

# Protokol for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til paroksyntisk natlig hæmoglobinuri (PNH)

# Prio



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Medicinrådet består af tre enheder, som i forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledninger har følgende opgaver:

- *Rådet* indstiller udarbejdelse af og godkender behandlingsvejledninger.
- *Sekretariatet* er overordnet metodeansvarlig og betjener de forskellige fagudvalg og Rådet.
- *Fagudvalgene* består blandt andet af læger, farmakologer og patienter, som bidrager til vurderingen af sygdomsområdet.
- 

## Om behandlingsvejledninger

Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde. Det vil almindeligvis inkludere en vurdering af:

- hvilke lægemidler der kan anses for at være ligestillede, dvs. lige gode til den relevante patientgruppe
- hvilke patienter der kan behandles med lægemidlerne
- hvilke kriterier der er for opstart af behandling
- hvilke kriterier der er for skift af behandling, herunder skift af lægemiddel hos patienter, der allerede er i behandling
- hvilke kriterier der er for stop af behandling.

Behandlingsvejledningerne danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner. Behandlingsvejledningerne angiver kliniske rækkefølger af de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: Protokol, evidensgennemgang, opsummering, omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets protokol* (dette dokument) beskrives formål med behandlingsvejledningen herunder relevante metoder til besvarelse af de kliniske spørgsmål. Udover de kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på [Medicinrådets hjemmeside](#).



## Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 6. september 2024

**Dokumentnummer** 201656

**Versionsnummer** 1.0

© Medicinrådet, 2024  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 9. september 2024



# Indholdsfortegnelse

<b>Begreber og forkortelser .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Baggrund .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Introduktion .....</b>	<b>5</b>
2.1 Paroksystematisk natlig hæmoglobinuri .....	5
2.2 Behandling af paroksystematisk natlig hæmoglobinuri .....	6
2.3 Lægemidlerne .....	7
<b>3. Medicinrådets kliniske spørgsmål .....</b>	<b>9</b>
3.1 Kliniske spørgsmål .....	9
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1 .....	9
3.2 Valg af effektmål .....	9
3.2.1 Kritiske effektmål .....	11
3.2.2 Vigtige effektmål .....	11
3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler .....	13
3.3.1 Administrationsform og frekvens .....	14
<b>4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen .....</b>	<b>14</b>
4.1 Monitorering af effekt og bivirkninger .....	14
4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering .....	14
4.3 Andenlinjebehandling .....	14
<b>5. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur .....</b>	<b>15</b>
6.1 Strategi for litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier .....	15
6.2 Søgning efter kliniske retningslinjer .....	16
6.3 Virksomhedsbidrag .....	16
6.4 Udvalgelse af litteratur .....	16
<b>7. Kvalitetsvurdering .....</b>	<b>17</b>
<b>8. Databehandling og analyse .....</b>	<b>17</b>
<b>9. Forventet opdatering af behandlingsvejledningen .....</b>	<b>18</b>
<b>10. Referencer .....</b>	<b>19</b>
<b>11. S sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>21</b>
<b>12. Versionslog .....</b>	<b>22</b>



# Begreber og forkortelser

<b>EMA:</b>	<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-F:</b>	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
<b>Hb:</b>	Hæmoglobin
<b>LDH:</b>	Laktatdehydrogenase
<b>i.v.:</b>	Intravenøs infusion
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>OS:</b>	<i>Overall survival</i> (samlet overlevelse)
<b>PNH:</b>	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SAE:</b>	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>severe adverse event</i> )
<b>s.c.</b>	Subkutan injektion



# 1. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi, fordi Medicinrådet den 31. august 2022 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til paroksyttisk natlig hæmoglobinuri. Arbejdet har været pauseret for at afvente nye lægemidler på området og blev genoptaget i marts 2024.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er, at:

- lægemidlerne inden for terapiområdet er ekstremt dyre og udgør en væsentlig udgiftspost for regionerne på trods af patientgruppens begrænsede størrelse
- sygdomsområdet omfatter nye lægemidler, og der er potentiale for ligestilling af lægemidlerne og dermed mulighed for besparelse i lægemiddeludgifter.

