede patienter oplevede i studiets 26-ugers opfølgningstid at overgå til helbredsstadiet [REDACTED]. I Medicinrådets hovedanalyse antages det dog, at der uanset stadie altid er en lille risiko for at overgå til helbredsstadiet [REDACTED] i overensstemmelse med erfaringer fra klinisk praksis. Modellens omkostninger og effekter ekstrapoleres over modellens tidshorisont på 55,5 år.

Kvalitetsjusterede leveår (*quality-adjusted life years* (QALY)) estimeres på baggrund af data vedr. helbredsrelateret livskvalitet (health-related quality of life (HRQoL)) fra PRINCE. Data fra EORTC-QLC-C30 er konverteret til EQ-5D-5L ved brug af en algoritme lavet af virksomheden. Algoritmen er ikke publiceret, men valideret internt i Medicinrådet. Reduktion i HRQoL som følge af gennembrudshæmolyse og MAVE er medregnet med et fald i nytteværdi pr. hændelse på [REDACTED] QALY.

#### **Eculizumab som komparator**

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at pegcetacoplan er en dominerende behandling sammenlignet med eculizumab. Det vil sige, at pegcetacoplan forventes at være både et bedre og billigere behandlingsalternativ sammenlignet med eculizumab. Det er særligt omkostninger til administration af eculizumab på hospitalet hver anden uge, der har afgørende betydning for analysens resultat. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

#### **Ravulizumab som komparator**

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



Det er særligt lægemiddelomkostningerne til ravulizumab, der har afgørende betydning for analysens resultat. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

**Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Pegcetacoplan	Eculizumab	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	18,8	18,8	0,0
Totale QALY	15,7	15,4	0,3
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	<b>Beregnet med AIP:</b> Pegcetacoplan dominerer <b>Beregnet med SAIP:</b> Pegcetacoplan dominerer Pegcetacoplan dominerer, dvs. er både et billigere og bedre alternativ til eculizumab.		

**Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal**

	Pegcetacoplan	Ravulizumab	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	18,81	18,81	0,00
Totale QALY	15,67	15,37	0,30
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	<b>Beregnet med AIP:</b> Pegcetacoplan dominerer <b>Beregnet med SAIP:</b> Pegcetacoplan dominerer Pegcetacoplan dominerer, dvs. er både et billigere og bedre alternativ til ravulizumab.		

#### Budgetkonsekvenser

Ca. 2 naive PNH-patienter anslås i dag at tilkomme hvert år og vil kunne kandidere til behandling med pegcetacoplan. Derudover er der ca. 3 patienter, der i forvejen anvender pegcetacoplan, som følge af at det er anbefalet til patienter, som fortsat har anæmi trods C5-hæmmerbehandling (anden linjebehandling). Hvis pegcetacoplan anbefales som standardbehandling, estimerer Medicinrådet, at regionerne i det femte år



efter en anbefaling vil opnå en besparelse på [REDACTED] DKK eller [REDACTED] DKK i år 5, når det antages, at standardbehandling er hhv. eculizumab eller ravulizumab.





# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>14</b>
1.1	Om vurderingen .....	14
1.2	Paroksysk natlig hæmoglobinuri .....	14
1.3	Pegcetacoplan .....	16
1.4	Nuværende behandling .....	17
<b>2.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>20</b>
2.1	Litteratursøgning .....	20
2.2	Kliniske studier .....	21
2.2.1	PRINCE .....	22
2.2.2	Study301 .....	24
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål .....	25
2.3.1	Population .....	26
2.3.2	Intervention .....	27
2.3.3	Komparator .....	28
2.3.4	Effektmål .....	28
2.4	Sammenligning af effekt .....	29
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt .....	29
2.4.2	Oversigt over effektestimater .....	31
2.4.3	Transfusionsuafhængighed .....	31
2.4.4	Absolut ændring i hæmoglobinniveau .....	32
2.4.5	LDH-normalisering .....	33
2.4.6	FACIT-fatigue .....	33
2.4.7	EORTC-QLQ-C30 .....	34
2.4.8	Gennembrudshæmolyser (BTH) .....	36
2.4.9	Major Adverse Vascular Events (MAVE) .....	37
2.5	Sammenligning af sikkerhed .....	37
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	39
<b>3.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk analyse</b> .....	<b>39</b>
3.1	Analyseperspektiv .....	40
3.2	Model .....	40
3.2.1	Transitionssandsynligheder .....	41
3.2.1.1	Transitionssandsynligheder for pegcetacoplan .....	42
3.2.1.2	Transitionssandsynligheder for eculizumab .....	43
3.2.2	Gennembrudshæmolyse og MAVE .....	45
3.2.3	Output af model .....	46
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet .....	47
3.4	Omkostninger .....	49
3.4.1	Lægemiddelomkostninger .....	49
3.4.2	Administrationsomkostninger .....	50



3.4.3	Monitoreringsomkostninger .....	50
3.4.4	Bivirkningsomkostninger .....	51
3.4.5	Patientomkostninger .....	51
3.4.6	Blodtransfusionsomkostninger .....	52
3.4.7	Anden medicinering (co-administration) .....	52
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse .....	53
3.6	Resultater.....	54
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod eculizumab .....	54
3.6.2	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod ravulizumab .....	55
3.6.3	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	56
<b>4.</b>	<b>Budgetkonsekvenser.....</b>	<b>61</b>
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel .....	61
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....	61
4.2.1	Eculizumab som komparator .....	61
4.2.2	Ravulizumab som komparator .....	62
<b>5.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>62</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer.....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog.....</b>	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag .....</b>	<b>68</b>
9.1	Bilag A: Baselinekarakteristika før og efter vægtning .....	68
9.2	Bilag B: Grafisk fremstilling af resultater vedr. pegcetacoplan vs. eculizumab fra MAIC-analysen .....	70
9.3	Bilag C: Parametre og sandsynlighedsfordelinger anvendt i den probabilistiske følsomhedsanalyse .....	72



### 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 overførbare 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](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 66.



# Begreber og forkortelser

<b>AE:</b>	<i>Adverse events</i>
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>ARC:</b>	Absolut retikulocytal
<b>BSC:</b>	<i>Best supportive care</i>
<b>BTH:</b>	Gennembrudshæmolyse ( <i>breakthrough hemolysis</i> )
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EORTC-QLQ-C30:</b>	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30</i>
<b>FACIT-Fatigue:</b>	<i>The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale</i>
<b>GPI:</b>	Glycosylphosphatidylinositol
<b>Hb:</b>	Hæmoglobin
<b>HRQoL:</b>	<i>Health Related Quality of Life</i>
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>IV:</b>	Intravenøs
<b>LDH:</b>	Laktatdehydrogenase
<b>MAC:</b>	<i>Membrane attack complex</i>
<b>MAIC:</b>	<i>Matching adjusted indirect comparison</i>
<b>MAVE:</b>	<i>Major Adverse Vascular Events</i>
<b>OLE:</b>	<i>Open Label Extension</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PIG-A:</b>	<i>Phosphatidylinositol glycan-class A</i>
<b>PNH:</b>	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
<b>PSA:</b>	Probabilistisk følsomhedsanalyse



<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusterede leveår ( <i>quality-adjusted life years</i> )
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SC:</b>	Subkutan
<b>TEAE:</b>	<i>Treatment emergent adverse events</i>
<b>ULN:</b>	Øvre normalværdis grænse ( <i>upper limit of normal</i> )



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pegcetacoplan til førstelinjebehandling af voksne patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH).

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

Sobi fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 6. maj 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 Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

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

### Sygdomsbeskrivelse

PNH skyldes en erhvervet mutation i det såkaldte PIG-A-gen i de bloddannende stamceller. Mutationen resulterer i dysfunktionelle eller manglende 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 ikke er til stede eller er dysfunktionelt på celleoverfladen, aktiveres komplementsystemet, som er en del af det medfødte immunforsvar. Flere komplementproteiner samles gennem en kaskade og danner et proteinkompleks (*membrane attack complex, MAC*), som danner porer i cellemembranen, der resulterer i, at cellen nedbrydes (hæmolyse).

Hæmolyse kan ske både i blodbanen (intravaskulær hæmolyse) og uden for blodbanen i milt og lever (ekstravaskulær hæmolyse). Hæmolyse medfører anæmi, hæmoglobinuri, træthed og komplikationer relateret til forekomsten af frit hæmoglobin i blodet, hvilket inkluderer tromboser, mavesmerter, synkebesvær, impotens og pulmonal hypertension [1–4]. 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]:

1. 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.
2. 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 %.
3. 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 %.

Opgørelser af 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 [5].

### **Forekomst**

Sygdommen er sjælden og kan forekomme i alle aldre, men for de flestes vedkommende starter den i voksenalderen [8]. 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 svingende 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 [9]. Den præcise forekomst af de tre typer er usikker, da subkliniske tilfælde ikke er systematisk registreret med en diagnosekode.

### 1.3 Pegcetacoplan

Pegcetacoplan hæmmer komplementproteinerne C3 og C3b, som spiller en rolle i et tidligere trin i komplementkaskaden end C5, som C5-komplementhæmmerne (ravulizumab og eculizumab) hæmmer. Læs mere herom i afsnit 1.4.

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har godkendt pegcetacoplan til følgende indikation d. 6. maj 2024: *Pegcetacoplan er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med PNH, som har hæmolytisk anæmi.*

Pegcetacoplan er tidligere blevet anbefalet af Medicinrådet som standardbehandling til voksne patienter med PNH, der er anæmiske efter mindst 3 måneders behandling med C5-hæmmer (andenlinjebehandling).

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

Pegcetacoplan administreres via en subkutan infusionspumpe to gange om ugen i en dosis af 1.080 mg pr. gang. Behandlingen administreres på 1. og 4. dag i en behandlingsuge. Det tager ca. 60 min. at administrere lægemidlet med én infusionspumpe [10]. Doseringen af pegcetacoplan kan ses af Tabel 1.

**Tabel 1. Dosis af pegcetacoplan**

Behandling	Dosering
Pegcetacoplan	Opstartsdosis (1. måned): 1.080 mg SC to gange ugentligt.  Ved skifte fra anden komplementhæmmer tilføjes nuværende dosis af enten eculizumab eller ravulizumab.  Vedligeholdelsesdosis: 1.080 mg SC to gange ugentligt. Responderer patienten ikke tilstrækkeligt, kan dosis eskaleres til 1.080 mg hver 3. dag*.

Forkortelser: SC = subkutan.

\*I tilfælde af doseskalering skal LDH monitoreres to gange ugentligt i mindst 4 uger.

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

Langt størstedelen af patienterne forventes selv at kunne administrere behandlingen i hjemmet efter en oplæring på hospitalet. Behandlingen forventes at være livslang.

Medicinrådet estimerer, at der årligt vil være ca. 2 nye patienter til behandling med pegcetacoplan i førstelinjebehandling. Derudover er der på nuværende tidspunkt 2-3 prævalente patienter i pegcetacoplan-behandling som andenlinjebehandling. Ud fra et





klinisk synspunkt forventes det ikke at skifte patienter, der er velbehandlede med C5-hæmmer, til pegcetacoplan.

## 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). Ved periodiske hæmolyseanfald kan højdosis prednisolon anvendes kortvarigt. Blodtransfusioner anvendes efter behov, og der kan være behov for jernkelerende behandling i forbindelse hermed for at fjerne overskydende jern fra transfusionerne, men det er sjældent. Antikoagulansbehandling 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 og med livstruende trombosedanfald, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med komplementhæmmere [3].

Komplementhæmmere er en behandlingsmulighed for patienter med symptomer, som kan tilskrives PNH, dvs. til patienter med væsentlig nedsat livskvalitet som følge af anæmi, regelmæssige transfusionsbehov, hyppige hæmolyseanfald ledsaget af eventuelle smerter samt til patienter med trombosedans 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 [11].

Komplementhæmmerene 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, trombosedans og behovet for blodtransfusioner [8,12].

Ravulizumab og eculizumab er sammenlignet i to non-inferioritetsstudier (Study302 [13] og Study301 [14]), 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'.

C5-hæmmerne betragtes som ligeværdige med hensyn til biologisk effekt. Der estimeres at være ca. 25-30 patienter i behandling med en C5-hæmmer, heraf 2/3 i behandling med eculizumab. Ravulizumab anvendes til ca. 1/3 af nuværende patienterne som følge



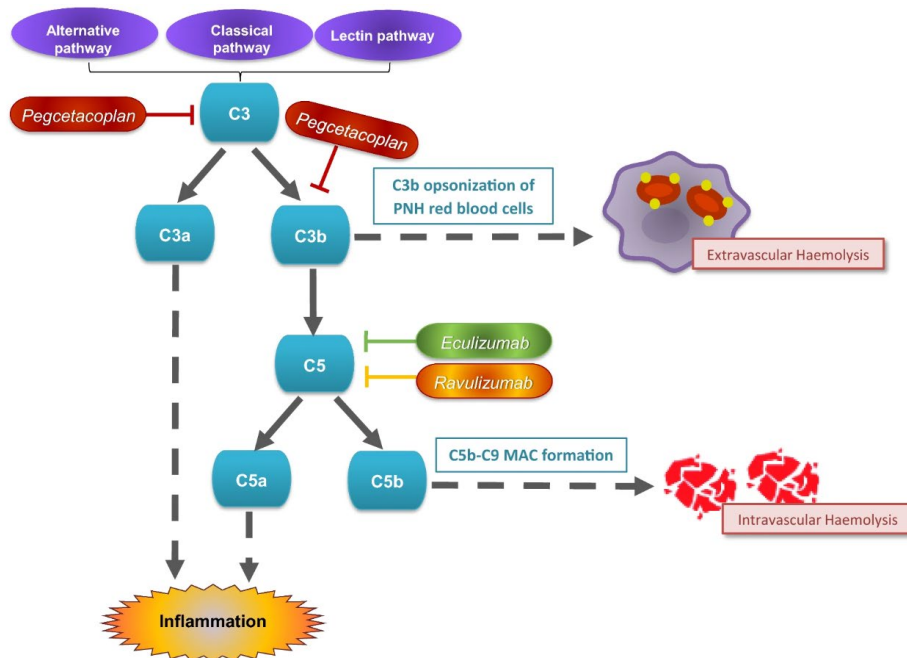
af en kliniske beslutning baseret på erfaret bedre effekt med ravulizumab end eculizumab hos den enkelte.

### Forskelle på en C5-hæmmer og en C3-hæmmer

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. Den ekstravaskulære hæmolyse kan ligefrem tiltage efter opstart af C5-hæmmerbehandling hos nogle patienter. Dette formodes at være C3-medieret, og derfor kan nogle patienter stadig opleve at modtage blodtransfusioner, mens de er i behandling med en C5-hæmmer. Af den årsag har der været et *unmet need* for nogle patienter i C5-hæmmerbehandling, indtil pegcetacoplan blev anbefalet til patienter, som fortsat er anæmiske trods C5-hæmmerbehandling.

En C3-hæmmer som pegcetacoplan har en bredere regulering af komplementkaskaden ved at binde til C3 og C3b, hvorved den effektivt kan kontrollere både intravaskulær og ekstravaskulær hæmolyse.

Af Figur 1 ses det, hvor og hvilke proteiner komplementhæmmerne binder til i komplementkaskadesystemet.



Figur 1. C3- og C5-hæmmers virkning i komplementkaskaden [15]



### Administration af C5-hæmmere

Patienter, der modtager komplementhæmmere, følges på få specialiserede hæmatologiske centre i Danmark (Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet). Behandling med C5-hæmmere administreres intravenøst (i.v.) i dagsklinikker.

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 <math>\pm</math> 2 dage</p> <p>Dosiseskalering**, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 900 mg i.v. hver 11. dag</li><li>• 1.200 mg i.v. hver 11. dag</li><li>• 1.500 mg i.v. hver 11. dag</li></ul> <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"><li>• 2.400 mg i.v. for <math>\geq</math> 40 til &lt; 60 kg</li><li>• 2.700 mg i.v. for <math>\geq</math> 60 til &lt; 100 kg</li><li>• 3.000 mg i.v. for <math>\geq</math> 100 kg</li></ul> <p>Vedligeholdelsesdosis: hver 8. uge, startende 2 uger efter startdosis</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 3.000 mg i.v. for <math>\geq</math> 40 til &lt; 60 kg</li><li>• 3.300 mg i.v. for <math>\geq</math> 60 til &lt; 100 kg</li><li>• 3.600 mg i.v. for <math>\geq</math> 100 kg</li></ul>

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

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

For både eculizumab og ravulizumab forudsættes det, at patienten inden start på behandling har fået meningokokvaccine for at forebygge meningitis, og at vaccinationsstatus regelmæssigt vedligeholdes. Det skyldes, at virkningsmekanismen øger patientens modtagelighed over for meningokokinfektion/sepsis.



