

Medicinrådets vurdering  
af pegcetacoplan til  
behandling af C3-  
glomerulopati eller primær  
immunkompleks  
membranoproliferativ  
glomerulonefritis

Vur



#### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 2. september 2026

**Ikrafttrædelsesdato** 2. september 2026

**Dokumentnummer** 253791

**Versionsnummer** 1.0

#### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Pegcetacoplan (ASPAVELI)

**Indikation** ASPAVELI er indiceret til behandling af voksne og unge patienter i alderen 12 til 17 år med C3-glomerulopati (C3G) eller primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis (IC-MPGN) i kombination med en renin-angiotensin-system (RAS)-hæmmer, medmindre behandling med RAS-hæmmer ikke tolereres eller er kontraindiceret.

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

**ATC-kode** L04AJ03

#### Sagsbehandling

**Proces** 18-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 5. december 2025

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 23. april 2026

**Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden** 24. juli 2026

**Rådets anbefaling** 2. september 2026

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

**Fagudvalg** Fagudvalget vedrørende nyresygdomme



© Medicinrådet, 2026  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 3. september 2026



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pegcetacoplan til behandling af patienter med C3 glomerulopati (C3G) eller primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis (IC-MPGN) i kombination med en renin-angiotensin system (RAS) hæmmer, medmindre behandling med RAS-hæmmere ikke er tolereret eller kontraindiceret.

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

## C3 glomerulopati og primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis

C3 glomerulopati (C3G) og primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis (IC-MPGN) er sjældne kroniske nyresygdomme karakteriseret ved dysregulering af immunsystemets komplementsystem. Overaktivering af komplementsystemet medfører aflejring af komplement protein (C3) og/eller immunkomplekser i glomeruli (nyrernes filtreringsenheder), hvilket resulterer i inflammation og medfører gradvis skade på nyrerne. Prognosen ved C3G og IC-MPGN er alvorlig, idet tilstandene er kroniske og irreversible, og over halvdelen af patienterne progredierer til terminalt nyresvigt indenfor 5-10 år med efterfølgende behov for dialyse og/eller nyretransplantation. Selvom patienterne bliver nyretransplanterede vil sygdommen med tiden manifestere sig i den nye nyre. Sygdommene rammer typisk i alderen 5-30 år. Den kombinerede prævalens af primær IC-MPGN og C3G i Danmark er estimeret til ca. 50 diagnosticerede patienter, med 3-7 nye tilfælde om året. Heraf vil størstedelen modtage systemisk behandling, men ikke alle vil have tilstrækkelig effekt af behandlingen, hvorfor ca. 30 patienter forventes at være kandidater til behandling med komplementhæmmere. Det forventes at ca. halvdelen af de 30 patienter vil modtage pegcetacoplan med et gradvist optag over 5 år (der vil være et frafald af patienter der falder uden for indikationen og et frafald som skyldes fremskredent nyresvigt).

## Pegcetacoplan

Pegcetacoplan er en komplementhæmmer, som binder til komplementprotein C3 og aktiveringsfragmentet C3b, og blokerer aktivering af komplementkaskaden. Herved reduceres dannelsen og aflejring af C3-nedbrydningsprodukter, som bidrager til glomerulær inflammation og progressiv nyreskade karakteriseret ved sygdommene. Pegcetacoplan administreres som subkutan infusion to gange ugentligt med en kommercielt tilgængelig infusionspumpe med sprøjtesystem. De fleste patienter kan selvadministrere behandlingen i eget hjem efter oplæring. Behandling forventes at fortsætte så længe, der er effekt og behandlingen er veltolereret.

## Nuværende behandling i Danmark

Behandlingsvalget er i høj grad meget individuelt og bestemmes bl.a. af sygdommens sværhedsgrad og progression. Formålet med den nuværende behandling er at reducere proteinuri, bevare nyrefunktionen, forsinke progression til terminalt nyresvigt og



afhjælpe symptomer og komplikationer til sygdommen, fx forhøjet blodtryk og ødem. Ved let sygdom anvendes konservativ behandling med renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)-hæmmere og SGLT2-hæmmere. Ved tiltagende dårligere nyrefunktion behandles med immunsuppressiv behandling (fx glukokortikoider i kombination med mycophenolat mofetil, cyclofosfamid, calcineurinhæmmere eller rituximab). Behandling med immunsuppression er dog ofte kendetegnet ved gentagne behandlingssvigt, og derfor vil patienten typisk se ind i et forløb med mange typer behandlinger.

### Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af effekt og sikkerhed for pegcetacoplan er baseret på ét direkte sammenlignende fase III, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie (VALIANT), hvor pegcetacoplan i kombination med standardbehandling (SoC), (kaldet pegcetacoplan-armen) blev sammenlignet med placebo i kombination med SoC (kaldet placebo-armen) for patienter  $\geq 12$  år med C3G eller primær IC-MPGN. Effektvurderingen baserer sig primært på ændring af proteinuri (uPCR) og nyrefunktion (eGFR) fra baseline. Derudover inkluderes EQ-5D til at belyse helbredsrelateret livskvalitet. Opfølgningstiden i studiet var 26 uger.

Den relative ændring i uPCR fra baseline til 26 uger var -67 % for pegcetacoplan-armen og 2,9 % for placeboarmen, hvilket var en signifikant forskel (relativ reduktion: 68,1 %).

Forskellen i eGFR fra baseline til uge 26 i pegcetacoplan-armen var -1,5 ml/min/1,72m<sup>2</sup> (95 % CI; -5,892 - 2,899) og for placebo-armen -7,8 ml/min/1,72m<sup>2</sup>. Forskellen mellem eGFR-ændringen ved 26 uger i de to grupper var 6,3 ml/min/1,72m<sup>2</sup> (95 % CI 0,501; 12,122 men ikke statistisk signifikant. sammenlignet med SoC. Opfølgningstiden er dog for kort til at belyse, om behandling med pegcetacoplan sammenlignet med standardbehandling reducerer risikoen for dialyse og nyretransplantation.