## 2. Introduktion

### 2.1 Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden blodsygdom, som skyldes en erhvervet mutation i de bloddannende stamceller [1]. 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 [2].

Nedbrydning af blodceller (hæmolyse) kan ske både i blodbanen (intravaskulær hæmolyse) og uden for blodbanen i milt og lever (ekstravaskulær hæmolyse). Hæmolyse medfører blodmangel (anæmi), blod i urinen (hæmoglobinuri), træthed (fatigue) og komplikationer relateret til forekomsten af frit hæmoglobin i blodet, hvilket inkluderer blodpropper (tromboser), mavesmerter, påvirkning af nyrefunktionen, synkebesvær, impotens og pulmonal hypertension. Der er desuden risiko for knoglemarvssvigt [1–4]. Patienternes livskvalitet kan variere alt efter behandling og sværhedsgrad af sygdommen. Graden af anæmi er ikke altid proportional med patientens symptomer [3].

PNH kan opdeles i tre typer afhængigt af den kliniske manifestation [4]:

1. Klassisk PNH, som er karakteriseret ved:
  - a. Intravaskulær hæmolyse (forhøjet koncentration af umodne blodceller (retikulocytter), laktatdehydrogenase (LDH) og bilirubin samt lav koncentration af haptoglobin)
  - b. Ingen tegn på knoglemarvssvigt.



2. PNH som led i anden knoglemarvssygdom (aplastisk anæmi eller myelodysplastisk syndrom), som er karakteriseret ved:
  - a. Patienter med en anden knoglemarvssygdom
  - b. PNH-klonstørrelse typisk < 50 %.
3. Subklinisk PNH som led i anden knoglemarvssygdom (aplastisk anæmi), som er karakteriseret ved:
  - a. Patienterne har ingen tegn på hæmolyse og diagnosticeres typisk med subklinisk PNH i forbindelse med anden knoglemarvssygdom som fx aplastisk anæmi
  - b. Små klonstørrelser, typisk < 1 %.

I behandlingsvejledningen for PNH vil der ikke blive skelnet mellem disse tre typer, da det ikke er afgørende for, om man kan modtage behandling eller ej.

Komplementhæmmere er dog primært relevant for patienter med klassisk PNH.

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

Patienter med PNH følges på få specialiserede hæmatologiske centre i Danmark (Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet).

Sygdommen kan forekomme i alle aldre, men for de flestes vedkommende starter den i voksenalderen [6]. Et nyt retrospektivt dansk studie, der inkluderede registerdata fra 2005-2021, fandt en prævalens på 62 patienter i 2021, heraf var 20 behandlet med komplementhæmmere. Kønsfordelingen var ligelig, og den mediane alder ved diagnostetidspunktet var 48,6 år. Man observerede en stigende prævalens igennem den observerede tidsperiode og en gennemsnitlig årlig incidens på 2,8 patienter i perioden 2011-2020 [7]. 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 [8]. Den præcise forekomst af de tre typer af PNH er usikker, da subkliniske tilfælde ikke er systematisk registreret med en diagnosekode.

## 2.2 Behandling af paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Behandling af PNH er individuel og bestemmes ud fra patientens sygdomshistorie, sygdomsbyrde og symptomer [4].

Den generelle behandling består af folinsyretilskud og jernbehandling (ved jernmangel eller profylaktisk) [4]. Ved hæmolyseanfald udløst eller forværret af inflammation kan



kortvarig prednisolonbehandling være relevant i udvalgte tilfælde [9]. Blodtransfusioner anvendes efter behov. Antikoagulansbehandling er indiceret hos patienter, som vurderes at være i risiko for tromboser, eller som tidligere har haft tromboser. Antikoagulansbehandling kan hos nogle patienter stoppes efter en individuel vurdering, hvis patienten behandles med komplementhæmmere [4].