## 2. Effekt og sikkerhed

### 2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning for at identificere kliniske studier vedr. effekt og sikkerhed af pegcetacoplan sammenlignet med nuværende standardbehandling, C5-hæmmerne eculizumab og ravulizumab, til behandling af naive PNH-patienter.

Ansøger fandt ingen direkte sammenlignende studier mellem pegcetacoplan og eculizumab og ravulizumab, men fandt studier, som kunne anvendes i en indirekte sammenligning. Disse studier ses af Tabel 3.

Ansøger har også udført en litteratursøgning for at identificere helbredsrelateret livskvalitet til at informere nytteværdierne i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger fandt 4 studier, som undersøgte helbredsrelateret livskvalitet. De var: PRINCE, Study301, TRIUMPH og COMMODORE 2. Alle studierne havde data på helbredsrelateret livskvalitet undersøgt ved værktøjerne: *The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue Scale* (FACIT-fatigue) og *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30* (EORTC-QLQ-C30). EORTC-QLQ-data blev anvendt til at mappe til EQ-5D-5L.



## 2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne præsenteret i Tabel 3.

**Tabel 3. Relevante kliniske studier i vurderingen**

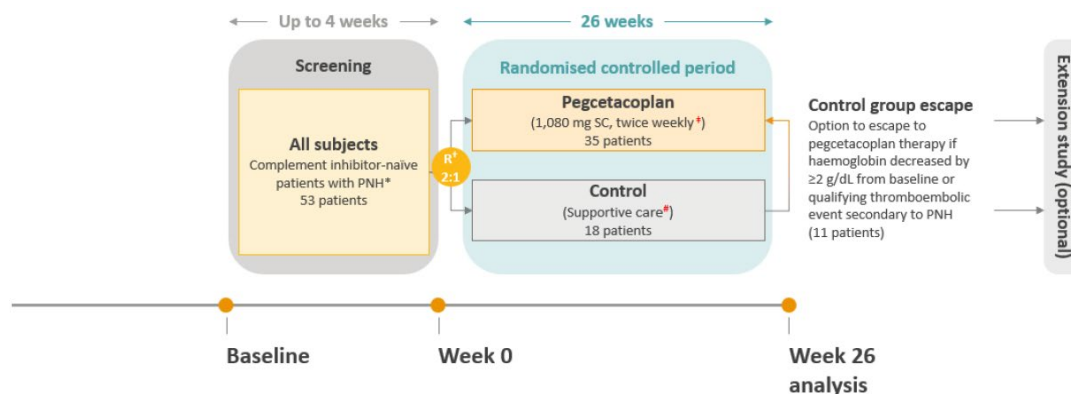
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
PRINCE [NCT04085601][16]	Komplementinhibitor-naive PNH-patienter	Pegcetacoplan	<i>Best supportive care</i>	Primære: 1) hæmoglobinstabilisering, 2) ændring fra baseline i LDH-niveau	Hb stabilisering Behov for blodtransfusioner EORTC-QLQ-C30 mappet til EQ-5D-5L
Study301 [NCT02946463][14]	Komplementinhibitor-naive PNH-patienter	Eculizumab	Ravulizumab	Primære: 1) transfusionsfrihed, 2) hæmolyse målt ved LDH-normalisering	Hb stabilisering



### 2.2.1 PRINCE

PRINCE-studiet er et ublindat randomiseret kontrolleret fase III-studie. Studiet blev udført i perioden 2019-2021 og inkluderede patienter fra 22 centre (Hong Kong, Malaysia, Filippinerne, Singapore, Thailand, Columbia, Mexico og Peru<sup>1</sup>).

Studiet bestod af en ≤ 4 ugers screeningsperiode efterfulgt af en 26-ugers randomiseret kontrolleret periode. I den randomiserede periode besøgte patienterne deres center hver 2. uge for vurdering af effekt og sikkerhed. Et centralt laboratorium udførte målinger af laboratorie-endepunkter, dog med undtagelser pga. COVID-19-restriktioner. Efter den 26-ugers randomiserede periode blev patienterne tilbudt at indgå i et *open-label extension* (OLE)-studie (NCT03531255), hvor de blev behandlet med pegcetacoplan. En grafisk fremstilling af tidsperioderne i PRINCE ses af Figur 2.



Figur 2. PRINCE-studiedesign [16]

Patienter blev inkluderet, hvis de var  $\geq 18$  år, havde en PNH-diagnose, hæmoglobinniveau under normalværdierne (dvs.  $< 13,6$  g/dl for mænd og  $< 12,0$  g/dl for kvinder), LDH-niveau  $\geq 1,5$ \* den øvre grænse af normalen (*upper limit of normal, ULN*  $\geq 399$  U/L) og var vaccineret mod *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* og *Haemophilus influenzae*. Patienterne blev ekskluderet, hvis de havde modtaget behandling med en C5-hæmmer inden for 3 måneder op til screeningsperioden.

Studiet inkluderede 53 patienter. Patienterne blev randomiseret i en ratio 2:1 til pegcetacoplan (N=35) i dosis 1.080 mg to gange om ugen eller til kontrolgruppen (N=18), som fik *best supportive care* (BSC). BSC inkluderede blodtransfusioner, anticoagulantia, kortikosteroid og vitamin- og mineraltilskud i form af jern, folin og vitamin B12. Patienterne blev stratificeret på baggrund af antal transfusioner af røde pakkede blodceller ( $< 4$  eller  $\geq 4$ ) inden for de sidste 12 måneder op til screening.

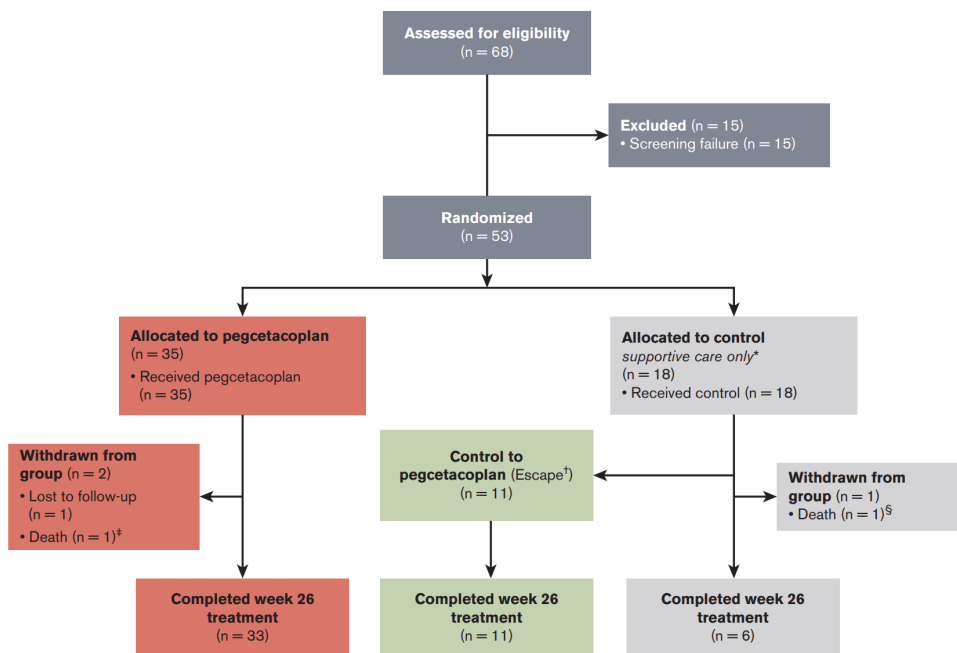
Det var tilladt for patienter, som blev randomiseret til BSC, at skifte til pegcetacoplan, hvis deres hæmoglobinniveau faldt med  $\geq 2$  g/dl<sup>2</sup> under deres baselineværdi, eller hvis de fik en tromboembolisk hændelse (blodprop) sekundært til PNH. Af Figur 3 ses, hvor

<sup>1</sup> To europæiske lande var også med i studiet; Polen (3 centre) og Serbien (1 center). Det lykkedes dog ikke at rekruttere nogen patienter fra disse lande.

<sup>2</sup> Svarende til 1,2 mmol/L.



mange som blev screenet til studiet, og hvor mange som afsluttede de 26 ugers behandling.



Figur 3. Patientflow i PRINCE [16]

Grænseværdien for at modtage en blodtransfusion var et hæmoglobinniveau  $< 7$  g/dl eller  $\geq 7 - < 9$  g/dl<sup>3</sup> med samtidige symptomer.

Studiet havde to primære effektmål: 1) hæmoglobinstabilisering, defineret som undgåelse af  $> 1$  g/dl<sup>4</sup> fald i hæmoglobinniveau fra baseline til uge 26, og 2) ændring fra baseline til uge 26 i LDH-niveau. Dertil var der 9 sekundære effektmål: 1) hæmoglobinrespons, defineret som en stigning på  $\geq 1$  g/dl fra baseline, 2) ændring fra baseline til uge 26 i absolut retikulocytal (ARC), 3) ændring fra baseline til uge 26 i hæmoglobinniveau, 4) procentandel, som modtog blodtransfusioner og/eller havde et fald i hæmoglobin på  $> 2$  g/dl fra baseline, 5) transfusionsfrihed, defineret som ingen blodtransfusioner i den 26-ugers randomiserede periode, 6) antal pakkede røde blodceller i den 26-ugers randomiserede periode, 7) ændring fra baseline til uge 26 i score på FACIT-Fatigue, 8) ændring fra baseline til uge 26 i helbredsrelateret livskvalitet målt ved EORTC-QLQ-C30 og 9) normalisering i absolut retikulocytal, defineret som ARC  $< \text{ULN}$  (mænd:  $10 \times 10^9 - 140 \times 10^9$  celler/L, kvinder:  $10 \times 10^9 - 120 \times 10^9$  celler/L).

Sikkerhed blev monitoreret ved uønskede hændelser (*adverse events*, AEs).

<sup>3</sup> 7 g/dl = 4,3 mmol/L

9 g/dl = 5,6 mmol/L

<sup>4</sup> Svarende til 0,6 mmol/L



### 2.2.2 Study301

Study301 er et ublindet randomiseret kontrolleret fase III-studie. Studiet blev udført i perioden 2016-2018 (afslutning af primær analyse) og inkluderede patienter fra 123 centre i 25 lande (heriblandt mange vestlige lande).

Studiet er en direkte sammenligning mellem de to C5-hæmmere, ravulizumab og eculizumab, blandt voksne PNH-patienter, som ikke før havde modtaget behandling med komplementhæmmere (naive). Studiets formål var at teste non-inferioritet mellem de to lægemidler.

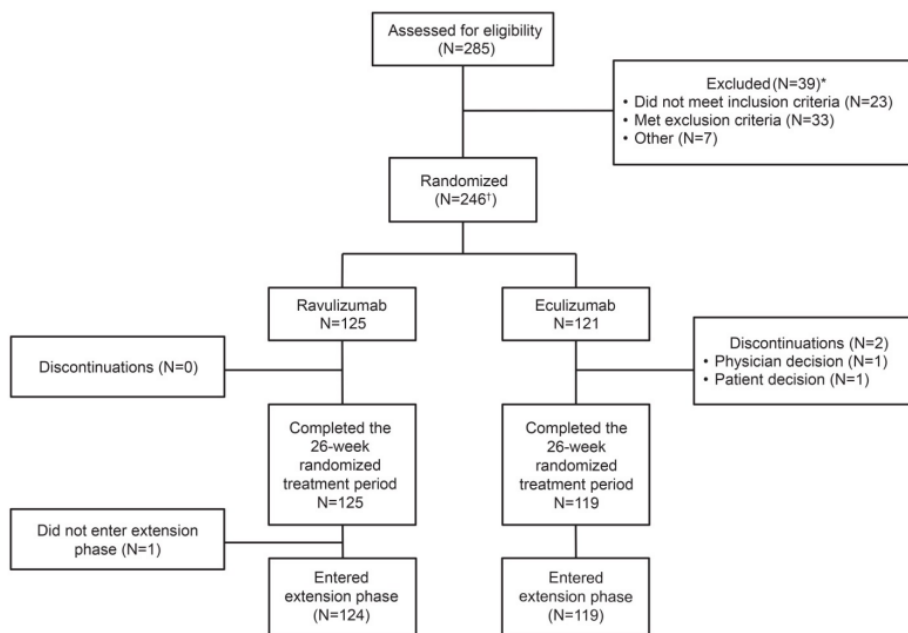
Studiet bestod af en 4-ugers screeningsperiode efterfulgt af en 26-ugers randomiseret behandlingsperiode. Efter de 26 uger var der en 2-årig *open-label extension* (OLE)-periode, hvor alle patienterne modtog ravulizumab.

Patienterne blev stratificeret i 6 grupper baseret på deres transfusionshistorie og LDH-niveau ved screening. Inklusion af patienter uden transfusionsbehov i det forgangne år måtte maks. udgøre 20 %. Efter stratificeringen blev patienterne randomiseret i en ratio 1:1 til enten eculizumab (N=121) eller ravulizumab (N=125). Lægemidlerne blev administreret i de godkendte doseringer (se Tabel 2). 246 patienter fuldførte den 26-ugers behandlingsperiode (ravulizumab: N=125, eculizumab: N=119). Se Figur 4.

Det var et krav, at patienterne var vaccineret mod *Neisseria meningitidis* (maks. 3 år inden studiestart). Derudover skulle patienterne være  $\geq 18$  år og have en bekræftet PNH-diagnose. Det var også et krav, at patienterne inden for de sidste 3 måneder op til screening havde haft mindst et af de følgende PNH-relaterede symptomer: træthed, hæmoglobinuri, mavesmerter, dyspnø, anæmi (dvs. Hb  $< 10$  g/dl) eller en historie med *major adverse vascular event* (MAVE), dysfagi, erektil dysfunktion og behov for blodtransfusioner.

Studiet havde to primære effektmål: 1) Transfusionsfrihed, defineret som andelen af patienter, som forblev transfusionsfri, eller som ikke fik behov for transfusioner (transfusioner blev pr. protokol givet ved hæmoglobin  $\leq 9$  dl/dL og med samtidige anæmisymptomer eller ved  $\leq 7$  g/dL uanset symptomer eller ej). 2) Hæmolyse målt ved LDH normalisering (ULN, 246 U/L) fra dag 29 til dag 183. Sekundære effektmål var: procentændring fra baseline i LDH, ændring fra baseline i FACIT-Fatigue score, andel patienter med gennembrudshæmolyse, hæmoglobinstabilisering og ændring i serum C5.





Figur 4. Patientflow i Study301 [17]

## 2.3 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
<b>Population</b>	Patienter med PNH, som har hæmolytisk anæmi og ikke tidligere har modtaget behandling med komplementhæmmere	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af population.	Samme population som anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed.
<b>Intervention</b>	Pegcetacoplan 1.080 mg 2 gange ugentligt, subkutant	Ingen ændringer.	Ingen ændringer.
<b>Komparator</b>	Eculizumab	Medicinrådet accepterer ansøgers valg af komparator 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.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Effekt mål</b>	Ændring fra baseline i LDH (absolut og relativ ændring)		Hb stabilisering
	LDH-normalisering		EORTC-QLQ-C30 mappet til EQ-5D-5L
	Ændring fra baseline i Hb		Transfusionsbehov
	Hb stabilisering		Gennembrudshæmolyse
	Transfusionsfrihed		MAVEs
	Transfusionsbehov		
	Tid til første LDH-normalisering		
	Gennembrudshæmolyse		
	MAVEs		
	Ændring fra baseline i FACIT-Fatigue		
	Ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30		
	Uønskede hændelser		

Forkortelser: Hb: Hæmoglobin. LDH: Laktat dehydrokinase. MAVE: Major adverse vascular event.

### 2.3.1 Population

Populationen i vurderingen er patienter med PNH, som kandiderer til behandling med en komplemmenthæmmer (naive patienter). I vurderingen repræsenteres denne population af PRINCE-studiet og Study301.

Ansøgers vurdering af pegcetacoplan baserer sig på en *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse, se mere herom i afsnit 2.4.1. Denne analyse justerer for forskellige baselinekarakteristika mellem studierne ved at vægte patienterne op mod hinanden på følgende variable: køn, EORTC-QLQ, (asiatisk) etnicitet og gennemsnitsalder ved første infusion af studiebehandling. Af afsnit 9.1 (Bilag A) kan baselinekarakteristika fra studierne ses både før og efter vægtning.

Studierne adskiller sig på mange punkter vedr. baselinekarakteristika før vægtning. Efter vægtning er studierne mere sammenlignelige, men der er stadig forskelle på visse variable, bl.a. fordelingen mellem sorte og indfødte amerikanere (højere forekomst i PRINCE), tid fra PNH-diagnose (højere i PRINCE), antallet af transfusioner med røde pakkede blodceller (PRBC) modtaget 1 år op til studiestart (højere i PRINCE) og LDH-niveau (højere i PRINCE).