Der blev ikke observeret nogen forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem behandlingsarmene målt ved EQ-5D-5L. Resultaterne er dog usikre som følge af få måletidspunkter og kort opfølgningstid. Det forventes, at behandling med pegcetacoplan på længere sigt kan medføre forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som følge af forsinket sygdomsprogression og et reduceret behov for indlæggelser og sygdomsmonitorering.

Incidensen af uønskede hændelser var den samme mellem behandlingsarmene i VALIANT (84 % i pegcetacoplan-armen vs. 93 % i placebo-armen). De hyppigst typer rapporterede uønskede hændelser var i de første 26 uger af studiet for hhv. pegcetacoplan- og placebo-armen; feber (19,0 % vs 9,8 %), nasopharyngitis (17,5 % vs 11,5 %), hovedpine (12,7 % vs 16,4 %) og opkast (7,9 % vs 13,1 %). Infektioner var den mest forekommende alvorlige behandlingskrævende uønskede hændelse (3 patienter i pegcetacoplanarmen og 1 patient i placeboarmen).

De væsentligste usikkerheder i VALIANT-studiet er den korte opfølgningstid og deraf tvivl om langtidseffekterne, såsom hvor mange der undgår nyretransplantation og dialyse.



### Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en markov model til at estimere omkostningseffektiviteten ved tillæg af pegcetacoplan til SoC til behandling af C3G eller primær IC-MPGN.

Patienternes behandlings- og sygdomsforløb modelleres via 20 helbredsstadier baseret på en kombination af patienternes uPCR- og eGFR-niveau og 3 stadier for hhv. dialyse, transplantation og død. Datagrundlaget for patientbevægelser mellem stadierne er baseret på en kombination af data fra VALIANT-studiet og ekstern litteratur. HRQoL i de tidlige sygdomsstadier (CKD 1-2) tager udgangspunkt i baggrundsbefolkningen, mens de øvrige stadier er baseret på data fra eksterne kilder.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem pegcetacoplan og SoC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,26 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for pegcetacoplan. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression til sværere helbredsstadier udskydes ved behandling med pegcetacoplan, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere i de tidlige helbredsstadier.

I hovedanalysen estimeres antallet af nyretransplantationer til 3,4 pr. patient i SoC-armen og 1,1 pr. patient i pegcetacoplan-armen, svarende til 2,3 færre transplantationer pr. patient. Dertil estimeres det, at patienter i pegcetacoplanbehandling tilbringer 10 år mindre i dialyse ift. SoC-behandling (4 år med pegcetacoplan vs. 14 år med SoC).

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige usikkerheder forbundet med transitionssandsynlighederne i modellen, herunder særligt sandsynligheden for re-transplantation. Usikkerhederne er delvist belyst med forskellige deterministiske følsomhedsanalyser. På tværs af disse følsomhedsanalyser ligger ICER'en mellem [REDACTED] DKK pr. QALY.

Medicinerådet vurderer også, at der er nogen usikkerhed forbundet med, hvorvidt man i nogle tilfælde midlertidigt vil ophøre behandlingen med pegcetacoplan, hvis patienterne opnår stabilt sygdomsstadie (remission). Usikkerhederne omkring midlertidigt ophør af behandling er i nogen grad belyst med deterministiske følsomhedsanalyser, men er også afhængig af usikkerheder omkring transitionssandsynlighederne til og fra stabilt sygdomsstadie. Eventuelt ophør af behandling med pegcetacoplan har stor betydning for ICER'en, som falder til [REDACTED] DKK pr. QALY, hvis patienterne i gennemsnit kun modtager behandling med pegcetacoplan 75 % af den tid, de opholder sig i stabilt sygdomsstadie.

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

|                            | Pegcetacoplan | SoC        | Forskel    |
|----------------------------|---------------|------------|------------|
| <b>Totale omkostninger</b> | [REDACTED]    | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Totale leveår              | 23,34         | 21,54      | 1,80       |



|                                               | Pegcetacoplan                                                 | SoC   | Forskel |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-------|---------|
| Totale QALY                                   | 19,21                                                         | 15,95 | 3,26    |
| Forskel i omkostninger pr. vundet leveår      | Beregnet med AIP: 24.301.730<br>Beregnet med SAIP: [REDACTED] |       |         |
| Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 13.380.909<br>Beregnet med SAIP: [REDACTED] |       |         |

#### Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af pegcetacoplan vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 38,3 mio. DKK i år 5.