Knoglemarvstransplantation er den eneste mulige kurative behandling, men er dog sjældent en reel mulighed på grund af øget risiko for morbiditet og mortalitet ved proceduren. Knoglemarvstransplantation tilbydes primært yngre patienter med stor sygdomsbyrde og med livstruende trombose tilfælde, som ikke kan behandles tilstrækkeligt med komplementhæmmere [4].

### **Komplementhæmmere**

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 og til patienter med trombose tendens og påvirkede organsystemer. Der findes på nuværende tidspunkt tre komplementhæmmere på markedet – eculizumab, ravulizumab og pegcetacoplan – som kan opdeles i to grupper på baggrund af, hvor i komplementkaskaden de hæmmer komplementproteinerne. Eculizumab og ravulizumab er såkaldte C5-hæmmere, mens pegcetacoplan er en såkaldt C3-hæmmer. Pegcetacoplan spiller altså en rolle i et tidligere trin i komplementkaskaden end C5-hæmmerne. Det betyder, at pegcetacoplan både kan hæmme intra- og ekstravaskulær hæmolyse, mens eculizumab og ravulizumab ved deres hæmning af C5, kun hæmmer den intravaskulære hæmolyse [10].

Behandling med komplementhæmmere er i princippet livslang, medmindre andet er indiceret.

### **Andenlinjebehandling**

For nuværende anvendes pegcetacoplan i anden linje ved manglende effekt af behandling med C5-hæmmer. Kun få patienter (< 5) er opstartet i andenlinjebehandling med pegcetacoplan.

## **2.3 Lægemidlerne**

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 2-1. Behandlingsvejledningen omfatter de to C5-hæmmere, eculizumab og ravulizumab, og C3-hæmmeren pegcetacoplan. Eculizumab og ravulizumab har begge indikation til førstelinjebehandling af PNH-patienter, mens pegcetacoplan har indikation til første- og andenlinjebehandling af PNH-patienter. Vurdering af pegcetacoplan til førstelinjebehandling pågår, og på den baggrund er pegcetacoplan inkluderet i denne protokol til førstelinjebehandling af PNH.





**Tabel 2-1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen**

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA- indikation	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L04AA25	Ecilizumab* (Soliris)	Voksne og børn med PNH	<p><b>Voksne ≥ 18 år:</b></p> <p><i>Startdosis:</i> 600 mg i.v. 1 gang ugentligt i 4 uger</p> <p><i>Vedligeholdelsesdosis:</i> 900 mg i.v. hver 14. dag +/- 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>	C5-hæmmer
L04AA43	Ravulizumab (Ultomiris)	Voksne og børn med PNH	<p><b>Patienter med legemsvægt ≥ 40 kg:</b></p> <p><i>Startdosis eller ved skifte fra ecilizumab</i> (2 uger efter sidste dosis af ecilizumab) hver 8. uge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2.400 mg i.v. for ≥ 40 til &lt; 60 kg</li> <li>- 2.700 mg i.v. for ≥ 60 til &lt; 100 kg</li> <li>- 3.000 mg i.v. for ≥ 100 kg</li> </ul> <p><i>Vedligeholdelsesdosis:</i> Hver 8. uge, startende 2 uger efter startdosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3.000 mg i.v. for ≥ 40 til &lt; 60 kg</li> <li>- 3.300 mg i.v. for ≥ 60 til &lt; 100 kg</li> <li>- 3.600 mg i.v. for ≥ 100 kg</li> </ul>	C5-hæmmer
L04AA54	Pegcetacoplan (Aspaveli)	Voksne patienter ≥ 18 år med PNH	<p><i>Startdosis:</i> 1.080 mg s.c. to gange/uge på 1. og 4. dag + nuværende dosis af enten ecilizumab eller ravulizumab i 4 uger</p> <p><i>Vedligeholdelsesdosis:</i> 1.080 mg s.c. to gange/uge på 1. og 4. dag (pegcetacoplan alene). Responderer patienten ikke tilstrækkeligt, kan dosis eskaleres til 1.080 mg hver 3. dag***</p>	C3-hæmmer

Forkortelser: i.v.: intravenøs infusion, PNH: paroxysmisk natlig hæmoglobinuri, s.c.: subkutan injektion.