### Medicinrådets vurdering af population

Trods forskelle mellem studierne på udvalgte variable er hæmoglobinniveauet ved baseline sammenligneligt mellem studierne, hvilket er den mest relevante markør ift. forventet effekt af behandlingerne.

Forskelle i etnicitet er store, men ansøger bruger vægtning til at gøre andelen af asiater sammenlignelig mellem studierne for at imødekomme, at asiater typisk vil have en anden respons end patienter med andre etniske baggrunde, fx færre komplikationer og højere trombosetærskel som følge af livsstil og lavere vægt. Asiater kan også have falsk lav blodprocent som følge af udbredelsen af hæmoglobinopatii. Det er svært at afklare den konkrete betydning af de resterende etnicitetsforskelle i populationerne efter vægtning. Mere relevant er det at vurdere, hvilken forskel det har for resultaterne, at studierne er udført i lande, hvis struktur og sundhedsvæsen ikke kan sammenlignes. PRINCE er udført i flere ulande med lav socioøkonomisk status, og hvor sundhedsvæsenet er struktureret anderledes end i mange ilande, som Study301 repræsenterer. Det kan medføre risiko for selektionsbias i patientpopulationen mellem studierne, fx at de allermest syge PNH-patienter i de lande, der indgik i PRINCE-studiet, og som bor langt fra de store byer, aldrig bliver diagnosticeret, og at patienterne måske ikke følges på samme måde som i Study301. Medicinrådet forventer dog, at forskellene vil være minimale som følge af en streng studieprotokol, hvor centrene har været forpligtet til at følge patienterne ved prædefinerede metoder.

Medicinrådet bemærker yderligere, at landene, som PRINCE er udført i, højst sandsynligt har været de eneste, hvor man har kunnet forvente at finde patienter, som trods snart 20 år med komplementhæmmere på markedet stadig ikke har haft den mulighed for behandling. Konsekvensen ved, at PRINCE er designet med en *best supportive care*-kontrolarm, er altså, at det bliver svært at rekruttere fra vestlige lande. Medicinrådet vurderer ikke, at forskellene i LDH-niveau ved baseline har nogen betydning, og bemærker, at patienter fra begge studier har LDH-niveauer, der indikerer intravaskulær hæmolyse.

Gennemsnitsvægten i PRINCE-studiet var 63,72 kg, hvilket er lavere end for en gennemsnitlig dansk patient. Den lave kropsvægt i PRINCE kan formentlig forklares med de lande, hvori studiet var udført. Kropsvægten har betydning for den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor anvender Medicinrådet en gennemsnitsvægt fra studiet PEGASUS, som udgjorde datakilden i Medicinrådets tidligere vurdering af pegcetacoplan til patienter, som fortsat var anæmiske trods C5-hæmmerbehandling. I PEGASUS var gennemsnitsvægten 75,3 kg, hvilket vurderes at være tættere på en gennemsnitlig dansk PNH-patient.

### 2.3.2 Intervention

Pegcetacoplan administreres i PRINCE som subkutane injektioner med en dosis på 1.080 mg 2 gange ugentligt (dag 1 og 4). Det var tilladt at dosiseskalere til administration hver 3. dag (samme dosis), hvis patienten oplevede en LDH-stigning på  $\times 2$  ULN.

### Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen af pegcetacoplan er i overensstemmelse med den godkendte dosis.



Pegcetacoplan administreres via en infusionspumpe, som det forventes, at de fleste patienter efter oplæring selv kan administrere i eget hjem. Det kan dog være forbundet med besvær og behov for kommunal hjælp at administrere pumpen, især for ældre borgere, som bor langt fra det tilknyttede ambulatorium.

Det forventes ikke, at populationen af naive PNH-patienter har behov for dosiseskalering. Erfaringerne er dog begrænsede, og derfor afprøves det, hvilken konsekvens det vil have i den sundhedsøkonomiske analyse, hvis 10 % dosiseskaleres til 1.080 mg hver 3. dag. I PRINCE-studiet var der ingen, som blev dosiseskaleret i den randomiserede periode. Efter den randomiserede periode var der 3 patienter, som blev dosiseskaleret.

### 2.3.3 Komparator

C5-hæmmerbehandling (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 naive PNH-patienter. Ansøger anvender kun eculizumab som komparator i vurderingen, da den i Danmark anvendes hyppigst.

Eculizumab doseres som beskrevet i Tabel 2.

#### Medicinerådets vurdering af komparator

Ravulizumab anvendes til ca. 1/3 af patienterne. Det skyldes, at der er klinisk erfaring for, at ravulizumab kan tilbyde en marginal bedre effekt hos udvalgte patienter, selvom det ikke har kunnet påvises i studier. Derudover har det en større patientvenlighed ift. administrationen, da det kun gives hver 8. uge modsat hver 2. uge med eculizumab. Medicinerådet accepterer ansøgers valg om kun at sammenligne pegcetacoplan med eculizumab vedr. effekt og sikkerhed, da data herfor også vil kunne anvendes som proxy for effekten mod ravulizumab. Dog forventes en mindre bias i resultaterne til fordel for pegcetacoplan ved at sammenligne med eculizumab vs. ravulizumab. Medicinerådet inkluderer ravulizumab som komparator vedr. omkostninger i den sundhedsøkonomiske analyse for at afspejle forskelle i omkostninger mellem hhv. pegcetacoplan vs. eculizumab og pegcetacoplan vs. ravulizumab.

I Study301 blev eculizumab ikke dosiseskaleret, som det ellers er muligt, jf. produktresuméet [18]. 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 til fx pegcetacoplan (andenlinjebehandling).

### 2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data fra en indirekte sammenligning mellem PRINCE og Study301. Studierne havde flere overlappende effektmål til fælles, men ikke altid defineret på samme måde. Effektmålene var: ændring i LDH-niveau, LDH-normalisering, tid til første LDH-normalisering, Hb stabilisering, transfusionsfrihed, transfusionsbehov, gennembrudshæmolyse, MAVe, FACIT-Fatigue og EORTC-QLQ-C30.



### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at transfusionsuafhængighed er det mest relevante effektmål efterfulgt af ændring i hæmoglobinniveau. Derudover inkluderes også effektmål vedr. gennembrudshæmolyse og MAVE, som potentielt er alvorlige hændelser, men som er sjældent forekommende.

LDH-normalisering inkluderes ligeledes, da det ofte er relevant for nyopstartede PNH-patienter i komplementhæmmerbehandling, og man gerne vil se en reduktion i LDH-niveau. LDH-niveauet kan dog fluktuere meget og påvirkes af flere ting, hvorfor det ikke kan stå alene.

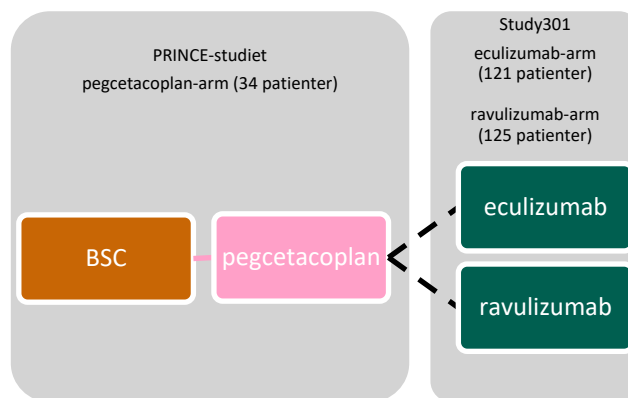
Resultater vedr. livskvalitet (målt ved EORTC-QLQ-C30) og symptomændringer i fatigue (målt ved FACIT-fatigue) inkluderes også.

## 2.4 Sammenligning af effekt

### 2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af pegcetacoplan mod C5-hæmmere, da der ikke findes direkte sammenlignende studier. Den indirekte sammenligning er en uforankret MAIC-analyse, idet der ikke foreligger en fælles komparator. Analysen er baseret på indviddata fra PRINCE og aggregerede data fra Study301. Der blev udført separate MAIC-analyser for hhv. eculizumab og ravulizumab.

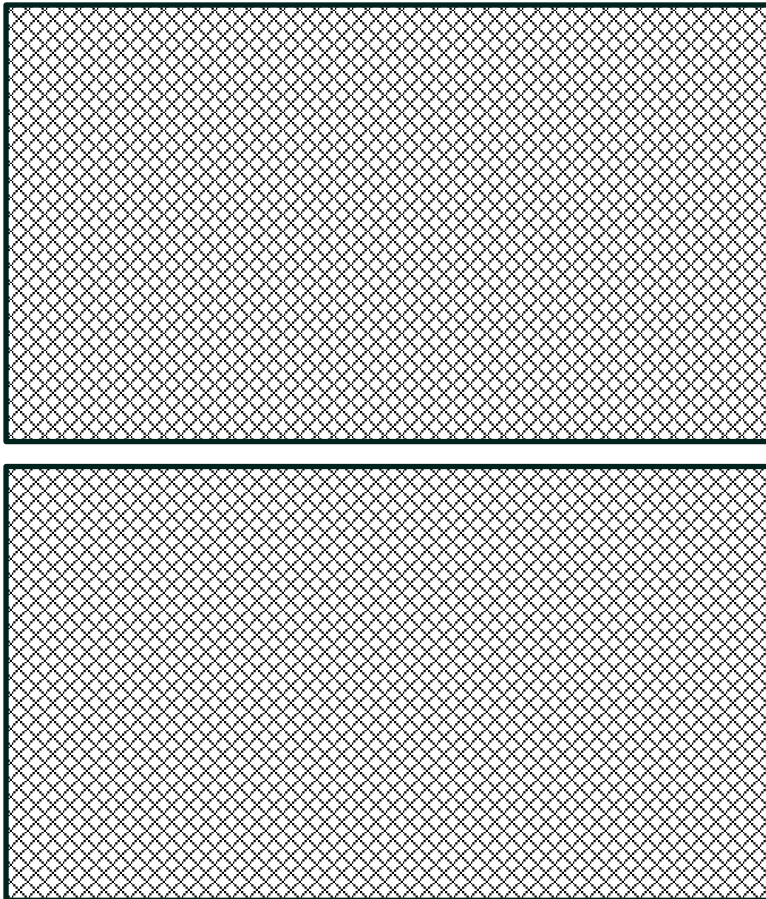


Figur 5. MAIC-analysedesign

I hver MAIC-analyse tildeles patienterne i PRINCE vægte, så PRINCE-patienterne er sammenlignelige med komparator (eculizumab eller ravulizumab), på følgende baselinekarakteristika: asiatisk etnicitet, gennemsnitsalder ved første infusion af studiebehandling, køn og baseline EORTC (*global health score*). Vægtene er baseret på PRINCE-patienternes *propensity scores* (dvs. sandsynligheden for at få interventionen), som er estimeret i en logistisk regression. Da stikprøvestørrelsen i PRINCE var begrænset, (n=34) var det ikke muligt at justere for alle relevante parametre. I Bilag 9.1 er baselinekarakteristika for PRINCE præsenteret før og efter vægtning mod hhv. eculizumab og ravulizumab.



I PRINCE-studiet fik i alt 35 patienter pegcetacoplan, heraf blev 34 inkluderet i analysen (én patient manglede LDH og hæmoglobindata). MAIC-analysen inkluderer både resultater for pegcetacoplan vs. eculizumab og pegcetacoplan vs. ravulizumab. Pegcetacoplan-gruppen vægtes forskelligt alt efter komparator. Vægtene for hver af de to komparatorer er vist nedenfor i Figur 6, hvoraf det kan ses, at ingen patienter vægter mere end 2,3.



**Figur 6. Histogrammer af propensity score-vægte (Sobi, data on file)**

Den effektive stikprøvestørrelse for pegcetacoplan var 24 ved sammenligning med ravulizumab og 22 ved sammenligning med eculizumab.

For hvert effektmål og komparator blev pegcetacoplan sammenlignet med komparator med og uden vægtning.

Ansøger anvender kun resultater fra sammenligningen med eculizumab i den kliniske præsentation af data. Ligeledes baseres de kliniske inputs i den sundhedsøkonomiske analyse også på sammenligningen mellem pegcetacoplan og eculizumab. Resultater mod ravulizumab kan ses i MAIC-publikationen [19]. Grafisk fremstilling af resultaterne mod eculizumab kopieret fra MAIC-publikationen ses i Bilag B (afsnit 9.2).



### Medicinerådets vurdering af analysemetode

Ansøgers analyse er en uforankret indirekte sammenligning. I en uforankret indirekte sammenligning er det afgørende, at der justeres for samtlige prognostiske faktorer og effektmodifikatorer, så studiepopulationerne, der skal sammenlignes, er ens på disse faktorer. Hvis ikke alle relevante prognostiske faktorer og effektmodifikatorer er inkluderet, vil effektestimaterne være biased (risiko for selektionsbias). De faktorer, der justeres for, er alle relevante. Det er dog en ulempe, at det ikke har været muligt at justere for komorbiditet, tid siden diagnose og tidligere behandlinger, som alle kan have en betydning for effekten. Derudover må det bemærkes, at stikprøvestørrelserne – især for pegcetacoplan – er små, og at der er større forskelle i studiepopulationerne, som alle medvirker til en general usikkerhed ved MAIC-analysen.

Overordnet vurderer Medicinerådet, at der trods justeringer stadig kan være forskelle mellem studierne, som bidrager til en generel usikkerhed vedr. fortolkning af data. Medicinerådet accepterer analysen i mangel på et direkte sammenlignende studie.

### 2.4.2 Oversigt over effektestimater

Table 5. Effektestimater for de valgte effektmål (data er fra MAIC-analysen)

Effektmål	Pegcetacoplan	Eculizumab	Resultat
Andel, der blev transfusionsuafhængige (%)	92,23	66,1	23,13 (12,39; 39,87)
Ændring i hæmoglobinniveau fra baseline (g/dl)	2,37	0,59	1,78 (0,18; 3,37)
Andel, der opnår LDH-normalisering (%)	71,56	45,0	26,56 (5,07; 48,05)
Andel, der får gennembrudshæmolyse, (%)	0,0	10,7	-10,7 (-16,21; -5,19)
Andel, der får MAVE (%)	0,0	0,83	-0,83 (-2,44; 0,79)
Ændring fra baseline i EORTC-QLQ-C30 ( <i>global health score</i> ), point	25,42	12,9	12,52 (2,6; 22,4)
Ændring fra baseline i FACIT-fatigue, point	10,0	6,4	3,6 (-1,5; 8,69)

### 2.4.3 Transfusionsuafhængighed

Effektmålet er relevant, da transfusioner kan fylde i patientens hverdag og er korreleret med anæmi. Færre transfusioner vil kunne give patienten mere frihed og er et udtryk for, at patienten ikke har anæmisymptomer. Effektmålet var defineret således mellem de to studier:



Effektmål	PRINCE-definition	Study301-definition
<b>Transfusionsuafhængighed</b>	Andel patienter, som ikke havde behov for en transfusion i studieperioden (26 uger)  Transfusioner kunne administreres, hvis Hb < 7 g/dl uanset symptomer eller $\geq 7$ til < 9 g/dl med symptomer.	Andel patienter, som ikke havde behov for transfusioner i studieperioden (26 uger)  Transfusioner kunne administreres, hvis Hb $\leq 7$ g/dl uanset symptomer eller Hb $\leq 9$ g/dl med tegn og symptomer.

Ved baseline var der (uvægtet) 5/34 (15 %) af pegcetacoplan-behandlede patienter, som ikke havde modtaget en blodtransfusion 1 år op til studiestart. For eculizumab-behandlede gjaldt det for 21/121 (17 %) af patienterne. Efter vægtning blev værdien for pegcetacoplan-behandlede justeret til 12,1 % patienter, som ikke havde modtaget en blodtransfusion 1 år op til studiet. Der var altså lidt flere patienter i pegcetacoplan-armen, som ved baseline havde haft behov for en blodtransfusion sammenlignet med eculizumab-armen.

92,23 % (95 % CI 72,32; 98,18) af patienterne behandlet med pegcetacoplan var transfusionsuafhængige i studieperioden, mens 66,1 % (95 % CI 56,95; 74,47) af patienterne behandlet med eculizumab var transfusionsuafhængige. Forskellen var 26,13 procentpoint (95 % CI 12,39; 39,87).

#### Medicinerådets vurdering af transfusionsuafhængighed

Behandling med pegcetacoplan reducerer transfusionsbehovet sammenlignet med eculizumab. Konfidensintervallet er dog meget bredt.

#### 2.4.4 Absolut ændring i hæmoglobinniveau

Effektmålet er relevant, da det er en indikator for sværhedsgrad af sygdommen. Det fortæller, om patienterne forbedrer deres hæmoglobinniveau og deraf anæmien, som forringer patienternes livskvalitet, og som kan give behov for blodtransfusioner.

Effektmålet er defineret som absolut ændring i g/dl fra baseline til uge 26 i begge studier.