# Indholdsfortegnelse

|           |                                                                                          |           |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1.</b> | <b>Baggrund .....</b>                                                                    | <b>12</b> |
| 1.1       | Om vurderingen .....                                                                     | 12        |
| 1.2       | C3-glomerulopati og primær immunkompleks membranoproliferativ<br>glomerulonefritis ..... | 12        |
| 1.3       | Pegcetacoplan .....                                                                      | 14        |
| 1.4       | Nuværende behandling .....                                                               | 15        |
| <b>2.</b> | <b>Sundhedsøkonomisk model .....</b>                                                     | <b>16</b> |
| 2.1       | Analysetype .....                                                                        | 16        |
| 2.2       | Grundantagelser .....                                                                    | 17        |
| 2.3       | Modeltype og modelstruktur .....                                                         | 17        |
| 2.4       | Datagrundlag for patientbevægelser .....                                                 | 20        |
| <b>3.</b> | <b>Effekt og sikkerhed .....</b>                                                         | <b>20</b> |
| 3.1       | Litteratursøgning .....                                                                  | 20        |
| 3.1       | Kliniske studier .....                                                                   | 21        |
| 3.1.1     | VALIANT .....                                                                            | 23        |
| 3.2       | Population, intervention, komparator og effektmål .....                                  | 24        |
| 3.2.1     | Population .....                                                                         | 25        |
| 3.2.2     | Intervention .....                                                                       | 28        |
| 3.2.3     | Komparator .....                                                                         | 30        |
| 3.2.4     | Effektmål .....                                                                          | 31        |
| 3.3       | Sammenligning af effekt .....                                                            | 32        |
| 3.3.1     | Analysemetode .....                                                                      | 32        |
| 3.3.2     | Oversigt over effektestimater .....                                                      | 32        |
| 3.3.3     | Ændring i uPCR .....                                                                     | 33        |
| 3.3.4     | Ændring i eGFR .....                                                                     | 37        |
| 3.4       | Sammenligning af sikkerhed .....                                                         | 39        |
| 3.5       | Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....                      | 42        |
| <b>4.</b> | <b>Fremskrivning af patientbevægelser .....</b>                                          | <b>43</b> |
| 4.1       | Anvendelse af eksterne kilder .....                                                      | 43        |
| 4.1.1     | Caravaca-Fontan et al. (2020) .....                                                      | 43        |
| 4.1.2     | Dansk Nefrologisk Selskab (2023) .....                                                   | 43        |
| 4.1.3     | Pruett et al. (2021) .....                                                               | 44        |
| 4.1.4     | Andersson C. et al. (2024) .....                                                         | 44        |
| 4.1.5     | Davies, S. (2024) .....                                                                  | 44        |
| 4.1.6     | Quist et al. (2025) .....                                                                | 45        |
| 4.2       | Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder .....                               | 46        |
| 4.2.1     | Fremskrivninger baseret på data fra VALIANT-studiet .....                                | 49        |
| 4.3       | Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser .....                          | 55        |



|            |                                                                                                             |           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>5.</b>  | <b>Helbredsrelateret livskvalitet .....</b>                                                                 | <b>62</b> |
| 5.1        | Inkluderede instrumenter for HRQoL .....                                                                    | 62        |
| 5.1.1      | Eksterne kilder .....                                                                                       | 63        |
| 5.1.2      | EQ-5D-5L og EQ-VAS fra VALIANT .....                                                                        | 64        |
| 5.1.2.1    | Instrument og studiedesign .....                                                                            | 64        |
| 5.1.2.2    | Dataindsamling .....                                                                                        | 64        |
| 5.1.2.3    | Resultater for EQ-5D-5L .....                                                                               | 66        |
| 5.1.2.4    | Resultater for EQ-VAS .....                                                                                 | 67        |
| 5.1.3      | EQ-5D-3L data fra Cooper et al. 2020 (Jesky og Lee) .....                                                   | 68        |
| 5.1.3.1    | Instrument og studiedesign .....                                                                            | 68        |
| 5.1.3.2    | Dataindsamling .....                                                                                        | 69        |
| 5.1.3.3    | Resultater .....                                                                                            | 69        |
| 5.1.4      | Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet .....                            | 70        |
| 5.2        | Nytteværdier .....                                                                                          | 71        |
| 5.2.1      | Grundlag for beregning af nytteværdier .....                                                                | 71        |
| 5.2.2      | Beregning af nytteværdier .....                                                                             | 71        |
| 5.2.3      | Resultater for nytteværdier .....                                                                           | 72        |
| 5.2.4      | Medicinrådets vurdering af nytteværdier .....                                                               | 73        |
| <b>6.</b>  | <b>Omkostninger .....</b>                                                                                   | <b>74</b> |
| 6.1        | Lægemiddelomkostninger .....                                                                                | 74        |
| 6.2        | Hospitalsomkostninger .....                                                                                 | 76        |
| 6.2.1      | Administrationsomkostninger .....                                                                           | 76        |
| 6.2.2      | Sygdomshåndtering .....                                                                                     | 77        |
| 6.2.3      | Behandlingsmonitorering .....                                                                               | 80        |
| 6.2.4      | Uønskede hændelser .....                                                                                    | 81        |
| 6.3        | Patientomkostninger .....                                                                                   | 81        |
| 6.4        | Øvrige omkostninger .....                                                                                   | 82        |
| <b>7.</b>  | <b>Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til<br/>Medicinrådets analyse .....</b> | <b>83</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>                                                     | <b>85</b> |
| 8.1        | Resultat af Medicinrådets analyse .....                                                                     | 85        |
| 8.2        | Medicinrådets følsomhedsanalyser .....                                                                      | 86        |
| <b>9.</b>  | <b>Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>                                     | <b>89</b> |
| <b>10.</b> | <b>Budgetkonsekvenser .....</b>                                                                             | <b>91</b> |
| 10.1       | Estimat af patientantal og patientoptag .....                                                               | 91        |
| 10.2       | Resultat af budgetkonsekvensanalysen .....                                                                  | 91        |
| <b>11.</b> | <b>Referencer .....</b>                                                                                     | <b>93</b> |
| <b>12.</b> | <b>Bilag .....</b>                                                                                          | <b>96</b> |



|     |                                 |     |
|-----|---------------------------------|-----|
| 13. | Sammensætning af fagudvalg..... | 101 |
| 14. | Versionslog .....               | 102 |



### Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 101.