\*Gravide patienter med PNH kan alene behandles med ecilizumab.

\*\*Afspejler dansk klinisk praksis, men er ikke i overensstemmelse med produktresuméet. I de kliniske retningslinjer foreslås nedsættelse af infusionsintervallet til 13 eller 12 dage, eller at dosis øges til 1.200 mg hver 14. dag [4].

\*\*\*I tilfælde af dosiseskalering skal LDH monitoreres to gange/uge i min. 4 uger.



C5-hæmmerne må anvendes til både børn og voksne, mens pegcetacoplan først må anvendes, når patienten er  $\geq 18$  år. I behandlingsvejledningen inkluderes kun voksne patienter  $\geq 18$  år med PNH. Eculizumab må som den eneste komplementhæmmer anvendes til gravide. Derudover anvendes eculizumab i dansk klinisk praksis også som engangsdosis ved gennembrudshæmolyse på grund af den korte halveringstid. Medmindre andet fremgår, er oplysningerne i Tabel 2-1 baseret på produktresuméerne fra EMA for de tre lægemidler [10–13].

## 3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), de lægemidler, Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer), og effektmålene.

### 3.1 Kliniske spørgsmål

#### 3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

*Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af paroksyttisk natlig hæmoglobinuri?*

##### **Population**

Patienter  $\geq 18$  år med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri.

##### **Interventioner**

Eculizumab

Ravulizumab

Pegcetacoplan.

##### **Komparator**

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

##### **Effektmål**

Se afsnit 3.2.

### 3.2 Valg af effektmål

Medicinrådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bliver bedst belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3-1.



**Tabel 3-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	-	-
Transfusionsuafhængighed	Vigtigt	Andel, der er transfusionsuafhængige over en periode på 6 mdr. eller længst mulig periode	20 procentpoint
Træthed	Vigtigt	Ændring fra baseline i total score på <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Subscale</i> (FACIT-F)	5 point
Hæmoglobinstabilisering	Vigtigt	Andel, der undgår et fald på $\geq 2$ g/dl i hæmoglobinniveauet fra baseline i fravær af blodtransfusion	20 procentpoint
LDH-normalisering	Vigtigt	Andel, der opnår et LDH-niveau på $\leq 250$ U/L	20 procentpoint
Uønskede hændelser	Vigtigt	Andel patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse	10 procentpoint
		Andel patienter, der oplever mindst én grad 3-4 uønsket hændelse	10 procentpoint
		Andel patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse	5 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af uønskede hændelser	-
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Ændring i livskvalitet fra baseline målt ved valideret generisk måleredskab, <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30</i> (EORTC QLQ-C30)	10 point

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.



I behandlingsvejledningen adresserer Medicinrådet hvert effektmål, men det er først i den samlede vurdering på tværs af effektmål og andre forhold, at der tages stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) benyttes, når interventioner sammenlignes direkte eller indirekte. MKRF er defineret som den mindste *absolutte* forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet.

Ved sammenligning af interventioner adresseres først den *relative* forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål. Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel mellem to interventioner, anvendes de beregnede *absolutte* forskelle til at vurdere, om forskellen mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punktestimatet, overstiger MKRF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punktestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles.