Ved baseline (vægtet) var hæmoglobinniveauerne mellem pegcetacoplan og eculizumab sammenlignelig (hhv. 9,61 g/dl +/- 1,43 og 9,6 g/dl +/- ikke rapporteret). I pegcetacoplan-armen var ændringen fra baseline en stigning på 2,37 g/dl. I eculizumab-armen var ændringen fra baseline 0,59 g/dl. Forskellen var 1,78 g/dl (95 % CI 0,18; 3,37) til pegcetacoplans fordel.

#### Medicinerådets vurdering af hæmoglobinniveau

Resultaterne indikerer, at pegcetacoplan giver en større stigning i hæmoglobinniveau end eculizumab. Resultaterne korrelerer med det mindskede behov for blodtransfusioner.





#### 2.4.5 LDH-normalisering

Forhøjet LDH er en markør for intravaskulær hæmolyse, og derudover kan det også øge risikoen for tromboemboliske hændelser. LDH kan ikke stå alene, da det kan påvirkes af mange faktorer og deraf fluktuere meget. Det anvendes til klinisk støtte op om diagnosticering og er en laboratorieværdi, som man gerne vil have til at falde til normalværdier ved opstart af en komplementhæmmer.

LDH-normalisering er defineret på følgende måde i studierne:

Effekt mål	PRINCE-definition	Study301-definition
LDH-normalisering*	Andel, der havde LDH-normalisering ved uge 26 uden behov for transfusioner	Hæmolyse målt ved LDH-normalisering fra dag 29 til 183

\*LDH-niveau < 1 x ULN (246 U/L).

Vægtede baselineværdier for LDH-niveau var højere i pegcetacoplan-gruppen end i eculizumab-gruppen (hhv. 2.291,04 U/L vs. 1.578,3 U/L). Medicinrådet vurderer dog, at forskellene ikke er klinisk relevante.

Andelen, der opnåede LDH-normalisering i pegcetacoplan-gruppen, var 71,56 % og 45 % i eculizumab-gruppen. Forskellen var 26,56 %-point (95 % CI 5,07; 48,05).

#### Medicinrådets vurdering af LDH-normalisering

Pegcetacoplan medfører, at en relativt større andel får et normalt LDH-niveau sammenlignet med eculizumab. Konfidensintervallet er dog meget bredt.

#### 2.4.6 FACIT-fatigue

FACIT-fatigue er et spørgeskema med 13 spørgsmål, som afdækker graden af fatigue hos patienten. Ved fatigue menes træthed, som opleves som fuldstændig udmattelse hos patienten, og som ikke umiddelbart forsvinder efter hvile. Hvert spørgsmål kan besvares på en 5-punkts Likert-lignende skala rangerende fra 'slet ikke' til 'meget' og får på baggrund af responset en score mellem 0 og 4. Patienterne kan samlet score mellem 0 og 52 point, hvor høj score angiver, at dagligdagen i mindre grad er påvirket af fatigue. I spørgeskemaet spørges ind til patientens tilstand i den forgangne uge. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen fastsat til en stigning på  $\geq 3$  point [20].

FACIT-fatigue-spørgeskemaet blev besvaret ved hvert andet studiebesøg (dvs. med 4 ugers intervaller) i begge studier.

Definition af effekt målet var i studierne:

Effekt mål	PRINCE	Study301
FACIT-fatigue	Ændring fra baseline til uge 26 i FACIT-fatigue score	Ændring fra baseline til uge 26 i FACIT-fatigue score



Baselineværdien for FACIT-fatigue var 36,3 point (SD 10,7) for pegcetacoplan i PRINCE-studiet (ikke-vægtet, dvs. n=35). Det er ikke lykkedes at finde en baselineværdi for eculizumab i Study301. Den generelle befolkning har en score på 43,6 point [21].

Patienter behandlet med pegcetacoplan havde en gennemsnitlig positiv ændring på 10 point (95 % CI 5,14; 14,85), mens patienter behandlet med eculizumab havde en gennemsnitlig positiv ændring på 6,4 point (4,85; 7,95). Forskellen var 3,6 point (95 % CI -1,5; 8,69) til pegcetacoplans fordel.

#### **Medicinrådets vurdering af FACIT-Fatigue**

Den gennemsnitlige forskel i FACIT-fatigue score fra baseline til uge 26 er til pegcetacoplans fordel med en forskel på 3,6 point, hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel på mindst 3 point. Forskellen er dog ikke statistisk signifikant. Medicinrådet kan ikke vurdere den reelle ændring, da der mangler information om patienternes baselineniveau i hhv. pegcetacoplan-armen og eculizumab-armen. Det må formodes, at baselineværdien har en betydning for, hvor meget patienterne rykker sig i løbet af studiet.

Medicinrådet bemærker, at patienterne ikke var blindet til deres behandling, hvilket kan have påvirket deres svar i spørgeskemaet. Derudover kan kulturelle forskelle mellem studierne også have påvirket besvarelsene.

Det er plausibelt, at patienter i pegcetacoplan-gruppen opnår en højere FACIT-fatigue score end patienter i eculizumab-gruppen, som følge af at patienter behandlet med pegcetacoplan oplever en større stigning i hæmoglobinniveauet.

#### **2.4.7 EORTC-QLQ-C30**

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål, som er udviklet til at måle helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med kræft. Spørgeskemaet dækker en række funktionelle domæner (fx fysisk, emotionel og kognition) og typiske symptomer ved kræftsygdomme (fx fatigue, smerte og kvalme). Herudover angiver patienterne deres selvopfattede livskvalitet og helbredstilstand på en skala fra 1 til 7 (*global health status*). På baggrund af besvarelsene beregnes en samlet score for helbredsrelateret livskvalitet. Ansøger har rapporteret individuelle estimater for domæner af EORTC-QLQ-C30 vedr. *global health status*, mental trivsel (funktionel skala) og fatigue-symptom (symptomskala) som absolutte (point) ændringer fra baseline til uge 26. En positiv ændring på *global health status* og mental trivsel betyder en forbedring i livskvalitet, mens en negativ ændring vedr. symptomscoren fatigue betyder, at patienten oplever at være mindre udmattet.

Den mindste klinisk relevante forskel vedr. *global health status* er undersøgt hos patienter med bryst- eller lungekræft, hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [22].

I PRINCE blev EORTC-QLQ-C30 indsamlet ved baseline, uge 4, 8, 12, 16, 20 og 26.



I Study301 blev EORTC-QLQ-C30 indsamlet ved baseline og ved studiebesøg på dag 8, 29, 71, 127 og 183.

Definitionen af effektmålene var i studierne:

Effektmål	PRINCE-definition	STUDY301-definition
EORTC-QLQ-C30	Ændring fra baseline til uge 26 i EORTC-QLQ-C30 score	Ændring fra baseline til uge 26 i EORTC-QLQ-C30 score

Baselineværdierne (vægtet) for *global health score* var sammenlignelige for pegcetacoplan og eculizumab, eftersom EORTC-QLQ-C30 *global health score* var en af de parametre, patienterne blev vægtet på i analysen. Der blev ikke vægtet for baselinescores relateret til skalaerne for mental trivsel og fatigue-symptomer.

Resultaterne ses herunder:

EORTC-QLQ-C30	Baselineværdier		Ændring fra baseline til uge 26 (gennemsnitlig score [95 % CI])		
	Pegcetacoplan	Eculizumab	Pegcetacoplan	Eculizumab	Forskel
<b>Global health score</b>	57,5 ± 18,2	57,5 ± 20,3	25,42 [16,30; 34,55]	12,90 [9,02; 16,78]	12,52 [2,60; 22,44]
<b>Mental trivsel</b>	80,6 ± 15,0	76,4 ± 17,6	7,68 [2,41; 12,95]	11,50 [8,36; 14,64]	-3,82 [-9,96; 2,31]
<b>Fatigue-symptomer</b>	42,4 ± 21,7	37,3 ± 23,4	-25,93 [-38,66; -13,20]	-18,60 [-22,97; -14,23]	-7,33 [-20,79; 6,13]

Antal patienter, der besvarede EORTC-QLQ-C30 *global health score* i PRINCE var ved baseline 51/53 (96 %) og ved uge 26 40/51 (78 %) (to patienter døde under studiet, derfor total på 51 og ikke 53). For eculizumab vides det, at antal besvarelser ved baseline var 121/121 (100 %) og ved uge 26 118/121 (97,5 %).

#### Medicinerådets vurdering af EORTC-QLQ-C30

Medicinerådet vurderer, at EORTC-QLQ-C30 dækker funktioner og symptomer, som kan være relevante for patienter med PNH, der er dog tvivl om validiteten af værktøjet til sygdommen [23]. EORTC-QLQ-C30 er (sammen med FACIT-fatigue) gennem tiden blevet anvendt til at støtte markedsføring af nye behandlinger til PNH og er derfor værktøjer, man fortsat ser anvendt i studier.

Fortolkningen af værktøjet er vanskeliggjort af det ublindede studiedesign i begge studier, og muligvis kulturelle forskelle mellem studiepopulationerne. Pegcetacoplan medfører en øget general livskvalitet (*global health score*) for patienterne sammenlignet med eculizumab i en størrelsesorden, der er moderat (jf. de mindste kliniske relevante



forskelle, som er fundet hos patienter med bryst- eller lungekræft). I Study301 havde man selekteret, hvilke subdomæner man rapporterede på ud over *global health score*, hvilket var mental trivsel og fatigue-symptomer. Ansøger har derfor suppleret med PRINCE-data for disse subdomæner også. Medicinrådet bemærker, at det er en publikationsbias, da det ikke vides, hvordan data ser ud for alle de øvrige subdomæner, der udgør værktøjets samlede score (*global health score*). Medicinrådet tager forbehold for separate vurderinger af de to subdomæner, men vurderer, at pegcetacoplan ser ud til at medføre mindre fatigue sammenlignet med eculizumab, hvilket er i tråd med resultaterne for FACIT-fatigue. Eculizumab har en større positiv ændring vedr. mental trivsel end pegcetacoplan. Forskellen er dog ikke statistisk signifikant. Det er vanskeligt at vurdere hvorfor, men kulturelle forskelle mellem studierne kan have en betydning. Derudover kan administrationsmetoden med pegcetacoplan også være forbundet med usikkerhed over at skulle gøre det selv. COVID-19 var også i udbrud under PRINCE, hvilket kan have påvirket patienternes svar.

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

#### 2.4.8 Gennembrudshæmolyser (BTH)

Gennembrudshæmolyser er pludseligt opståede symptomer på intravaskulær hæmolyse, som kan være invaliderende for patienten, og potentielt forbundet med alvorlige og akutte komplikationer, som kræver indlæggelse.

Definitionen mellem studierne var ens og angiver andel patienter, som oplevede en gennembrudshæmolyse i den randomiserede periode af studierne (fra baseline til uge 26/dag 183).

Effektmål	PRINCE-definition	Study301-definition
<b>Gennembruds-hæmolyse</b>	≥ 1 nyt eller forværret tegn eller symptom på intravaskulær hæmolyse (IVH) (træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø, anæmi [Hb < 10 g/dl] eller MAVEs inkl. trombose, dysfagi eller erektil dysfunktion) i tilstedeværelsen af LDH ≥ 2 x ULN efter forudgående reduktion til < 1,5 x ULN med behandling	≥ 1 nyt eller forværret tegn eller symptom på intravaskulær hæmolyse (IVH) (træthed, hæmoglobinuri, abdominalsmerter, dyspnø, anæmi [Hb < 10 g/dl] eller MAVEs inkl. trombose, dysfagi eller erektil dysfunktion) i tilstedeværelsen af LDH ≥ 2 x ULN efter forudgående reduktion til < 1,5 x ULN med behandling

Der var dog forskellige krav til rapportering; i PRINCE inkluderer andelen både hændelser fra planlagte og uplanlagte besøg. I Study301 inkluderer andelen kun hændelser fra planlagte besøg. Det kan have givet en større andel rapporterede hændelser for PRINCE, men fordelingerne kendes ikke. Effektmålet var i PRINCE et eksplorativt effektmål.



MAIC-analysen angiver, at 0 % oplevede BTH med pegcetacoplan, mens 10,7 % oplevede gennembrudshæmolyse med eculizumab. Forskellen er dermed -10,7 %-point (95 % CI -16,21; -5,19) til fordel for pegcetacoplan.

Resultaterne fra PRINCE efter den 26-ugers randomiserede periode indikerer dog, at der var 4,3 %, dvs. 2/46 patienter behandlet med pegcetacoplan (pegcetacoplan-behandlede + escape patienter fra komparatorarmen til pegcetacoplan), som oplevede en hændelse med gennembrudshæmolyse. Begge hændelser blev antaget ikke at være relateret til behandlingen og resulterede i dosisstigning [24].

#### **Medicinrådets vurdering af gennembrudshæmolyser**

Medicinrådet kan ikke vurdere den reelle forskel i gennembrudshæmolyser baseret på det foreliggende datagrundlag, men den højere frekvens af gennembrudshæmolyse ved behandling med eculizumab kan have en sammenhæng med, at færre får LDH-normalisering. Medicinrådet vurderer, at resultaterne er forbundet med usikkerheder som følge af et lavt patientantal i PRINCE, og at det er en relativt sjælden hændelse. Gennembrudshæmolyser kan desuden blive triggeret af forskellige eksterne faktorer, fx almindelige infektioner og sen administration af lægemidlet, hvor komplementsystemet i en periode ikke er hæmmet tilstrækkeligt.

#### **2.4.9 Major Adverse Vascular Events (MAVE)**

MAVEs så som tromboser kan være stærkt invaliderende for patienten og potentielt livstruende. Det er i dag en sjælden hændelse som følge af bedre sygdomskontrol med komplementhæmmere, men det er fortsat en meget frygtet komplikation. Stor PNH-klonstørrelse korrelerer til forekomsten. Derudover kan etnicitet også have en betydning for risikoen, idet fx asiater har lavere risiko for tromboser end andre etniciteter.

Definitionen af MAVE var ens mellem studierne, der rapporterer andelen, som oplevede MAVEs, inkl. trombose, i den randomiserede periode af studierne.

Der var ingen patienter, der oplevede en MAVE-hændelse med pegcetacoplan, mens 0,83 % (95 % CI 0,02; 4,52) af patienterne oplevede en MAVE med eculizumab. Forskellen var -0,83 %-point (95 % CI -2,44; 0,79) til fordel for pegcetacoplan.

#### **Medicinrådets vurdering af MAVE**

Medicinrådet kan ikke ud fra datagrundlaget vurdere, om pegcetacoplan er bedre til at forebygge MAVE end eculizumab. Det skyldes, at MAVE er en meget sjælden hændelse, og der indgår få patienter i analysen, hvortil der er tvivl om sammenligneligheden i populationen. For at kunne vurdere eventuelle forskelle i MAVE er det nødvendigt med langt større studier udført over mange år.

## **2.5 Sammenligning af sikkerhed**

Ansøger har beskrevet sikkerhed ved incidens og sværhedsgrad af *treatment emergent adverse events* (TEAEs). Analysen af sikkerhed baserer sig ikke på MAIC-analysen, men på opgørelser direkte fra studierne.



Incidens af TEAE baseres for eculizumab på den primære studieperiode af Study301 (dvs. TEAEs rapporteret over 183 dage/26 uger), mens de for pegcetacoplan baseres på 226,5 dage (32 uger), som var den mediane varighed af pegcetacoplan-behandling i PRINCE-studiet. Sikkerhedsdata for pegcetacoplan-gruppen inkluderer 46 patienter, hvilket inkluderer de oprindelige 35 patienter randomiseret til pegcetacoplan og yderligere 11 patienter, der krydsede over fra eculizumab til pegcetacoplan i PRINCE.

	Pegcetacoplan (N=46)	Supportive care (N=18)	Ravulizumab (N=125)	Eculizumab (N=121)
Antal uønskede hændelser, n	█	32	178	170
Antal patienter med $\geq 1$ uønsket hændelse, n (%)	█	12 (66,7)	109 (87,2)	104 (86,0)
Antal alvorlige uønskede hændelser (SAE), n	█	5	14	12
Antal patienter, som fik dosiseskalering, n (%)	█	1 (5,6)	N/A	N/A
Antal patienter, som ophørte behandling uanset årsag, n (%)	█	0	0	2 (1,7)

Ifølge PRINCE og Study301 var de fleste uønskede hændelser milde til moderate. Uønskede hændelser relateret til pegcetacoplan skete i 13 patienter. Ingen blev betragtet som alvorlige. De mest almindelige typer uønskede hændelser var for pegcetacoplan: hypokaliæmi (lavt kalium), svimmelhed, feber, ekkymose (blodudtrædninger i huden), ledsmerter og hovedpine. Der var to patienter, som døde i PRINCE, en i hver studiearm. Begge dødsfald blev betragtet som ikke-relateret til behandlingerne. Ifølge Study301 var den hyppigst rapporterede uønskede hændelse hovedpine (36 % og 33 % i hhv. ravulizumab- og eculizumab-gruppen). Der var ingen, der oplevede sepsis eller infektioner med kapselbærende bakterier i Study301, som man er særligt opmærksom på ved behandling med komplementhæmmere. Der var en patient i hver af armene i PRINCE, som oplevede sepsis.