# Begreber og forkortelser

|                 |                                                                                                               |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AIP:</b>     | Apotekernes indkøbspris                                                                                       |
| <b>C3G:</b>     | C3-glomerulopati                                                                                              |
| <b>eGFR:</b>    | Estimeret glomerulær filtrationsrate                                                                          |
| <b>EMA:</b>     | Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )                                         |
| <b>EPAR:</b>    | <i>European Public Assessment Report</i>                                                                      |
| <b>HR:</b>      | Hazard ratio                                                                                                  |
| <b>IC-MPGN:</b> | <i>Immunkompleks medieret membranoproliferativ glomerulonephritis</i>                                         |
| <b>ICER:</b>    | <i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>                                                                   |
| <b>ITT:</b>     | <i>Intention-to-treat</i>                                                                                     |
| <b>OLP:</b>     | <i>Open Label Periode</i>                                                                                     |
| <b>PICO:</b>    | Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> ) |
| <b>PSA:</b>     | Probabilistisk følsomhedsanalyse                                                                              |
| <b>QALY:</b>    | Kvalitetsjusteret leveår                                                                                      |
| <b>RAS:</b>     | Renin-angiotensin-system                                                                                      |
| <b>RASi:</b>    | <i>Renin-angiotensin-system inhibitor</i>                                                                     |
| <b>RCT:</b>     | Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )                                       |
| <b>RR:</b>      | Relativ risiko                                                                                                |
| <b>SAIP:</b>    | Sygehusapotekernes indkøbspris                                                                                |
| <b>SMD:</b>     | <i>Standardized Mean Difference</i>                                                                           |
| <b>SoC:</b>     | <i>Standard of care</i>                                                                                       |
| <b>uPCR:</b>    | Urin protein-kreatinin-ratio                                                                                  |



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pegcetacoplan (Aspaveli) til behandling af voksne og unge mellem 12-17 år patienter med C3 glomerulopati (C3G) og immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis (IC-MPGN).

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 15. januar 2026.

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

## 1.2 C3-glomerulopati og primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis

C3 glomerulopati (C3G) og primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis (IC-MPGN) er sjældne kroniske nyresygdomme karakteriseret ved dysregulering af immunsystemets komplementsystem. Overaktivering af komplementsystemet medfører aflejring af komplement protein (C3) og/eller immunkomplekser i glomeruli (nyrernes filtreringsenheder), hvilket resulterer i inflammation og medfører gradvis og vedvarende skade på nyrerne.

Ved C3G medfører overaktivering af immunsystemets såkaldte alternative komplementvej, hvor der sker akkumulering af C3-fragmenter (immunmodulerende protein) og C3-nedbrydningsprodukter i nyrernes glomeruli (nyrernes filtrationssystem). Disse fragmenter er proinflammatoriske mediatorer som rekrutterer immunceller og giver lokal inflammation i nyrerne og nyreskade. Den ukontrollerede overaktivering af den alternative komplementvej er typisk forårsaget af genetiske ændringer eller antistoffer rettet mod komplementproteinerne. Ved IC-MPGN skyldes sygdommen ophobning af både immunkomplekser (antistoffer og antigener) og C3 i nyrerne. Immunkomplekserne indeholder ofte bestemte antistoffer (IgG eller IgM) og aktiverer immunsystemet gennem den klassiske komplementvej eller lektinkomplementvejen. IC-MPGN kan også opstå sekundært som følge af autoimmun sygdom, kronisk infektion eller monoklonal gammopati.

Ved begge sygdomme ses glomerulær inflammation, udvidelse af mesangiet (støttevæv), fortykkelse af kapillærvægge og tiltagende skade på nyrevævet, hvilket resulterer i glomerulonefritis (betændelse). Som følge deraf manifesterer sygdommene sig typisk ved proteinuri (protein i urinen), hæmaturi (blod i urinen) og nedsat nyrefunktion. Yderligere manifestationer er typisk ødem, hypertension samt infektioner.



Derudover har patienter med kronisk nyresygdom en markant øget risiko for kardiovaskulære hændelser, herunder koronarsygdom, hjertesvigt, stroke, arytmier og pludselig hjertedød. Den øgede risiko ses allerede i tidlige stadier af kronisk nyresygdom og tiltager med faldende nyrefunktion. Risikoen for kardiovaskulære events er 5-8 gange højere end i baggrundsbefolkningen. Kardiovaskulær sygdom er den hyppigste dødsårsag hos patienter med fremskreden kronisk nyresygdom [1].

Sygdommene er generelt forbundet med øget mortalitet sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Den øgede dødelighed er i høj grad relateret til progression til terminalt nyresvigt, hvor både dialyse og transplantation er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet. Et nyere landsdækkende dansk kohortestudie har fx vist at den 5-årige dødelighed blandt patienter med kronisk nyresygdom er ca. 25 %. [2] Disse tal er dog baseret på en ældre population end det forventes med C3G og IC-MPGN. Omkring halvdelen af voksne patienter udvikler terminalt nyresvigt inden for 10 år efter diagnosen med efterfølgende behov for dialyse og/eller nyretransplantation. Selvom patienterne bliver nyretransplanterede kan sygdommen med tiden manifestere sig i den nye nyre, og derfor kan patienterne risikere dialyse eller retransplantation senere i livet [3].

Sygdommene rammer typisk i alderen 5-30 år og C3G diagnosticeres hyppigere hos børn end IC-MPGN. Fordi symptomerne for C3G og IC-MPGN ligner dem ved mange andre nyresygdomme, og sygdommene samtidig er sjældne, kan patienterne opleve et langt udredningsforløb, før den korrekte diagnose stilles. Diagnosen baseres på nyrebiopsi med histologisk farvning for C3 protein og immunkompleks. Ved mistanke om primær IC-MPGN eller C3G bør der foretages en genetisk screening for mutationer eller polymorfier i komplementrelaterede gener samt udredning for abnormaliteter i komplementsystemet, herunder antistoffer mod dets komponenter [4].

Der findes ikke præcise opgørelser over hvor mange patienter, der findes med sygdommene i Danmark, derfor er estimeringen af antal patienter som kunne kandidere til behandling med pegcetacoplan usikker og forbundet med antagelser. Den kombinerede prævalens af primær IC-MPGN og C3G i Danmark estimerer Medicinrådet til ca. 50 diagnosticerede patienter, med 3-7 nye tilfælde om året, hvoraf ca. 30 patienter forventes at være kandidater til behandling med komplementhæmmer. Af de 30 patienter forventes ca. 10 prævalente patienter at falde inden for indikationen for pegcetacoplan (nogle vil ikke falde inden for indikationen pga. alder, og nogle vil have for fremskreden sygdom). Dertil vil der være 2 nye (incidente) patienter årligt til behandlingen.