### 3.2.1 Kritiske effektmål

#### Samlet overlevelse

Det er i udgangspunktet altid relevant at belyse, om lægemidler forlænger patienternes overlevelse, og samlet overlevelse (*overall survival – OS*) anses altid for at være et *kritisk* effektmål. En tidligere hyppig dødsårsag blandt PNH-patienter var tromboser og følger heraf [14], men siden introduktionen af komplementhæmmere er dødeligheden reduceret, så sygdommen for langt de fleste patienters vedkommende i dag ikke er forbundet med markant forkortet levetid [7]. Medicinrådet forventer ikke, at de inkluderede kliniske studier vil bidrage med data om effektmålet. Data vedrørende OS vil dog blive inkluderet, analyseret og rapporteret i et format, der svarer til datakvaliteten, men da der ikke forventes data, fastsættes ingen MKRF.

### 3.2.2 Vigtige effektmål

#### Transfusionsuafhængighed

Transfusionsuafhængighed er et direkte relevant effektmål for patienten, da det er forbundet med afbrydelser i patientens hverdag og dermed også indirekte er med til at påvirke patientens livskvalitet. Derudover fortæller effektmålet også noget om, hvordan de biokemiske parametre såsom hæmoglobinniveau forholder sig (tegn på anæmi). Fagudvalget vurderer, at effektmålet er *vigtigt*.

Medicinrådet er interesseret i at se på forskellen i andelen, som opnår transfusionsuafhængighed hen over en periode på 6 mdr. (eller længst mulig periode), og vælger at anvende den samme definition for transfusionsuafhængighed, som blev anvendt i Study 301, Study 302, PEGASUS og PRINCE [15–18].



Baseret på non-inferioritetsgrænsen i Study 301 og Study 302 fastsætter Medicinrådet den mindste klinisk relevante forskel til 20 procentpoint. Det vil sige, at hvis forskellen i andelen er under 20 procentpoint, så er der ikke en klinisk relevant forskel mellem intervention og komparator.

### **Ændring i træthed**

Ændring i træthed (engelsk; *fatigue*) er et direkte patientrelevant effektmål og er forbundet med patienternes livskvalitet. Med træthed menes der fuldstændig udmattelse, som ikke umiddelbart forsvinder efter hvile. Denne træthed er ofte et udtalt problem hos patienter med utilstrækkeligt behandlet PNH og er med til at præge patienternes hverdag negativt, hvorfor effektmålet vurderes som *vigtigt*.

Effektmålet afdækkes ved hjælp af spørgeskemaet FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*), som ofte anvendes i studier vedr. PNH. FACIT-F indeholder 13 spørgsmål, som afdækker graden af fatigue hos patienten. Hvert spørgsmål kan besvares på en 5-punkts Likert-lignende skala rangerende fra *slet ikke* til *meget*. Baseret på svaret kan hvert spørgsmål give en score på mellem 0 og 4. Patienterne kan samlet score mellem 0 og 52 point, hvor høj score angiver, at patienten i mindre grad er påvirket af fatigue. Spørgsmålene vedrører patientens tilstand i den forgangne uge. I litteraturen varierer den mindste klinisk relevante forskel fra 3 til 5 point [19]. Her vælges en forskel på 5 point.

### **Hæmoglobinstabilisering**

Hæmoglobinniveau er et objektivi effektmål, og fagudvalget vurderer, at det er et *vigtigt* effektmål. Effektmålet er relevant, fordi det fortæller, om patienterne vedbliver at være anæmiske. Derudover er det også indirekte relateret til patienternes livskvalitet, da det fortæller noget om graden af anæmi, som er den primære årsag til fx træthed og hovedpine.

Blodtransfusioner vil påvirke patientens hæmoglobinniveau i en positiv retning. Derfor vil fagudvalget se på hæmoglobinniveauet i fravær af blodtransfusion.

Hæmoglobinniveauet afdækkes ved at opgøre andelen, der undgår et fald på  $\geq 2$  g/dl i hæmoglobinniveauet fra baseline i fravær af blodtransfusion. Dette svarer til den mest konservative definition af hæmoglobinstabilisering anvendt i Study 301 [15].