Injektionsrelaterede reaktioner kan forekomme ved subkutane formuleringer som pegcetacoplan og deraf også hypersensitivitet og blodudtrædninger. 16/46 (34,8 %) pegcetacoplan-behandlede patienter i PRINCE oplevede injektionsreaktioner, og 26 % oplevede hypersensitivitet (mod 11 % i *standard of care*-armen).

I EMAs gennemgang af pegcetacoplan til indikationen summeres op på de erfaringer, der har været post-marketing. EMA konkluderer, at der pr. november 2022 ikke er nogen nye sikkerhedsidentifikationer baseret på 294 patienter (som i alt har haft 209 patientår af kumulativ eksponering) [24].



### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne er sammenlignelige og håndterbare. Behandlingerne er generelt veltolererede, hvilket ses ved den lave frekvens af alvorlige hændelser. Der er væsentlig længere erfaring med eculizumab sammenlignet med pegcetacoplan, men nuværende klinisk erfaring med pegcetacoplan i anden linje vækker ikke bekymring om sikkerheden. Det er ikke på nuværende tidspunkt muligt at udtale sig om langtidssikkerhed for pegcetacoplan, og der er risiko for, at sjældne hændelser ikke er opfanget på nuværende tidspunkt. Pegcetacoplan kan give flere injektionsrelaterede reaktioner end eculizumab som følge af administrationsmetoden.

## 2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er flere usikkerheder i vurderingen af klinisk effekt og sikkerhed af pegcetacoplan.

Der er flere variationer mellem studiepopulationerne i PRINCE og Study301, primært etnicitet, og at patienterne er fulgt i lande med forskellige socioøkonomiske baggrunde. Datagrundlaget baserer sig på en uforankret indirekte analyse, hvor ansøger har justeret patienterne i PRINCE til at ligne patienter i Study301 ved vægtning. Vægtningen er foretaget på udvalgte variable (asiatisk etnicitet, alder, køn og baseline EORTC *global health score*), så sammenligneligheden mellem populationerne øges. Det har dog ikke været muligt at få patienterne til at ligne hinanden på alle parametre (effektmodifikatorer og prognostiske variable), hvilket introducerer en risiko for bias i sammenligningen. Fx har patienterne i PRINCE været diagnosticeret i længere tid end i Study301, og det vides heller ikke, om der har været forskelle i komorbiditeter. Vægtningen medfører, at den effektive stikprøvestørrelse for pegcetacoplan reduceres fra 34 til 22 patienter, hvilket er væsentligt færre end antal patienter behandlet med eculizumab (n=121) i Study301. Data for pegcetacoplan baserer sig derfor på et mere spinkelt datagrundlag end for eculizumab.

Det er ikke muligt på baggrund af det nuværende datagrundlag at vurdere langtidssikkerheden af pegcetacoplan.

## 3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pegcetacoplan sammenlignet med eculizumab og ravulizumab. Analysen er baseret på data fra PRINCE og MAIC-analysen, præsenteret i afsnit 2.4.1.

Ansøger præsenterer kun den sundhedsøkonomiske analyse med eculizumab som komparator, men har i sin ansøgning muliggjort sammenligningen med ravulizumab. Jf. afsnit 2.3.3 vurderes eculizumab og ravulizumab at være klinisk ligeværdige alternativer, men omkostningerne forventes at variere imellem dem, hvorfor Medicinerådets hovedanalyse inkluderer en sammenligning med både eculizumab og ravulizumab.



### 3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv. Gennemsnitsalderen i PRINCE var ca. 45 år, og ansøger anvender en livstidshorisont svarende til ca. 55 år. Omkostninger og sundhedsgevinster er diskonteret med en rente på 3 % fra år 1.

#### Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Ansøgers analyseperspektiv er i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning. Medicinerådet ændrer dog diskonteringsrenten fra 3 % til 3,5 % i hele modellens tidshorisont, jf. Medicinerådets metodevejledning.

### 3.2 Model

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en Markov-model. Modellen består af fire helbredsstadier, som er illustreret i Figur 7.



Figur 7. Opbygningen af ansøgers model

Grænsen for, hvor meget Hb-niveauet måtte falde, før det blev karakteriseret som 'ikke stabilt', var i PRINCE på 1 g/dL, mens det i Study301 var på 2 g/dL. For at sikre konsistent sammenligning af effekten mellem behandlingerne er det nødvendigt at anvende samme grænseværdi. Ansøger har derfor opgjort effekten af pegcetacoplan ud fra en grænse på 2 g/dL svarende til grænsen i Study301, baseret på *patient level data* fra PRINCE.

Ansøger har derudover muliggjort, at modellens helbredsstadier kan baseres på, om Hb-niveauet er normaliseret ( $Hb \geq 12$  g/dL) eller ej ( $Hb < 12$  g/dL). Med denne tilgang omdannes helbredsstadiet







- Patienter, som ikke fik blodtransfusioner i løbet af studiets varighed, men som ikke opnåede stabilitet (intet fald i Hb > 2 g/dL), rykker til stadiet [REDACTED].
- Patienter, som fik blodtransfusioner, rykker til stadiet [REDACTED] og bliver der, indtil de ikke længere har behov for blodtransfusioner.
- Dødsstadiet er et absorberende stadie.

Baselinefordelingen ses i Tabel 6.

**Tabel 6. Baselinefordeling af patienter i helbredsstadierne**

Helbredsstadier	[REDACTED] (intet fald i Hb > 2 g/dL)
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet anvender ansøgers udgangspunkt til fordeling af patienter på tværs af helbredsstadier. Medicinerådet bemærker dog, at andelen af patienter med behov for blodtransfusion muligvis kan være overestimeret relativt til dansk klinisk praksis og underestimeret for patienter, der er Hb stabiliseret. Ændringer i disse værdier har dog minimal betydning for analysens resultat.

#### 3.2.1.1 Transitionssandsynligheder for pegcetacoplan

Ansøger anvender data fra PRINCE til at estimere transitionssandsynlighederne for pegcetacoplan. Ud af de patienter, der fra start ikke havde behov for blodtransfusioner, var der ingen i løbet af opfølgningstiden (26 uger), som fik behov for blodtransfusioner. Ansøger vurderer, at det ikke er en pålidelig antagelse, at ingen af disse patienter får behov for blodtransfusion resten af deres liv, da datagrundlagets størrelse er for lille. Ansøger justerer derfor transitionssandsynlighederne, så en lille andel af patienterne i hver cyklus vil få behov for blodtransfusioner. Ansøger laver denne justering ved at beregne en OR mellem patienter, der har behov for blodtransfusioner, og patienter, der ikke har behov for blodtransfusioner. Beregningen er baseret på *pool*et data for pegcetacoplan-armen og BSC-armen fra PRINCE.

I gruppen af patienter, der ikke har behov for blodtransfusioner, er patienter som ved baseline havde [REDACTED] samlet til én gruppe.

I BSC-armen i PRINCE fik 3/15 (ca. 20 %) behov for blodtransfusion i løbet af opfølgningstiden. På den baggrund estimerer ansøger en OR på 2,17/0,46, hvilket resulterer i, at der i hver cyklus er ca. 4 % af patienterne, som estimeres at få behov for blodtransfusioner. Dette estimat tager ikke højde for, at de to grupper



( ) er slået sammen. Ansøger justerer derfor yderligere transitionssandsynlighederne baseret på en række antagelser og begrænsninger for, hvordan transitionssandsynlighederne ikke kan være enten højere eller lavere sammenlignet med andre transitionssandsynligheder i modellen.

De endelige estimater for transitionssandsynlighederne for pegcetacoplan efter justeringen af sandsynligheden for at få behov for en blodtransfusion er præsenteret i Tabel 7.

**Tabel 7. Ansøgers estimerede transitionssandsynligheder for pegcetacoplan**

Fra/til			

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet finder det ikke klinisk plausibelt, at der i hele modellens tidshorisont (55 år) ikke vil opstå situationer, hvor patienter overgår til helbredsstadiet ( ), og vurderer derfor, at det er relevant at afspejle en lille risiko herfor i analysen. PRINCE giver ikke en indikation på, hvor stor en andel af patienterne der kan forventes at overgå til helbredsstadiet, men i dansk klinisk praksis er der observeret patienter, som er overgået til det ikke-stabiliserede stadie. I Medicinerådets hovedanalyse antages derfor en lille risiko for transition til stadiet ( ). Risikoen er antaget at stige lidt fra stadiet ( ) som præsenteret i Tabel 8.

**Tabel 8. Medicinerådets estimerede transitionssandsynligheder for pegcetacoplan**

Fra/til			

#### 3.2.1.2 Transitionssandsynligheder for eculizumab

Til estimering af transitionssandsynlighederne for eculizumab anvender ansøger OR fra MAIC-analysen. Det vil sige, at for hver transitionssandsynlighed for pegcetacoplan-



armen beregnes transitionssandsynligheden for eculizumab ved at justere sandsynligheden for pegcetacoplan med OR'en. De anvendte OR'er ses i Tabel 8.

**Tabel 9. Anvendte OR'er til estimering af transitionssandsynligheder for eculizumab**

	Eculizumab	Medicinerådets tolkning
<b>OR – stabilisering</b> (intet fald i Hb > 2 g/dL) ift. pegcetacoplan	0,15	Pegcetacoplan stabiliserer Hb-niveauet bedre end eculizumab. Pegcetacoplan har numerisk større sandsynlighed for stabilisering relativt til eculizumab.
<b>OR – behov for blodtransfusioner</b> ift. pegcetacoplan	6,09	Pegcetacoplan reducerer behovet for blodtransfusioner bedre end eculizumab. Pegcetacoplan har numerisk større sandsynlighed for reducere af behovet relativt til eculizumab.

Baseret på OR præsenteret i Tabel 8 estimerer ansøger transitionssandsynligheder for eculizumab, som ses i Tabel 9.

**Tabel 10. Ansøgers estimerede transitionssandsynligheder for eculizumab**

Fra/til			

Et studie af Kelly et al. fra 2011 [8], som undersøgte dødeligheden blandt 79 patienter med PNH, der modtog eculizumab, sammenligner dødeligheden blandt 30 patienter med PNH, som ikke modtog eculizumab. Studiet viste, at patienter, der modtog eculizumab, havde tilsvarende dødelighed med den generelle befolkning. På den baggrund anvender ansøger overlevelsesdata for den generelle befolkning fra Danmarks Statistik til at estimere dødeligheden for alle tre behandlinger.

#### Medicinerådets vurdering

Medicinerådet konstaterer på baggrund af odds ratioen fra ansøgers MAIC-analyse, at pegcetacoplan tyder på at være et bedre alternativ end eculizumab til at stabilisere Hb-niveauet og bedre til at reducere behovet for blodtransfusioner. Det er dog vigtigt at understrege, at MAIC-analysen er baseret på et sparsomt datagrundlag og derfor er forbundet med en betydelig usikkerhed i forhold til det egentlige niveau. Medicinerådet præsenterer derfor en følsomhedsanalyse, hvori OR for pegcetacoplan vs. eculizumab varieres med det tilhørende konfidensinterval, se evt. afsnit 3.6.3.

Givet, at transitionssandsynlighederne for eculizumab er baseret på OR mellem pegcetacoplan og eculizumab, har ændringen af pegcetacoplans transitionssandsynligheder, gennemgået i afsnit 3.2.1.1, også konsekvens for



eculizumabs transitionssandsynligheder. Den nye fordeling i helbredsstadierne kan ses i Tabel 11.

**Tabel 11. Ansøgers estimerede transitionssandsynligheder for eculizumab**

Fra/til			

Medicinerådet vurderer, at denne fordeling er plausibel i forhold til forventningerne til og erfaringerne fra dansk klinisk praksis. Ændringen har meget begrænset konsekvens for analysens resultat.

### 3.2.2 Gennembrudshæmolyse og MAVE

Ansøger inkluderer risikoen for gennembrudshæmolyse (BTH) og *major adverse vascular event* (MAVE) i analysen. Ansøger antager, at de to komplikationer påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, men ikke patienternes overlevelse.

I PRINCE indgår hændelser med BTH blandt patienter, der modtog pegcetacoplan (gennemsnitlig opfølgningstid på ca. 35 uger). Denne værdi blev tilpasset cykluslængden på 26 uger, svarende til en rate på 4,3 % BTH pr. 26 uger. Ingen patienter i pegcetacoplan-armen oplevede MAVE inden for opfølgningstiden.

Til estimering af raterne for BTH og MAVE for eculizumab anvender ansøger sandsynligheden baseret på MAIC-analyserne. I MAIC-analysen var andelen af patienter med BTH 4,0 % (5 af 125 patienter med et event hver) i ravulizumab-gruppen og 10,7 % i eculizumab-gruppen (13 af 121 patienter havde samlet 15 events).

De estimerede rater pr. cyklus (26 uger) og det gennemsnitlige antal hændelser pr. patient over en livstidshorisont for de tre behandlinger ses i Tabel 11.

**Tabel 12. Ansøgers estimerede rater (pr. cyklus) og gennemsnitlige antal hændelser pr. patient (livstidshorisont) for BTH og MAVE**

	Pegcetacoplan	Eculizumab	Ravulizumab
<b>BTH</b>			
<b>MAVE</b>			



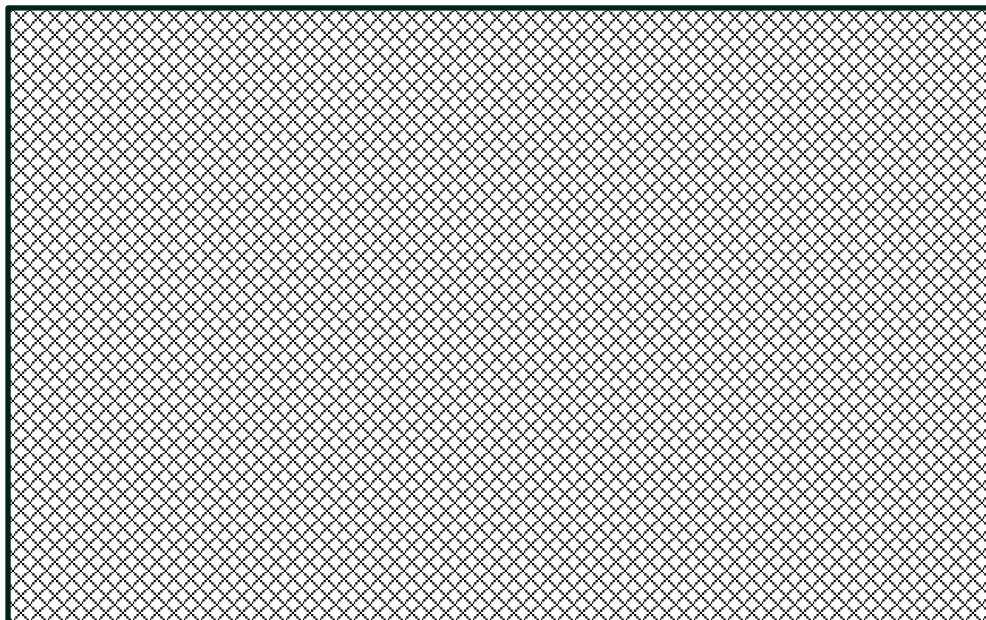
	Pegcetacoplan	Eculizumab	Ravulizumab
	■	■	■

### Medicinerådets vurdering

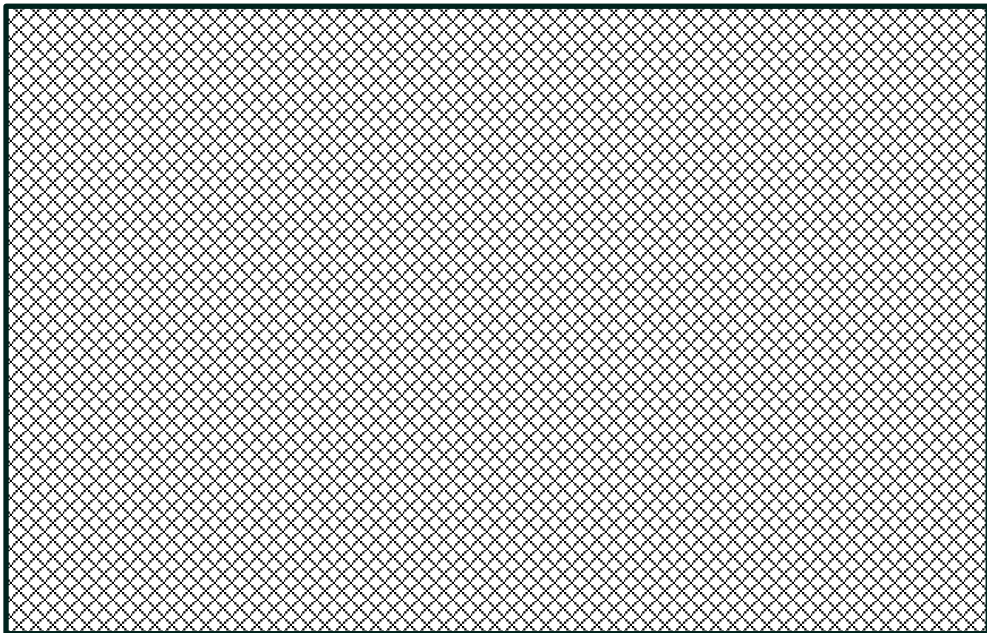
Medicinerådets vurdering af BTH og MAVE er tidligere blevet præsenteret i afsnit 2.4.8 og 2.4.9. I forlængelse heraf finder Medicinerådet det ikke plausibelt, at PRINCE-studiet kan opfange MAVE i studiets opfølgningstid, da det er en sjælden hændelse. Samtidig vurderes det ikke klinisk meningsfuldt at forvente, at der ikke forekommer MAVE over en livstidshorison i behandling med pegcetacoplan. Det er dog ikke muligt for Medicinerådet at vurdere, om pegcetacoplan er bedre eller dårligere til reduktion af raten af MAVES sammenlignet med eculizumab. Derfor vurderer Medicinerådet, at et konservativt estimat for pegcetacoplan vil være at ligestille raten pr. cyklus med eculizumab på ■■■■■. Medicinerådet vælger at undersøge betydningen af parameteren i en følsomhedsanalyse, hvor værdien sættes til hhv. ■■■■■ (svarende til raten for ravulizumab), se afsnit 3.6.3.