**Tabel 1. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen**

| År                        | År 1  | År 2  | År 3  | År 4  | År 5  |
|---------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Forventet antal patienter | 10    | 2     | 2     | 2     | 2     |
| Patientoptag              | 100 % | 100 % | 100 % | 100 % | 100 % |

### 1.3 Pegcetacoplan

Den relevante indikation for denne vurdering er: Behandling af voksne og unge patienter (12-17 år) med C3 glomerulopati (C3G) eller primær immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis (IC-MPGN) i kombination med en renin-angiotensin system (RAS) hæmmer, medmindre behandling med RAS-hæmmere ikke er tolereret eller kontraindiceret.

Pegcetacoplan er en komplementhæmmer, som binder til komplementprotein C3 og aktiveringsfragmentet C3b, og blokerer aktivering af komplementkaskaden. Herved reduceres dannelsen og aflejring af C3-nedbrydningsprodukter, som bidrager til glomerulær inflammation og progressiv nyreskade ved C3G og primær IC-MPGN. Ydermere blokerer pegcetacoplan for dannelsen af inflammatoriske fragmenter (C3a og C5a) som driver inflammation og rekruttering af immunceller. Pegcetacoplan hæmmer derved komplementvejen i bred forstand og modulerer overaktiveringen af immunsystemet.

Pegcetacoplan administreres som subkutan infusion to gange ugentligt (dag 1 og dag 4 i hver behandlingsuge) med en kommercielt tilgængelig infusionspumpe med sprøjtesystem. De fleste patienter kan selvadministrere og behandles i eget hjem efter oplæringsbesøg på hospitalet. Medicinen skal opbevares på køl og skal forinden administration opnå stuetemperatur (ca. 30 minutter udenfor køleskab). Derefter sprøjtes den ind i pumpen vha. en almindelig kanyler. Pumpen er tilkoblet én eller to nåle der indstikkes subkutan. Derefter leverer pumpen den ønskede dosis over 30-60 minutter (tiden er afhængig af en eller to indstik steder). For voksne er den anbefalede dosis 1.080 mg to gange ugentligt. For unge (12-17 år) er doseringen vægtbaseret i henhold til produktresuméet [5], se også Tabel 2.

**Tabel 2. Vægtbaseret dosis af pegcetacoplan for unge (12-18 år)**

| Kropsvægt      | Første dosis (infusionsvolumen) | Anden dosis (infusionsvolumen) | Vedligeholdelsesdosis (infusionsvolumen) |
|----------------|---------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|
| 30 til >35 kg  | 540 (10 ml)                     | 540 (10 ml)                    | 648 to gange ugentligt (12 ml)           |
| 35 til < 50 kg | 648 mg (12 ml)                  | 810 (15 ml)                    | 810 mg to gange ugentligt (15 ml)        |



| Kropsvægt | Første dosis<br>(infusionsvolumen)                                            | Anden dosis<br>(infusionsvolumen) | Vedligeholdelsesdosis<br>(infusionsvolumen) |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| ≥ 50 kg   | 1080 mg to gange ugentligt administreret på dag 1 og dag 4 i hver uge (20 ml) |                                   |                                             |

Behandling forventes at fortsætte så længe der er effekt og behandlingen er veltolereret.

Da hæmning af komplementsystemet øger risikoen for alvorlige infektioner, særligt med kapselbærende bakterier, skal patienter være passende vaccineret inden behandling opstartes (herunder mod *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae* type b) i overensstemmelse med produktresuméet, og patienter skal informeres om at søge akut lægehjælp ved tegn på infektion.

Medicinerådet har tidligere vurderet og anbefalet pegcetacoplan til paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH). [6]

## 1.4 Nuværende behandling

Ifølge danske kliniske guidelines fra Dansk Nefrologisk Selskab er den nuværende behandling af C3G og primær IC-MPGN primært baseret på sygdommens sværhedsgrad og progression. Typisk vil urinprotein (uPCR) være en indikator for behandling (uPCR > 1 g/g), men præsenterer patienten med nefrotisk syndrom og akut forværret sygdom, vil det også være behandlingsinitierende.

Da sygdommene har et meget bredt spektrum af symptomer og klinisk præsentation, kan man ikke tale om en egentlig behandlingsalgoritme og behandlingen vil derfor være individuelt tilpasset den enkelte patient. Ved let sygdom med ikke-nefrotisk proteinuri og stabil nyrefunktion anvendes konservativ behandling med renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)-hæmmere (blodtrykssænkende) og SGLT2-hæmmere samt vejledning om kost og livsstil. Ved nefrotisk syndrom eller progredierende nyrefunktion kan immunsuppressiv behandling overvejes, typisk med glukokortikoider i kombination med mycophenolat mofetil (MMF) eller sjældnere calcineurinhæmmere (CNI). Ved manglende respons kan behandlingen intensiveres med cyclofosamid (CP) eller rituximab (RTX). Behandling med immunsuppression er dog ofte kendetegnet ved gentagne behandlingssvigt, og derfor vil patienten typisk se ind i et forløb med mange typer behandlinger.

Komplementhæmning med C5-hæmmere eculizumab, kan forsøges ved hurtigt progredierende sygdom og manglende behandlingsrespons på glukokortikoider og immunsuppression. [4] Eculizumab anvendes dog off-label, og evidensen for dets anvendelse til C3G og IC-MPGN er mangelfuld. Selvom eculizumab er en komplementhæmmer som pegcetacoplan, hæmmer eculizumab den terminale del af komplementkaskaden (C5-inhibering) og påvirker dermed ikke, modsat pegcetacoplan, den underliggende sygdomsproces karakteriseret ved vedvarende C3-aktivering og C3-aflejring.