Baseret på non-inferioritetsgrænsen i Study 301 [15] fastsættes den mindste klinisk relevante forskel til 20 procentpoint.

### **LDH-normalisering**

Laktatdehydrogenase (LDH) i plasma anvendes som en biomarkør for, om patienten har intravaskulær hæmolyse, og er et *vigtigt* effektmål.

På baggrund af definitionen af LDH-normalisering på  $\leq 226$  U/L i PRINCE-studiet [18] og  $\leq 246$  U/L i Study 301 [15] fastsættes niveauet for LDH-normalisering til  $< 250$  U/L.

Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 20 procentpoint.



### Uønskede hændelser

Uønskede hændelser ved behandlingerne har betydning for patientens livskvalitet. Effektmålet anses som *vigtigt*. Som kvantitativt mål for uønskede hændelser anvendes andelen af patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse (*serious adverse event* (SAE)). Fagudvalget betragter en forskel på 5 procentpoint som klinisk relevant. Desuden ses på andelen af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse og mindst én grad 3-4 uønsket hændelse, med en mindste klinisk relevante forskel på 10 procentpoint.

Da PNH er en kronisk sygdom og behandling med komplementhæmmere i princippet er livslang, vil fagudvalget også beskrive data vedrørende bivirkningsprofilerne for de inkluderede lægemidler med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af uønskede hændelser. Til dette vil opfølgingsstudier vedr. komplementhæmmerne og EMAs rapporter blive anvendt.

### Helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet er et patientrelevant effektmål, som ud over at give indblik i sygdomsbyrden kan give information om, i hvilket omfang bivirkningerne ved et givent lægemiddel er til gene for patienten. Effektmålet anses som *vigtigt*. Der findes en række generiske spørgeskemaer til at måle helbredsrelateret livskvalitet, fx *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30* (EORTC-QLQ-C30), der er udviklet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt livskvalitet og en række specifikke symptomer, der ofte er associeret med kræft og/eller kræftbehandling. Derudover angiver patienterne deres selvopfattede helbredstilstand og livskvalitet (*global health status*) på en skala fra 1 til 7. På baggrund af besvarelserne beregnes en samlet score for livskvalitet på en skala fra 0 til 100, hvor 0 er lig 'meget dårlig', og 100 er lig 'særdeles god'. Det vurderes, at EORTC-QLQ-C30 dækker funktioner og symptomer, som er relevante for patienter med PNH. I vurderingen af livskvalitet tages der udgangspunkt i ændringen af resultaterne fra baseline for EORTC-QLQ-C30 *global health status*, og opgørelsen baseres på data med den længst mulige opfølgningstid på tværs af de inkluderede studier.

Den mindste klinisk relevante forskel vedr. EORTC-QLQ-C30 *global health status* er undersøgt blandt 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 [20]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 point mellem lægemidlerne, målt på det generiske redskab EORTC QLQ-C30, er klinisk relevant.

## 3.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som Medicinrådet vurderer har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i den kliniske ligestilling mellem lægemidlerne.



### 3.3.1 Administrationsform og frekvens

De primære forskelle mellem komplementhæmmerne er administrationsform (i.v. eller s.c.) og administrationsfrekvens. Medicinrådet vil i fastsættelsen af efterlevelseshøjden i lægemiddelrekommandationen (andelen af patienter, som skal tilbydes det billigste af de ligestillede lægemidler som førstevalg) tage højde for disse faktorer.

## 4. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

### 4.1 Monitorering af effekt og bivirkninger

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet, men baserer det på fagudvalgets kliniske erfaring med PNH-patienter.