### 3.2.3 Output af model

Figur 8 og Figur 9 viser fordelingen af patienter i hvert helbredsstadie over tid for hhv. pegcetacoplan-armen og eculizumab/ravulizumab-armen, når ■■■■■ anvendes som endepunkt. Figurerne afspejler Medicinerådets hovedanalyse efter ændring af vilkårene beskrevet i afsnit 3.2.1.1 og afsnit 3.2.1.2.



Figur 8. Fordeling af patienter i hvert helbredsstadie over modellens tidshorison for patienter i pegcetacoplan-armen



**Figur 9. Fordeling af patienter i hvert helbredsstadie over modellens tidshorisont for patienter i eculizumab/ravulizumab-armen**

Tabel 13 viser de modellerede gennemsnitlige varigheder, patienterne befinder sig i hvert helbredsstadie over en livstidshorisont samt den estimerede gennemsnitlige behandlingsvarighed. Da behandling med begge lægemidler forventes at være livslang, svarer den gennemsnitlige behandlingsvarighed også til den gennemsnitlige estimerede overlevelse.

**Tabel 13. Modelleret gennemsnitlig varighed af**

Behandling	Behandlings- varighed (år)	Helbredsstadier		
		■	■	■
Pegcetacoplan	31,2	30,0	0,3	0,9
Eculizumab	31,2	23,2	2,1	5,9

### 3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Til estimering af de nytteværdier, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse, anvender ansøger EORTC-QLC-C30-data fra PRINCE og konverterer (mapper) data til EQ-5D-5L. Data for EORTC-QLC-C30 og Medicinrådets vurdering heraf er præsenteret i afsnit 2.4.7. Mappingen er indirekte og er udført med mapping-algoritmen af Hagiwara et al. 2020 [25]. Ansøger anvender danske præferencevægte til at estimere nytteværdierne for helbredsstadierne i modellen.



Ansøger anvender en lineær *mixed-effect*-regressionsmodel til estimering af nytteværdierne, svarende til de tre helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model:

$$Utility = \alpha * baseline\ utility + \beta * transfusion\ avoidance + \gamma * haemoglobin\ response + SUBJID\ (random\ intercept)$$

Regressionen anvendes for at tage højde for korrelation mellem målingerne fra den samme patient. Ansøger aldersjusterer nytteværdierne jf. Medicinrådets metodevejledning.

**Tabel 14. Ansøgers anvendte nytteværdier for hvert helbredsstadium i modellen**

Helbredsstadium	95 % CI	Instrument	Præferencevægte
████	████	EQ-5D-5L mappet fra EORTC-QLC-C30	Danske vægte
████	████	EQ-5D-5L mappet fra EORTC-QLC-C30	Danske vægte
████	████	EQ-5D-5L mappet fra EORTC-QLC-C30	Danske vægte

Ansøger har inkluderet fald i nytteværdi forbundet med gennembrudshæmolyser og MAVEs. Da ansøger estimerer, at reduktionen i QALY kun er på █████ QALY pr. hændelse, og da de estimerede frekvenser for komplikationerne er meget lave (se afsnit 3.2.2), har det minimal betydning for analysens resultat. Medicinrådet redegør derfor ikke yderligere for antagelserne vedr. komplikationernes påvirkning på nytteværdierne.

#### Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

De estimerede nytteværdier, som anvendes i ansøgers model, og som er opnået på baggrund af mapping af EORTC-QLC-C30-data fra PRINCE til EQ-5D-5L og med brug af danske præferencevægte, vurderes at være højere end Medicinrådets forventninger for sygdommen.

En nytteværdi på 0,88 er højere end det generelle niveau for den danske baggrundsbefolkning. Medicinrådet vurderer derfor, at det i denne situation kan være meningsfyldt at sidestille livskvaliteten for en patient i helbredsstadiet █████ med den danske baggrundsbefolkning, svarende til en nytteværdi på 0,85.

Medicinrådet vælger i forlængelse heraf at reducere nytteværdierne for helbredsstadiet █████ og helbredsstadiet █████ og helbredsstadiet █████ med en procentvis reduktion svarende til forskellen imellem de enkelte niveauer i ansøgers oprindelige nytteværdier. Medicinrådets nytteværdier er præsenteret i Tabel 15.

Ændringen af nytteværdierne har meget lille betydning for analysens samlede resultat





**Tabel 15. Medicinrådets anvendte nytteværdier for hvert helbredsstadie i modellen**

Helbredsstadie	Medicinrådets nytteværdier	Ansøgers nytteværdier
■	■	■
■	■	■
■	■	■

## 3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til behandling af BTH og MAVE samt patientomkostninger. Ansøger inkluderer ikke omkostninger til bivirkninger ved behandlingerne eller omkostninger til kommunale ydelser som fx hjemmeplejen. Det er særligt omkostninger relateret til lægemidlerne og administration af behandlingerne, som har betydning for analysens resultat.

### 3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Ansøger har anvendt doser for pegcetacoplan, eculizumab og ravulizumab som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4.

Dosis af ravulizumab gives vægtbaseret ud fra tre vægtkategorier (< 60 kg, 60-100 kg og > 100 kg). Ansøger anvender en normalfordeling til at estimere, hvor mange patienter der falder inden for hver vægtkategori. I PRINCE-studiet var den gennemsnitlige vægt på 63,7 kg (SD: 12,3), og en stor andel af patienterne vil derfor antages at ligge i gruppen < 60 kg. Da PRINCE inkluderede mange patienter fra Asien og Sydamerika, vil gennemsnitsvægten for danske patienter forventes at være højere end studie gennemsnittet. Medicinrådet anvender derfor gennemsnitsvægten på 75,3 kg fra PEGASUS-studiet til at estimere lægemiddelomkostningerne forbundet med ravulizumab, jf. afsnit 2.3.1.

Ansøger inkluderer derudover omkostninger til *supportive* (aflastende) behandlinger, men da omkostningerne forventes at være ens, uanset om patienten modtager pegcetacoplan, eculizumab eller ravulizumab, redegør Medicinrådet ikke yderligere for disse antagelser.

#### Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger. Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16.



**Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juli 2024)**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Pegcetacoplan	1.080 mg	1 stk. infusionsvæske, opløsning	■	Amgros
	1.080 mg	8 stk. infusionsvæske, opløsning	■	Amgros
Eculizumab	300 mg	1 stk. infusionsvæske, opløsning	■	Amgros
Ravulizumab	1.100 mg/11 ml	11 ml koncentrat til infusionsvæskeopløsning	■	Amgros
	300 mg/3 ml	3 ml koncentrat til infusionsvæskeopløsning	■	Amgros

Medicinrådet vælger derudover at præsentere en følsomhedsanalyse, hvor op imod 10 % af patienterne vil opleve et behov for dosiseskalering, idet Medicinrådet vurderer, at det sjældent sker, men at det ikke helt kan udelukkes fra de samlede overvejelser i vurderingen.

### 3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af pegcetacoplan, eculizumab og ravulizumab. Pegcetacoplan administreres som udgangspunkt i hjemmet af patienten selv, og omkostninger forbundet med administrationen er derfor medregnet under patientomkostninger, se afsnit 3.4.4. Opstarten af behandlingen på hospitalet er dog inkluderet for pegcetacoplan-armen. Yderligere medregner ansøger omkostningen for infusionspumpen til administration af pegcetacoplan som en engangsomkostning, og ansøger antager, at pumpen koster ■ DKK.

Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration af eculizumab og ravulizumab anvender ansøger en DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år).

#### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration, men ændrer i ansøgers tillagte omkostninger til pumpen for pegcetacoplan-behandlede. Medicinrådets vurdering er, at en plausibel levetid for pumpen kan være ca. 10 år, hvorfor analysen medregner omkostninger for i alt 6 pumper over hele modellens tidshorizont på 55,5 år.

### 3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienterne går til regelmæssig opfølgning på behandlingen, og at opfølgningen afhænger af, hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i. For patienter, der ikke har behov for blodtransfusioner, antager ansøger, at patienten har en



lægekonsultation og to blodprøver hvert halve år. For patienter, der har behov for blodtransfusioner, antager ansøger, at de har en lægekonsultation hver anden uge og fire blodprøver hvert halve år. Ansøger anvender en DRG-takst for lægekonsultationerne på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98 MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) og en enhedsomkostning på 600 DKK pr. blodprøve baseret på lægernes honorartabel.

#### **Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger**

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering, med undtagelse af omkostningerne for patienter med behov for blodtransfusion. Her er det Medicinerådets vurdering, at man i dansk klinisk praksis indkalder til konsultation sjældnere (ca. hver 3. måned) og omvendt måler blodprøver hyppigere (hver måned).

#### **3.4.4 Bivirkningsomkostninger**

Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med gennembrudshæmolyser og MAVE.

Ved behandling af gennembrudshæmolyser anvender ansøger en DRG-takst på 55.859 DKK pr. gennembrudshæmolyse (DRG 2024: 17MA02, Patienter med hæmatologiske komplikationer), og ved behandling af MAVE anvender ansøger en DRG-takst på 208.658 DKK pr. MAVE (DRG 2024: 26MP16, Vaskulærkirurgi, kompliceret).

#### **Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger**

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkningsomkostninger.

#### **3.4.5 Patientomkostninger**

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 17.

**Tabel 17. Patienters tidsforbrug i forbindelse med transport, administration af lægemidler, kontrolbesøg, blodtransfusioner og bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse**

Aktivitet	Tidsforbrug [minutter]
Træning i selvadministration af pegcetacoplan	90
Administration af pegcetacoplan i hjemmet	60
Administration af pegcetacoplan på hospitalet	90
Administration af eculizumab	90



Aktivitet	Tidsforbrug [minutter]
Kontrolbesøg hos hæmatolog	60
Blodtransfusion	60
BTH	60
MAVE	60
Transporttid	60

#### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger, men ændrer tidsforbruget til kontrolbesøg hos hæmatolog til 20 minutter.

#### 3.4.6 Blodtransfusionsomkostninger

Til estimering af omkostninger forbundet med blodtransfusioner anvender ansøger en DRG-takst på 4.218 DKK (DRG 2024: 16PR02, transfusion af blod, øvrig). For patienter med behov for blodtransfusion antager ansøger, på baggrund af data fra PRINCE, at der ved første serie er behov for 2,65 transfusioner. For hver serie, patienten opholder sig i helbredsstadiet med behov for blodtransfusion, stiger behovet med ■■■ til en maksimal værdi af ■■■ blodtransfusioner pr. serie.

#### Medicinerådets vurdering af blodtransfusionsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

#### 3.4.7 Anden medicinering (co-administration)

Ansøger inkluderer co-administration af anden medicin/støttende behandling, som bruges til generel håndtering af PNH-relaterede symptomer hos patienter, der behandles med pegcetacoplan, eculizumab og ravulizumab. Lægemidlerne og frekvensen af forbruget associeret med dem er baseret på data fra PRINCE og fremgår af Tabel 18.

**Tabel 18. Andre medicineringsomkostninger i ansøgers model**

Lægemiddel	Dosis	Proportion af patienter
Ciclosporin	6 mg/kg dagligt	31,4 %
Ciprofloxacin	500 mg 2 gange dagligt i 7 dage	97,1 %
Duroferon	325 mg dagligt	14,3 %
Betolvex	0,5 mg dagligt	11,4 %



Lægemiddel	Dosis	Proportion af patienter
Benylan	10 ml 3 gange dagligt	17,1 %
Deferoxaminmesilat "Orifarm"	30 mg/kg dagligt	10,0 %

Ansøger har tillagt omkostningerne som en ensartet omkostning på tværs af alle tre lægemidler i analysen, hvorfor disse går ud med hinanden i den endelige sammenligning.

#### Medicinerådets vurdering af blodtransfusionsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der i dansk klinisk praksis ikke gøres brug af ciclosporin og deferoxaminmesilat (jernkelering) til 1. linjebehandlede PNH-patienter, hvorfor proportionen af patienter i Medicinerådets hovedanalyse sættes til 0 % for begge disse lægemidler. Da omkostningerne er ens på tværs af alle tre lægemidler i analysen, går omkostningerne ud med hinanden, og disse præsenteres derfor ikke yderligere.

### 3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, se Tabel 19.

**Tabel 19. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Komparator (ens effekt, forskel i omkostninger)	Eculizumab	Eculizumab (ravulizumab inkluderet vedr. omkostninger)	Afsnit 3
Diskonteringsrente	3 %	3,5 %	Afsnit 3.1
Transitionssandsynlighed for [redacted] for pegcetacoplan-behandlede	Fra [redacted]: 0 % Fra [redacted]: 0 % Fra [redacted]: 0 %	Fra [redacted]: 1 % Fra [redacted]: 2 % Fra [redacted]: 3 %	Afsnit 3.2.1.1
Rate pr. cyklus af MAVe for pegcetacoplan-behandlede	0 %	0,8 %	Afsnit 3.2.2
Nytteværdier	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]	Afsnit 3.3
Tidsforbrug til kontrolbesøg hos hæmatolog	60 min	20 min	Afsnit 3.3.5



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Omkostninger til pumpe for pegcetacoplan-behandlede	1 pumpe omkostninger over modellens tidshorisont	6 pumpe omkostninger over modellens tidshorisont	Afsnit 3.4.2
Blodprøver pr. cyklus	2	6	Afsnit 3.4.3
Kontrolbesøg ved hæmatolog pr. cyklus	13	2	Afsnit 3.4.3
Omkostninger til ciclosporin og jernkælering	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.7

## 3.6 Resultater

### 3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod eculizumab

I Medicinrådets hovedanalyse mellem pegcetacoplan og eculizumab estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,3 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. -815.000 DKK. Dermed viser Medicinrådets hovedanalyse, at pegcetacoplan er en dominerende behandling sammenlignet med eculizumab. Det vil sige, at pegcetacoplan forventes at være både et billigere og bedre behandlingsalternativ sammenlignet med eculizumab. Det er særligt omkostninger til administration af eculizumab på hospitalet hver anden uge, der har afgørende betydning for analysens resultat. Resultaterne er præsenteret i Tabel 20.

**Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse mod eculizumab, diskonterede tal**

	Pegcetacoplan	Eculizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	28.974	1.465.237	-1.436.263
Monitoreringsomkostninger	126.215	152.773	-26.557
Bivirkningsomkostninger	153.063	290.036	-136.973
Patientomkostninger	462.074	416.580	45.494
Andre omkostninger (vacciner, blodtransfusion, co-administration af lægemidler)	21.285	91.619	-70.334
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■
Totale leveår	18,8	18,8	0,0



	Pegcetacoplan	Eculizumab	Forskel
<b>Totale QALY</b>	<b>15,7</b>	<b>15,4</b>	<b>0,3</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>Beregnet med AIP:</b> Pegcetacoplan dominerer.  <b>Beregnet med SAIP:</b> Pegcetacoplan dominerer.  Pegcetacoplan er både et billigere og bedre alternativ til eculizumab.	