Børn med C3G eller IC-MPGN kan ofte se ind i et langtidsforløb med højdosis glukokortikoid, som følge af dårlig effekt af immundæmpende behandling og konservativ behandling og pludselige forværringer af sygdommen. Det forsøges dog i videst mulige omfang at begrænse brugen af glukokortikoid som følge af mange bivirkninger ved langvarigt forbrug, bl.a. væksthæmning, markant øget risiko for diabetes, forhøjet blodtryk, knogleskørhed samt psykiske bivirkninger.

Af Tabel 3 ses behandlingerne opsummeret baseret på sygdomsgrad.

**Tabel 3. Mulige nuværende behandlinger baseret på sygdomsgrad**

|         | Let sygdom<br>(non-nefrotisk proteinuri + stabil nyrefunktion) | Sygdomsprogression<br>(nefroze/nyrefunktionsskred) | Sygdomsprogression med manglende behandlingsrespons/hurtigt progredierende sygdom                                                                               |
|---------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IC-MPGN | Konservativ behandling med RAAS-hæmning                        | CP/MMF/CNI/RTX + prednisolon i 3-6 mdr.            | Intensiv behandling med CP + prednisolon efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling (azathioprin eller MMF)<br><br>Komplementhæmning med eculizumab kan overvejes |
| C3G     | Konservativ behandling med RAAS-hæmning                        | MMF + prednisolon                                  | Komplementhæmning med eculizumab kan overvejes. Immunsuppression med autoantistoffer (evt. plasma/PLEX ved regulatorproteinmangel)                              |

## 2. Sundhedsøkonomisk model

### 2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pegcetacoplan og standardbehandling (SoC) sammenlignet med SoC alene. SoC er beskrevet i afsnit 1.4.

#### Medicinerådets vurdering og valg af analysetype

Medicinerådet anvender ansøgers valg af analysetype.



## 2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse er den gennemsnitlige alder for patienter ved opstart af behandling 26 år, og den anvendte tidshorisont er 74 år.

Ansøger anvender en cykluslængde på 3 måneder, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt en årlig diskonteringsrente på 3,5 %.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 4.2) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

I analysen har ansøger medtaget afledte effekter i pegcetacoplan-armen som følge af et mindre behov for donor-nyrer. Ansøger argumenterer for, at behandlingen kan udskyde eller eliminere behovet for nyretransplantation hos patienter med C3G og IC-MPGN og dermed forkorte ventetiden for andre patienter på ventelisten til nyretransplantation. Ifølge ansøger vil det resultere i økonomiske besparelser for hospitalsvæsenet og QALY-gevinster blandt øvrige patienter der får kortere ventetid (se afsnit 6.4 for uddybning).

### Medicinrådets vurdering af grundantagelser

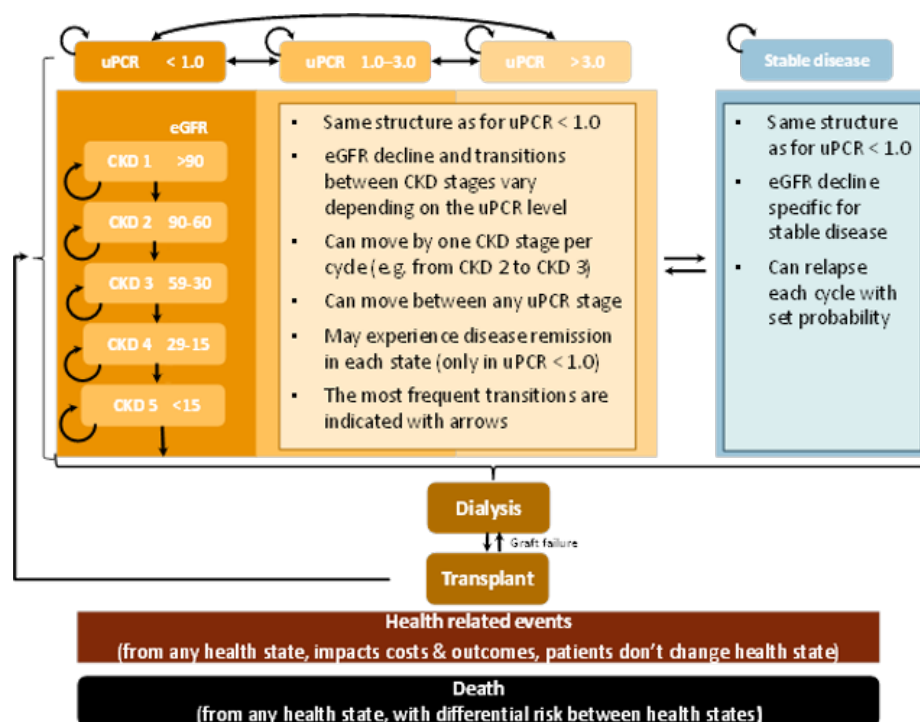
Medicinrådet vurderer, at en gennemsnitlig alder på 26 år ved behandlingsstart er plausibel, da sygdommen typisk rammer i alderen 5-30 år. Medicinrådet fastholder derfor ansøgers antagelse om startalder.

Medicinrådet fjerner halv-cyklus korrektion for administrationsomkostninger til pegcetacoplan, da pumpen forventes at blive udleveret til alle i starten af første cyklus, hvilket dog har mindre betydning for det samlede resultat, da omkostningen er relativt beskeden.

Medicinrådet ekskluderer de afledte effekter og besparelser fra analysen, da dette ikke er en del af et begrænset samfundsperspektiv jf. Medicinrådets metodevejledning, se afsnit 6.4.