### 4.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinrådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift, dosisjustering og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinrådet vil inddrage information fra relevant litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet. PNH er en sjælden sygdom med begrænsede behandlingsmuligheder. En litteratursøgning forventes derfor ikke at kunne frembringe væsentlige informationer ud over dem, som allerede er kendt fra lægemidlernes kliniske studier. Disse studier samt fagudvalgets kliniske ekspertise og Medicinrådets overvejelser vedr. økonomiske forhold vil ligge til grund for anbefalinger om opstart, skift og seponering af behandling.

### 4.3 Andenlinjebehandling

Valget af andenlinjebehandling til PNH påvirkes i vid udstrækning af, hvilken behandling patienten har modtaget i første linje. Standardbehandling i anden linje er derfor delvist betinget af, hvilke lægemidler der anbefales som 1. valg til førstelinjebehandling i en eventuel kommende lægemiddelrekommandation. Lægemidler til andenlinjebehandling af PNH vil derfor ikke blive vurderet i denne behandlingsvejledning i form af et selvstændigt klinisk spørgsmål. Fagudvalget vil i stedet i behandlingsvejledningen beskrive, hvilke kliniske overvejelser der bør foretages med henblik på valg af behandling i anden linje.



## 5. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i evidensgennemgangen. Den relevante sammenligningsperiode fastsættes i forbindelse med evidensgennemgangen.

På baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag udarbejder Medicinrådets sekretariat sammen med fagudvalget eventuelt en omkostningsanalyse. I omkostningsanalysen estimeres forskellene i de behandlingsrelaterede omkostninger for de ligestillede lægemidler, fx i relation til monitorering, brug af utensilier, personalets og patientens tidsforbrug.

I behandlingsvejledningen for PNH vil der indgå lægemidler, som både har været i brug i dansk klinisk praksis, før Medicinrådet blev oprettet (ravulizumab og eculizumab), og lægemidler, der er vurderet af Medicinrådet (pegcetacoplan). Derfor vil Medicinrådet tage stilling til forholdet mellem effekt og omkostninger for det enkelte lægemiddel, når der udarbejdes en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et lægemiddel, som er indplaceret i behandlingsvejledningen, ikke skal anbefales i lægemiddelrekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.

## 6. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*, som kan findes på [Medicinrådets hjemmeside](#). Det er de(t) kliniske spørgsmål i denne protokol og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICOs), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

### 6.1 Strategi for litteratursøgning efter systematiske oversigtsartikler og primærstudier

Fagudvalget er velinformeret om, hvilke studier der allerede foreligger, og kender disse. Omfanget af primærlitteratur er begrænset, og nogle af de interventioner, der indgår, er så nye, at de ikke forventes at indgå i en eksisterende oversigtsartikel eller metaanalyse. Medicinrådet foretager dog en systematisk litteratursøgning efter randomiserede kliniske studier på området for at undersøge, om der foreligger opdaterede resultater, fx vedrørende langtidsbivirkninger fra allerede kendte studier.





De væsentligste studier til at vurdere lægemidlerne i behandlingsvejledningen fremgår af Tabel 6-1.

**Tabel 6-1. Studier, der indgår i behandlingsvejledningen**

Studiets navn (NCTnummer)	Lægemidler, der sammenlignes	Population
Study 301 (NCT02946463)[15]	Ravulizumab vs. eculizumab	Komplementhæmmer-naive patienter
PRINCE (NCT04085601) [18]	Pegcetacoplan vs. placebo	Komplementhæmmer-naive patienter
PRINCE vs. Study 301 [21]	Indirekte sammenligning af pegcetacoplan-armen i PRINCE-studiet og eculizumab- og ravulizumab-armene i Study 301	Komplementhæmmer-naive patienter

## 6.2 Søgning efter kliniske retningslinjer

Fagudvalget vurderer, at det ikke er relevant at søge efter kliniske retningslinjer for PNH, da behandlingsvejledningen vedrører få lægemidler, og det er veletableret, hvilke lægemidler patienter med PNH behandles med og hvornår. Derfor søger Medicinrådet ikke efter kliniske retningslinjer.