### 3.6.2 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse mod ravulizumab

I Medicinrådets hovedanalyse mellem pegcetacoplan og ravulizumab estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til at være 0,3 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed viser Medicinrådets hovedanalyse, at pegcetacoplan er en dominerende behandling sammenlignet med ravulizumab. Det vil sige, at pegcetacoplan forventes at være både et billigere og bedre behandlingsalternativ sammenlignet med ravulizumab. Det er særligt lægemiddelomkostningerne til ravulizumab, der har afgørende betydning for analysens resultat. Resultaterne er præsenteret i Tabel 21.

**Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse mod ravulizumab, diskonterede tal**

	Pegcetacoplan	Ravulizumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	28.974	409.203	-380.229
Monitoreringsomkostninger	126.215	152.773	-26.557
Bivirkningsomkostninger	153.063	209.675	-56.612
Patientomkostninger	462.074	177.274	284.800
Andre omkostninger (vacciner, blodtransfusion, co-administration af lægemidler)	21.285	91.619	-70.334
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	18,8	18,8	0,0
<b>Totale QALY</b>	<b>15,7</b>	<b>15,4</b>	<b>0,3</b>
<b>Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)</b>		<b>Beregnet med AIP:</b> Pegcetacoplan dominerer.	



Pegcetacoplan	Ravulizumab	Forskel
		<p><b>Beregnet med SAIP:</b> Pegcetacoplan dominerer.</p> <p>Pegcetacoplan er både et billigere og bedre alternativ til ravulizumab.</p>

### 3.6.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

#### Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet og underbygget en række relevante følsomhedsanalyser, som undersøger, hvordan analysens resultat påvirkes ved ændringer i parametrene. Medicinrådet vurderer, at det er relevant at præsentere en række følsomhedsanalyser i vurderingsrapporten:

- Brug af endepunktet [redacted] i stedet for [redacted].
- Grænseværdien for Hb stabilisering sænkes til 1 g/dL.
- OR for pegcetacoplan vs. eculizumab varieres med værdierne fra konfidensintervallet fra MAIC'en.
- 10 % af patienterne, der modtager pegcetacoplan, antages at opleve en dosisøgning, svarende til 1.080 mg hver tredje dag.
- Pegcetacoplan er bedre end eculizumab til at reducere raten af MAVE (0,1 %) eller dårligere end eculizumab (1,6 %).

Resultaterne af følsomhedsanalyserne ses i Tabel 22 og Tabel 23 for hhv. analyserne med eculizumab og ravulizumab som komparator.

**Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen mod eculizumab, DKK**

Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen				Pegcetacoplan er dominant
Valg af endepunkt i sundhedsøkonomisk analyse	Normalisering	[redacted]	[redacted]	Pegcetacoplan er dominant
Grænseværdi for Hb stabilisering	1 g/dL	[redacted]	[redacted]	Pegcetacoplan er dominant





Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (DKK) (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Odds ratio for pegcetacoplan vs. eculizumab ift. stabilisering	0,30 (øvre) 0,09 (nedre)	■ ■	■ ■	Pegcetacoplan er dominant uanset værdi
Odds ratio for pegcetacoplan vs. eculizumab ift. behov for blodtransfusion	3,00 (øvre) 10,80 (nedre)	■ ■	■ ■	Pegcetacoplan er dominant uanset værdi
Dosisøgning for pegcetacoplan-behandlede	1.080 mg hver tredje dag for 10 % af patienterne	■	■	Pegcetacoplan er dominant
Pegcetacoplans rate pr. cyklus, MAVÉ	0,1 % (lavere end eculizumabs rate) 1,6 % (højere end eculizumabs rate)	■ ■	■ ■	Pegcetacoplan er dominant uanset værdi

**Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen mod ravulizumab, DKK**

Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen				Pegcetacoplan er dominant
Valg af endepunkt i sundhedsøkonomisk analyse	Normalisering	■	■	Pegcetacoplan er dominant
Grænselværdi for Hb stabilisering	1 g/dL	■	■	Pegcetacoplan er dominant
Odds ratio for pegcetacoplan vs. eculizumab ift. stabilisering	0,30 (øvre) 0,09 (nedre)	■ ■	■ ■	Pegcetacoplan er dominant uanset værdi
Odds ratio for pegcetacoplan vs. eculizumab ift.	3,00 (øvre) 10,80 (nedre)	■ ■	■ ■	Pegcetacoplan er dominant uanset værdi



Parameter	Følsomheds-analyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
behov for blodtransfusion				
Dosisøgning for pegcetacoplan-behandlede	1.080 mg hver tredje dag for 10 % af patienterne	■	■	■
Pegcetacoplans rate pr. cyklus, MAVE	0,1 % (lavere end ecilizumabs rate) 1,6 % (højere end ecilizumabs rate)	■ ■	■ ■	Pegcetacoplan er dominant uanset værdi

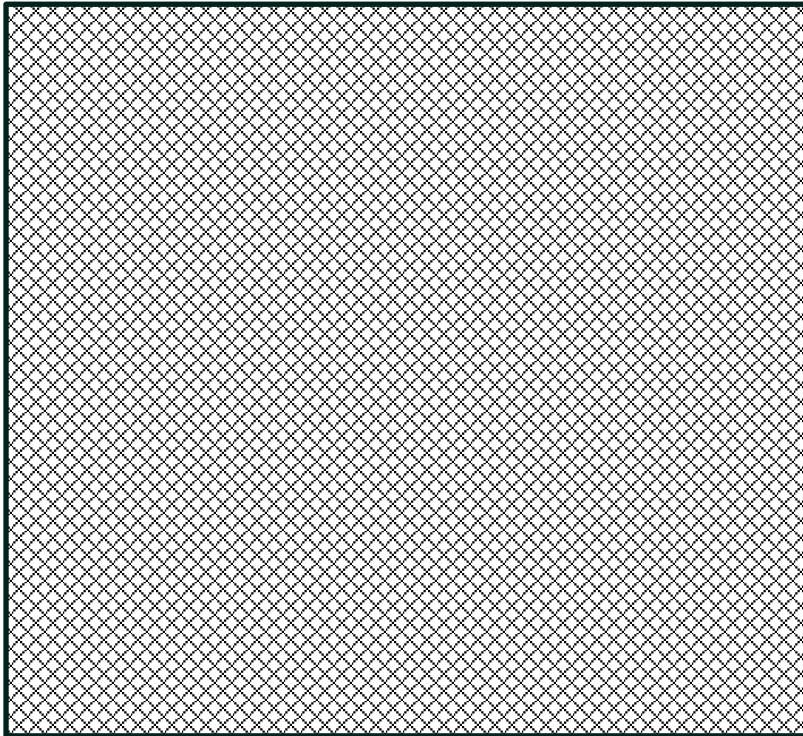
### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

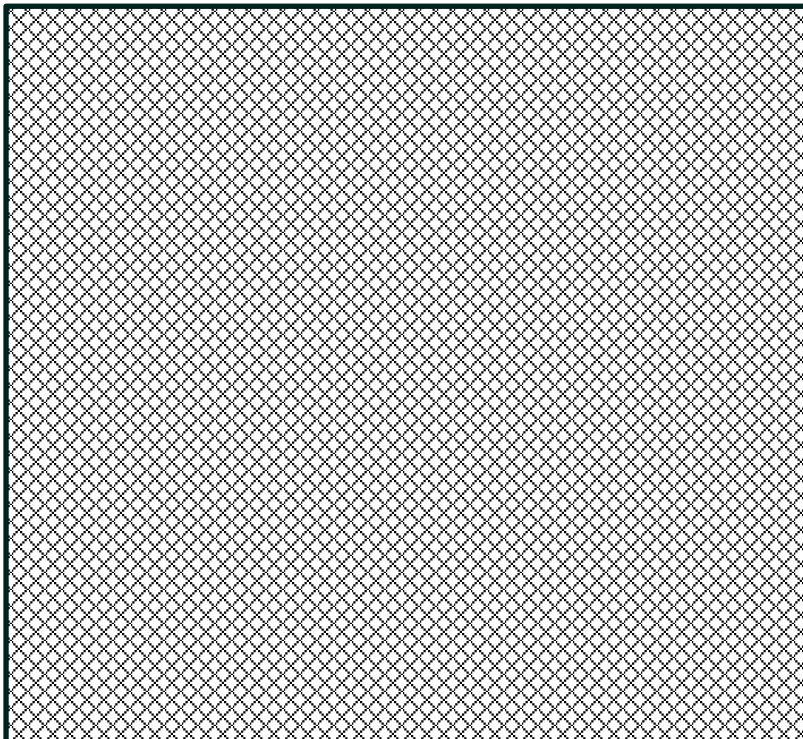
I ansøgers PSA inkluderes der bl.a. flere centrale parametre som fx transitionssandsynlighed imellem helbredsstadier, OR for ecilizumab (og derfor også ravulizumab), HRQoL og gennembrudshæmolyse. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag C (afsnit 9.2).

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 10 for sammenligningen med ecilizumab og Figur 11 for sammenligningen med ravulizumab. Figur 12 og Figur 13 præsenterer sandsynligheden for, at pegcetacoplan vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 10 og Figur 11.

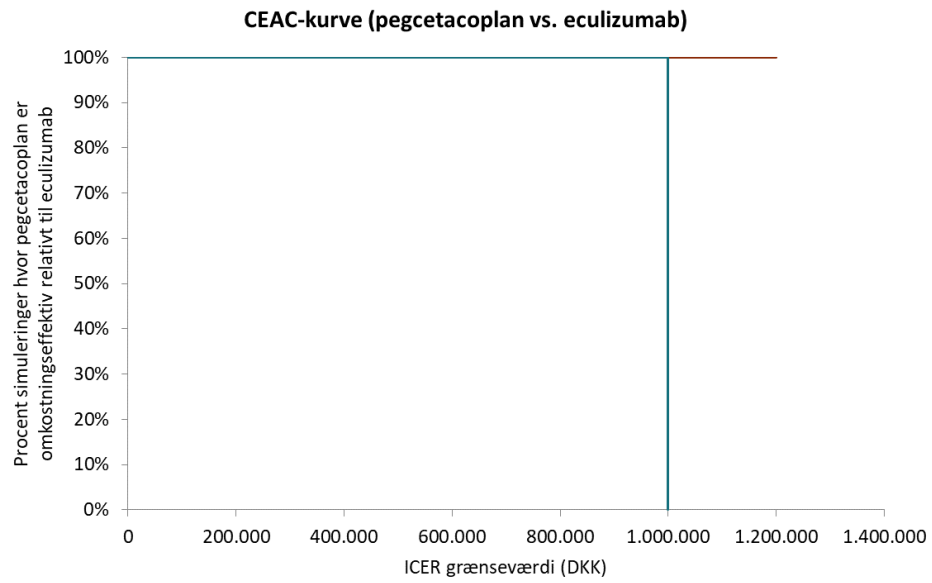
Figur 10 og Figur 11 afspejler, at pegcetacoplan for begge sammenligninger fordeler sig på den sydvestlige og sydøstlige kvadrant. Det betyder, at pegcetacoplan er omkostningsreducerende, relativt til ecilizumab og ravulizumab, men at behandling med pegcetacoplan samtidig kan føre til en reduktion eller gevinst i inkrementelle QALYs. Begge CEAC-kurver afspejler, at pegcetacoplan i 100 % af simuleringerne estimeres at være omkostningseffektiv, hvis referenceværdien er en betalingsvilje på 1 mio. DKK. Det er dog væsentligt at bemærke, at pegcetacoplan i en række tilfælde simuleres til at være billigere og mindre effektiv end hhv. ecilizumab og ravulizumab.



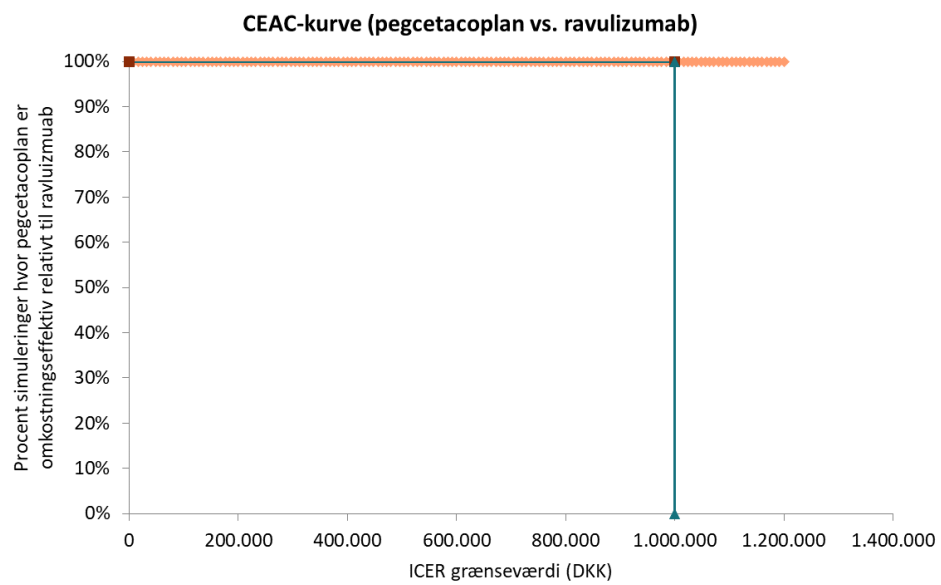
Figur 10. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabalistiske følsomhedsanalyse, hvor eculizumab er komparator



Figur 11. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabalistiske følsomhedsanalyse, hvor ravulizumab er komparator



**Figur 12. Cost-effectiveness acceptability curve for pegcetacoplan, hvor eculizumab er komparator**



**Figur 13. Cost-effectiveness acceptability curve for pegcetacoplan, hvor ravulizumab er komparator**



## 4. Budgetkonsekvenser

### 4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være [REDACTED] nye patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med pegcetacoplan. Ansøger antager, at pegcetacoplan i alle fem år efter en anbefaling vil have et [REDACTED].

#### Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet anvender ansøgers estimat vedrørende incidentte patienter som udgangspunkt for analysen. Medicinerådet vurderer i den sammenhæng, at det er meningsfuldt at præsentere et scenarie, i hvilket pegcetacoplan ved en anbefaling som standardbehandling opnår 100 % markedsandel. Det er vigtigt at bemærke, at det repræsenterer et øvre estimat for pegcetacoplans potentiale i en budgetkonsekvensanalyse, idet patienthensyn som fx ønske om intravenøs behandling kan være grundlag for, at enkelte patienter i praksis ikke tilbydes pegcetacoplan.

Medicinerådet præsenterer to budgetkonsekvensanalyser: én, hvor eculizumab antages at være standardbehandling, og én, hvor ravulizumab antages at være standardbehandling. Medicinerådets estimat af antal patienter pr. år, der modtager hhv. pegcetacoplan eller ravulizumab/eculizumab, kan ses i Tabel 24.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Pegcetacoplan	[REDACTED]	[REDACTED]	6	8	10
Eculizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke					
Pegcetacoplan	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Eculizumab	[REDACTED]	[REDACTED]	6	8	10

### 4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

#### 4.2.1 Eculizumab som komparator

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af pegcetacoplan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 25. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] DKK i år 5.



**Tabel 25. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, hvor eculizumab er komparator, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

#### 4.2.2 Ravulizumab som komparator

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af pegcetacoplan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret Tabel 26. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■ DKK i år 5.

**Tabel 26. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, hvor ravulizumab er komparator, mio. DKK, ikke-diskonterede tal**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## 5. Diskussion

Datagrundlaget for Medicinrådets vurdering af pegcetacoplan til naive PNH-patienter med aktiv hæmolyse baserer sig på de to ublindede randomiserede kontrollerede studier; PRINCE (pegcetacoplan vs. BSC) og Study301 (eculizumab vs. ravulizumab). Ansøger har foretaget en uforankret indirekte sammenligning (MAIC-analyse) mellem studierne, dvs. at pegcetacoplan sammenlignes med eculizumab.

Den justerede analyse viser, at patienter, der behandles med pegcetacoplan, opnår en bedre sygdomskontrol end patienter, der blev behandlet med eculizumab. Det ses af, at pegcetacoplan i højere grad end eculizumab reducerer behovet for blodtransfusioner, øger hæmoglobinniveaet og giver en højere andel, som opnår LDH-normalisering. Pegcetacoplan ser også ud til at forbedre livskvaliteten, men resultaterne er usikre som følge af studierne ublindede designs og sociokulturelle forskelle. Sikkerhedsprofilerne er overordnet sammenlignelige. Langtidsbivirkninger og risiko for BTH og MAVE kan ikke vurderes ud fra studierne datagrundlag.



Pegcetacoplan vil være et relevant alternativ til naive PNH-patienter. Medicinrådet vurderer, at man ud fra en klinisk synsvinkel ikke vil skifte nuværende og veletablerede patienter i C5-hæmmer til pegcetacoplan, medmindre der sker skred i sygdomskontrol, eller at patienten selv ønsker at skifte fra en IV-behandling til en subkutan behandling.