## 2.3 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model med 23 gensidigt udelukkende helbredsstadier. De 20 ud af 23 stadier er baseret på en kombination af patienternes uPCR- og eGFR-niveau. Ansøger har grupperet eGFR-niveauer i fem CKD-stadier. For hvert CKD-stadie, er der tre uPCR-stadier. Derudover er der for hvert CKD-stadie også et stabilt sygdomsstadie (remission), som opnås ved et uPCR < 0,5 g/g. De resterende 3 helbredsstadier i modellen er dialyse, transplantation og død, jf. Figur 1.



Figur 1. Modelstruktur

Patienterne er ved modellens start fordelt mellem de forskellige kombinationer af CKD- og uPCR-stadier. Fordelingen er baseret på baselinefordelingen af patienter i VALIANT-studiet for henholdsvis uPCR-stadie og CKD-stadie, jf. Tabel 4. Patienterne bevæger sig derefter gradvist igennem modellens stadier, se mulige patientbevægelser i Tabel 5.

Tabel 4. Baselinefordeling mellem helbredsstadier ved modellens start

|                     | CKD1<br>(eGFR >= 90) | CKD2<br>(eGFR 60-89) | CKD3<br>(eGFR 30-59) | CKD4<br>(eGFR 15-29) | CKD5<br>(eGFR<15) | I alt |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------|
| uPCR1<br>(uPCR<1)   | ■                    | ■                    | ■                    | ■                    | ■                 | ■     |
| uPCR2<br>(uPCR 1-3) | ■                    | ■                    | ■                    | ■                    | ■                 | ■     |
| uPCR3<br>(uPCR > 3) | ■                    | ■                    | ■                    | ■                    | ■                 | ■     |
| I alt               | ■                    | ■                    | ■                    | ■                    | ■                 | ■     |



**Tabel 5. Oversigt over helbredsstadier og mulige patientbevægelser**

| Fra helbredsstadie |                                      | Til helbredsstadie                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CKD1-4             | Stabilt sygdomsstadie                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbliv i stadiet.</li> <li>• uPCR1 med uændret CKD-stadie.</li> <li>• Død.</li> </ul>                                                                                                                                                                            |
|                    | uPCR1                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbliv i stadiet.</li> <li>• Stabil sygdom, uændret CKD-stadie.</li> <li>• Stabil sygdom, forværret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR2, uændret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR1, forværret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR2, forværret CKD-stadie.</li> <li>• Død.</li> </ul> |
|                    | uPCR2                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbliv i stadiet.</li> <li>• uPCR1, uændret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR3, uændret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR1, forværret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR2, forværret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR3, forværret CKD-stadie.</li> <li>• Død.</li> </ul>                 |
|                    | uPCR3                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbliv i stadiet.</li> <li>• uPCR1, uændret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR2, uændret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR1, forværret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR2, forværret CKD-stadie.</li> <li>• uPCR3, forværret CKD-stadie.</li> <li>• Død.</li> </ul>                 |
| CKD5               | Stabilt sygdomsstadie eller uPCR 1-3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dialyse.</li> <li>• Død.</li> </ul> <p>(Man opholder sig kun i stadiet i én cyklus pr. gang. Transitionssandsynlighederne her er uafhængige af uPCR-niveau.)</p>                                                                                                  |
| Dialyse            |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Forbliv i stadiet.</li> <li>• Transplantation.</li> <li>• Død.</li> </ul>                                                                                                                                                                                         |
| Transplantation    |                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• CKD1-4, uPCR1-3-stadierne.</li> <li>• Dialyse.</li> <li>• Død.</li> </ul> <p>(Man opholder sig kun i stadiet i én cyklus pr. gang.)</p>                                                                                                                           |
| Død                |                                      | Absorberende stadie.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |



I alle stadier antages en stadiespecifik overdødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen. I CKD-stadierne bestemmes overdødeligheden alene af CKD-niveau og er uafhængig af uPCR-stadie. Overdødelighed og transitionssandsynlighederne mellem stadierne beskrives i afsnit 4.1. Fordelingen af patienter mellem helbredsstadier over tid, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.

#### **Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers modeltype og -struktur kan danne grundlag for vurderingen. Medicinrådet vurderer dog, at det er usikkert, hvorvidt man vil opstarte behandling med pegcetacoplan for patienter med uPCR < 1 g/g. Det har dog mindre betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse og Medicinrådet fastholder ansøgers fordeling.

## **2.4 Datagrundlag for patientbevægelser**

Datagrundlaget for transitionssandsynligheder mellem helbredsstadier er delvist baseret på head-to-head studiet for vurderingen, VALIANT (se afsnit 3.1.1). Derudover anvendes en række eksterne kilder for de helbredsstadier, hvor ansøger vurderer, at data fra VALIANT ikke er anvendeligt eller er utilstrækkeligt.

Ansøger anvender eksterne data fra Caravaca-Fontan et al. (2020a) [7], Dansk Nefrologisk Selskab 2023 [8], Pruett et al. 2021 [9], Andersson C. et al. (2024) [10], Quist et al. (2025) [11], Matsushita et al. (2015) [12] og Danmarks Statistik [13]. De mest betydende eksterne kilder gennemgås i afsnit 4.1.

#### **Medicinrådets vurdering af datagrundlag**

Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet bemærker at datagrundlaget generelt er forbundet med væsentlige usikkerheder (se afsnit 4.1).

# **3. Effekt og sikkerhed**

## **3.1 Litteratursøgning**

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning som finder deres eget VALIANT - studie, der undersøger pegcetacoplans effekt og sikkerhed mod standardbehandling (se tabel 6).