## 6.3 Virksomhedsbidrag

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#). Medicinrådet kan overveje at inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

## 6.4 Udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de(t) definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående:



	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Population	Patienter $\geq$ 18 år med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri	Patienter $<$ 18 år med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
Intervention	En eller flere af disse: <ul style="list-style-type: none"><li>• Eculizumab</li><li>• Ravulizumab</li><li>• Pegcetacoplan</li></ul>	
Komparator	Placebo eller en eller flere af disse: <ul style="list-style-type: none"><li>• Eculizumab</li><li>• Ravulizumab</li><li>• Pegcetacoplan</li></ul>	
Effekt mål (outcomes)	En eller flere af disse: <ul style="list-style-type: none"><li>• Transfusionsafhængighed</li><li>• Træthed</li><li>• Hæmoglobinstabilisering</li><li>• LDH-normalisering</li><li>• Uønskede hændelser</li><li>• Helbredsrelateret livskvalitet</li></ul>	
Studiedesign	Randomiserede kontrollerede studier	<ul style="list-style-type: none"><li>• Observationelle studier</li><li>• Sundhedsøkonomiske analyser</li><li>• Ikke-systematiske (narrative) reviews</li><li>• Abstracts, editorials, letters m.m.</li><li>• Single-arm studier</li></ul>

## 7. Kvalitetsvurdering

Medicinerådet foretager en kvalitetsvurdering af de inkluderede randomiserede studier. Der udarbejdes en vurdering af risiko for bias for de inkluderede studier ved hjælp af [Cochrane Risk of bias tool 2.0](#) [22].

## 8. Databehandling og analyse

Data fra de identificerede primærstudier gennemgås, og analysen baseres på disse studier. Analysen vil desuden læne sig op ad analysen for [vurderingen af pegcetacoplan i første linje](#).



## 9. Forventet opdatering af behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen forventes at blive opdateret, når der kommer nye lægemidler på området.



## 10. Referencer

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3.
2. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016;2016(1):208–16.
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(12):1233–43.
4. 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>
5. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–8.
6. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood*. 2011;117(25):6786–92.
7. Rich C, Wilson K, Olsen J, Pedersen M, Frederiksen H. The disease burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Denmark: Epidemiology, survival, healthcare resource utilization, costs, treatment gaps, and labor market attachment. *Eur J Haematol*. 2024;112(3):412–23.
8. Korkama E-S, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A. The incidence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cell clones in the Nordic countries. *HemaSphere* 2. 2018;109–10.
9. Luzzatto L. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Bd. 36, *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. John Wiley and Sons Inc; 2022.
10. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol*. 2023;(December 2022):1–13.
11. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Pegcetacoplan. 2022;1–40.
12. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Ravulizumab. 2021;116–30.
13. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Eculizumab. 2021;116–30.



14. 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.
15. 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.
16. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Ataulfo Gonzalez-Fernandez F, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://ashpublications.org/blood/article-pdf/133/6/540/1750573/blood876805.pdf>
17. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(11):1028–37.
18. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023;7(11):2468–78.
19. Cella D, Sarda SP, Hsieh R, Fishman J, Hakimi Z, Hoffman K, et al. Changes in hemoglobin and clinical outcomes drive improvements in fatigue, quality of life, and physical function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: post hoc analyses from the phase III PEGASUS study. *Ann Hematol.* 2022;101(9):1905–14.
20. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *Bd. 16, J Clin Oncol.* 1998.
21. 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.
22. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 6.3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. 2022.



# 11. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinerådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi	
Forperson	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Dennis Lund Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff (næstforperson) <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Eva Birgitte Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Kaspar René Nielsen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
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 denne protokol.

## Medicinerådets sekretariat

Medicinerådet  
Dampfærgevej 21-23, 3. sal  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)



## 12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	6. september 2024	Godkendt af Medicinrådet.