## 6. Referencer

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Prim.* 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%2Fhematolog.y.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. *N Engl J Med.* 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* [internet]. 2024 [citeret 21. juni 2024];112(3):412–23. Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ejh.14128>
6. Sørensen AL, Hansen DL, Frederiksen H, Sørensen AL, Hansen DL, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus* [internet]. 2023 [citeret 2. juli 2024];15(10). Tilgængelig fra: <https://www.cureus.com/articles/158628-early-mortality-in-paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria>
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. 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>
9. Korkama E-S, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A. The incidence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cell clones in the Nordic countries. *Hemasph 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>
10. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Pegcetacoplan. 2022;1–40. Tilgængelig fra: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx\\_139003\\_da.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf)
11. 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 Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:1343–51.
12. Hillmen P, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, et al.





- Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol.* 2013;162(1):62–73.
13. 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.
  14. 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.
  15. Heo YA. Pegcetacoplan: A Review in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Drugs* [internet]. 2022 [citeret 21. juni 2024];82(18):1727–35. Tilgængelig fra: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01809-w>
  16. Siu R, Wong M, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naive patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. 2023 [citeret 21. juni 2024]; Tilgængelig fra: [www.clinicaltrials.com](http://www.clinicaltrials.com).
  17. Study301. Supplementary Appendices - Study301.
  18. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Eculizumab. 2021;116–30.
  19. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. *Adv Ther.* 2023;40(4):1571–89.
  20. 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/>
  21. 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.
  22. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139–44.
  23. Daly RP, Jalbert JJ, Keith S, Symonds T, Shammo J. A novel patient-reported outcome instrument assessing the symptoms of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, the PNH-SQ. *J Patient-Reported Outcomes* [internet]. 2021;5(1). Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1186/s41687-021-00376-0>
  24. International S, No P, Sas AE. CHMP extension of indication variation assessment report Invented name : Soliris. 2017;31(August):1–109.
  25. Hagiwara Y, Shirowa T, Taira N, Kawahara T, Konomura K, Noto S, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and FACT-G onto EQ-5D-5L index for patients with cancer. *Health Qual Life Outcomes* [internet]. 2020;18(1):1–10. Tilgængelig fra: <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01611-w>



## 7. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi	
Forperson	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk hæmatologisk selskab og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegnings i gang</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
Kaspar René Nielsen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
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 pegcetacoplan.



## 8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. august 2024	Godkendt af Medicinrådet.

---



## 9. Bilag

### 9.1 Bilag A: Baselinekarakteristika før og efter vægtning

Characteristic	PRINCE study Pegcetacoplan (n = 34) [A]	ALXN1210-PNH-301 study		p value <sup>a</sup>	
		Ravulizumab (n = 125) [B]	Eculizumab (n = 121) [C]	[A] vs. [B]	[A] vs. [C]
Sex, n (%)					
Male	19 (55.9)	65 (52.0)	69 (57.0)	0.8350	1
Female	15 (44.1)	60 (48.0)	52 (43.0)	0.8350	1
Age at first infusion of study drug, mean ± SD, years	42.7 ± 12.5	44.8 ± 15.2	46.2 ± 16.2	0.4166	0.1833
Race, n (%)					
Asian	23 (67.6)	72 (57.6)	57 (47.1)	0.3887	0.0544
White	0 (0.0)	43 (34.4)	51 (42.1)	< 0.0001*	< 0.0001*
Black or African American	2 (5.9)	2 (1.6)	4 (3.1)	0.2006	0.613
American Indian or Alaska Native	8 (23.5)	1 (0.8)	1 (0.8)	< 0.0001*	< 0.0001*
Other <sup>b</sup>	1 (2.9)	4 (3.2)	4 (3.3)	1	1
Not reported/unknown	0 (0.0)	3 (2.4)	4 (3.3)	1	0.5767
Weight, mean ± SD, kg	65.3 ± 13.4	68.2 ± 15.6	69.2 ± 14.9	0.2731	0.1393
Height, mean ± SD, cm	164.6 ± 7.7	166.3 ± 9.0	166.2 ± 10.7	0.2717	0.3291
Time from PNH diagnosis to consent, mean ± SD/median (range), years <sup>c</sup>	5.8 ± 5.96	3.8 (0, 41)	3.9 (0, 34)	–	–
No PRBC unit transfusions received within 1 year before study entry, n (%)	5 (14.7)	23 (18.4)	21 (17.4)	0.8045	0.9111
LDH, mean ± SD, U/l <sup>d</sup>	2092.4 ± 902.3	1633.5 ± 778.8	1578.3 ± 16.2	0.0069*	0.0009*
Hemoglobin, mean ± SD, g/dl <sup>e</sup>	9.6 ± 1.4	9.4 ± NR	9.60 ± NR	0.3909	1
General health status EORTC QLQ-C30 score at baseline	64.5 ± 18.8	56.1 ± 20.3	57.5 ± 20.3	0.0241*	0.0614
Physical functioning EORTC QLQ-C30 score at baseline	81.6 ± 14.6	76.6 ± 17.1	76.4 ± 17.6	0.0903	0.0819
Fatigue symptoms EORTC QLQ-C30 score at baseline	36.3 ± 20.0	39.3 ± 22.7	37.3 ± 23.4	0.4473	0.7992

Figur 14. Baselinekarakteristika før vægtning [19]

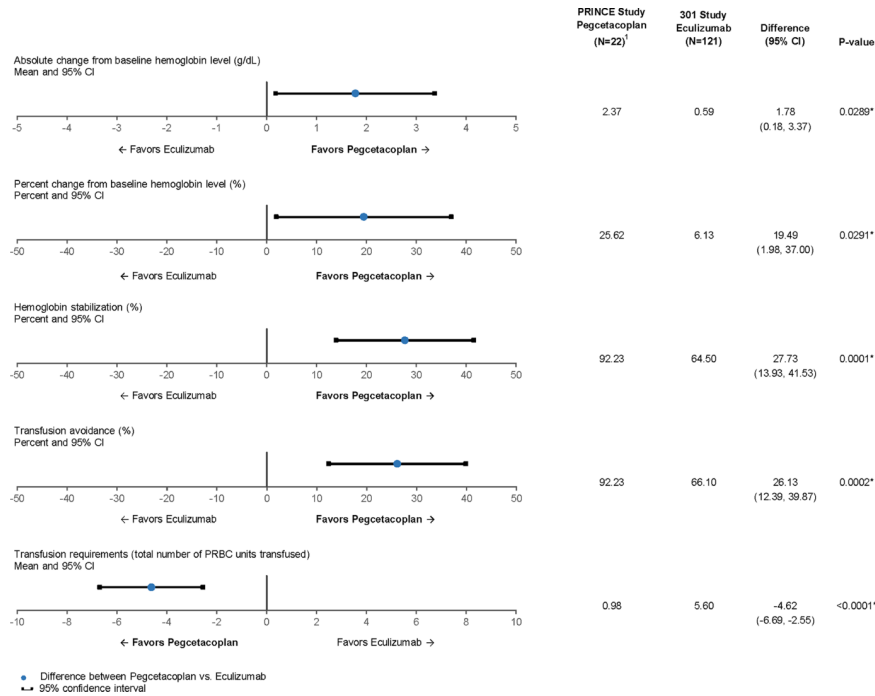
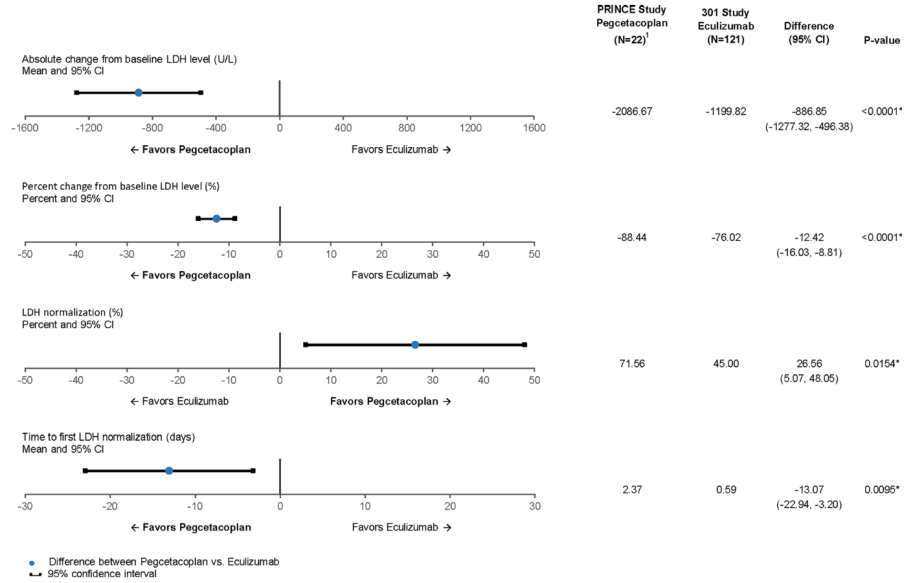


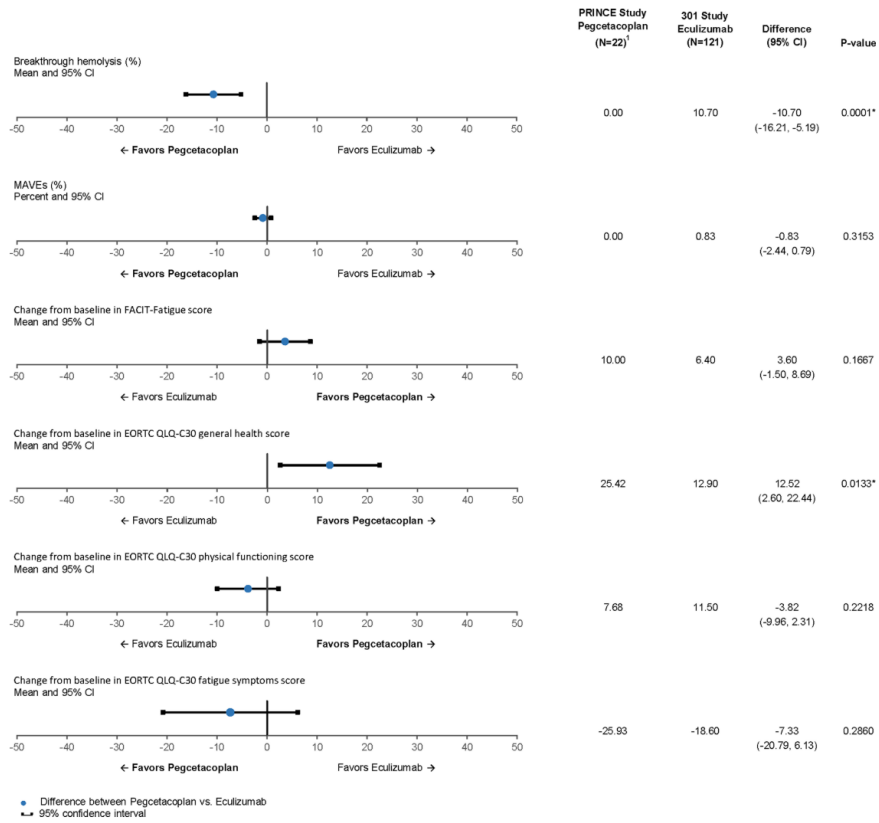
Analysis sample, <i>n</i> Effective sample size, <i>n</i> Characteristic	PRINCE study		ALXN1210-PNH-301 study		<i>p</i> value <sup>d,e</sup>	
	Pegcetacoplan <sup>b</sup>	Pegcetacoplan <sup>c</sup>	Ravulizumab	Eculizumab	[A] vs. [B]	[A] vs. [C]
	34 24 [A]	34 22 [A']	125 – [B]	121 – [C]		
Sex, %						
Male	52.0	57.0	52.0	57.0	0.8350	1
Female	48.0	43.0	48.0	43.0	~	~
Age at first infusion of study drug, mean ± SD, years	44.8 ± 13.4	46.2 ± 13.6	44.8 ± 15.2	46.2 ± 16.2	~	~
Race, %						
Asian	57.6	47.1	57.6	47.1	~	~
White	0.0	0.0	34.4	42.1	–	–
Black or African American	7.6	10.7	1.6	3.1	0.3057	0.3398
American Indian or Alaska Native	30.4	36.7	0.8	0.8	0.0026*	0.0008*
Other <sup>f</sup>	4.4	5.4	3.2	3.3	0.7995	0.7039
Not reported/unknown	0.0	0.0	2.4	3.3	–	–
Weight, mean ± SD, kg	66.8 ± 14.3	66.9 ± 14.5	68.2 ± 15.6	69.2 ± 14.9	0.6304	0.414
Height, mean ± SD, cm	165.0 ± 6.8	165.5 ± 6.6	166.3 ± 9.0	166.2 ± 10.7	0.3618	0.6483
Time from PNH diagnosis to consent, mean ± SD/median (range), years <sup>g</sup>	6.6 ± 5.95	6.2 ± 5.8	3.8 (0, 41)	3.9 (0, 34)	–	–
No packed PRBC unit transfusions received within 1 year before study entry, %	13.8	12.1	18.4	17.4	0.5692	0.4553
LDH, mean ± SD, U/l <sup>h</sup>	2220.3 ± 883.7	2291.04 ± 967.38	1633.5 ± 778.8	1578.3 ± 16.2	0.0004*	< 0.0001*
Hemoglobin, mean ± SD, g/dl <sup>i</sup>	9.7 ± 1.4	9.6 ± 1.4	9.4 ± NR	9.6 ± NR	0.2674	0.9598
General health status EORTC QLQ-C30 score at baseline	56.1 ± 18.0	57.5 ± 18.2	56.1 ± 20.3	57.5 ± 20.3	~	~
Physical functioning EORTC QLQ-C30 score at baseline	80.0 ± 14.7	80.6 ± 15.0	76.6 ± 17.1	76.4 ± 17.6	0.2438	0.1694
Fatigue symptoms EORTC QLQ-C30 score at baseline	42.1 ± 20.6	42.4 ± 21.7	39.3 ± 22.7	37.3 ± 23.4	0.4953	0.2351

**Figur 15. Baselinekarakteristika efter vægtning [19]**



## 9.2 Bilag B: Grafisk fremstilling af resultater vedr. pegcetacoplan vs. eculizumab fra MAIC-analysen







### 9.3 Bilag C: Parametre og sandsynlighedsfordelinger anvendt i den probabilistiske følsomhedsanalyse

Variable	Value	Measurement of Uncertainty (Distribution)
<b>Patient characteristics</b>		
BSA Linear regression constant	0.387	Beta (probability/proportion [0,1])
BSA Linear regression age	0.085	Beta (probability/proportion [0,1])
Utility Age Regression Constant Value	0.950	Beta (probability/proportion [0,1])
Utility Age Regression Male Value	0.021	Beta (probability/proportion [0,1])
Utility Age Regression Age value	$-2.5 \cdot 10^{-5}$	Beta (probability/proportion [0,1])
Utility Age Regression Age <sup>2</sup> Value	$-3.3 \cdot 10^{-6}$	Beta (probability/proportion [0,1])
<b>Survival analysis (within-trial comparison)</b>		
PFS – Cumulative probability of progression	16%	Beta (probability/proportion [0,1])
PFS – Distribution	Weibull	Cholesky
PFS – Distribution	Generalised Gamma	Cholesky
PFS – Distribution	Exponential	Cholesky
PFS – Distribution	Loglogistic	Cholesky
PFS – Distribution	Lognormal	Cholesky
PFS – Distribution	Gompertz	Cholesky
PFS – Distribution	Gamma	Cholesky
<b>Treatment discontinuation for Koselugo®</b>		
TTD	Weibull	Cholesky
TTD	Generalised Gamma	Cholesky
TTD	Exponential	Cholesky
TTD	Loglogistic	Cholesky
TTD	Lognormal	Cholesky





Variable	Value	Measurement of Uncertainty (Distribution)
TTD	Gompertz	Cholesky
TTD	Gamma	Cholesky
Treatment duration cap (years)	8.0	Gamma (Positively skewed >0)
<b>Dose interruption weighting</b>		
Koselugo®	92.27%	Beta (probability/proportion [0,1])
<b>HSUV and related values</b>		
Progression-free (Koselugo®)	0.510	Beta (probability/proportion [0,1])
Progressed disease (BSC)	0.740	Beta (probability/proportion [0,1])
Years to achieve treated HRQoL	1	Gamma (Positively skewed >0)
Years to revert to untreated HRQoL	5	Gamma (Positively skewed >0)
Number of caregivers	1.72	Gamma (Positively skewed >0)
Parents age at birth (proportional change)	32.5	Gamma (Positively skewed >0)
Mean age of parents	45	Gamma (Positively skewed >0)
Caregiver's mean utility	0.720	Beta (probability/proportion [0,1])
Parents age at birth (absolute shortfall)	32.5	Gamma (Positively skewed >0)
Absolute reduction in HRQoL for caregiver	0.046	Beta (probability/proportion [0,1])

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)