### 3.1 Kliniske studier

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

**Tabel 6. Kliniske studier som indgår i vurderingen af pegcetacoplan**

| Studienavn [NCT-nummer]                                                                                                                                             | Population                                                                                       | Intervention                                                                                                                                            | Komparator                                                                                                       | Effektmål og opfølgningstid                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN (VALIANT, NCT05067127)<br><br>Fakhouri F, Bomback AS, Ariceta G, et al. N Engl J Med 2025 [14]. | Voksne og unge (12-17 år) med diagnosen primær C3 glomerulopathy eller primær immunkompleks MPGN | Pegcetacoplan, 1080 mg for voksne og unge >50 kg. Vægtjusteret dosis for unge <50 kg. + SoC<br><br>Blindet fase (uge 0-26)<br>Ublindet fase (uge 26-52) | Placebo + SoC<br><br>Blindet fase (uge 0-26)<br><br>Ublindet fase (uge 26-52)<br>overkrydsning til pegcetacoplan | Primært effektmål: Reduktion i uPCR (proteinuria) sammenlignet med baseline ved uge 26 (rapporteret som log-transformeret gennemsnit, geometrisk gennemsnit og en relativ reduktion), målt i ITT og præspecificerede subgrupper<br><br>Sekundære effektmål (ved uge 26):<br><br>Andel af patienter der opnår sammensat renal endemål (stabilisering af eGFR og ≥50% reduktion i uPCR<br><br>Andel af patienter der opnår ≥50% reduktion i uPCR<br><br>Ændring i aktivitetsscore i C3G histologisk index i nyrebiopsier<br><br>Reduktion i C3 farvning (immunofluorescent intensitet) i nyrebiopsier<br><br>Ændring i eGFR sammenlignet med baseline | Ændringer i uPCR og eGFR er anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse til at beregne transitionssandsynligheder. |

Dertil er EMAs vurdering (EPAR) også anvendt hvor det er blevet fundet relevant.



Udover VALIANT-studiet inkluderer markedsføringsgodkendelsen i EMA også følgende studier:

- APL2-C3G-204/NOBLE (NCT04572854): Et ublindat, randomiseret fase II studie udført i patienter med C3G eller IC-MPGN som havde fået transplanteret deres nyre, patienter blev randomiseret 3:1 til enten pegcetacoplan eller placebo. Studiet inkluderede 13 patienter. Studiet er afsluttet.
- APL2-201 (NCT03453619): Et prospektivt, ublindat, enkeltarmet studie til at evaluere effekt og sikkerhed af pegcetacoplan i behandlings-naive patienter med IgAN, Lupus nefritis, primær membran nefropati eller C3G. Studiet inkluderede 21 patienter. Studiet er afsluttet.
- APL2-C3G-314/VALE (NCT05809531): Et ublindat, enkeltarmet studie til at evaluere langtidssikkerhed og effekt af pegcetacoplan. Patienterne som indgik i studiet, var patienter som havde afsluttet VALIANT (patienter med effekt af pegcetacoplan bedømt af investigator). Patienterne bliver fulgt i minimum 120 uger (2,5 år) efter afslutning af VALIANT. Studiet er fortsat igangværende, og forventes afsluttet i 2027.

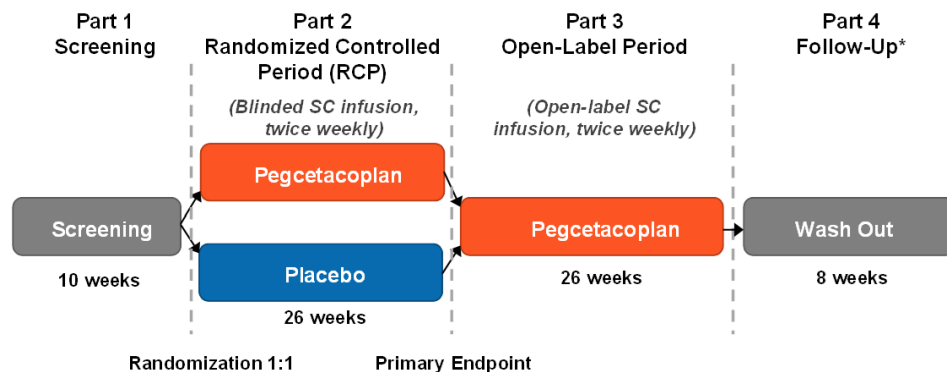


### 3.1.1 VALIANT

VALIANT er et fase III, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret studie. Formålet med studiet var at undersøge effekt og sikkerhed af pegcetacoplan sammenlignet med placebo hos voksne og unge (12-17 år) patienter med C3G eller primær IC-MPGN, verificeret med nyrebiopsi. Patienterne blev randomiseret 1:1 til pegcetacoplan eller placebo, begge i tillæg til standardbehandling.

Inklusionskriterierne var: voksne og unge (12-17 år med vægt minimum 42 kg), primær C3G eller IC-MPGN-diagnose med evidens for vedvarende komplement aktivering baseret på central patologi, minimum to positive C3c-farvninger på baseline biopsi taget ved screening, uPCR  $\geq 1000$  mg/g og minimum 1 g/dag proteinuria i 24 timers urin, eGFR  $\geq 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Studiet omfattede en screeningsperiode på 10 uger, efterfulgt af en 26-ugers randomiseret behandlingsperiode (RCP), en 26-ugers open-label periode (OLP). I OLP modtog alle inkluderede patienter pegcetacoplan, dvs. placeboarmen krydsede over til behandlingsarmen. Efter afslutningen af OLP gik deltagerne ind i en 8-ugers opfølgingsperiode/wash-out periode, medmindre de overgik til forlængelsesstudiet VALE (NCT05809531), der havde til formål at undersøge effekten af pegcetacoplan i minimum 2,5 år. VALE inkluderede patienter der havde afsluttet VALIANT og ifølge investigator havde klinisk god effekt af pegcetacoplan. VALIANT-studiets opbygning kan ses af Figur 2.



Figur 2. VALIANT studiedesign

I alt blev 124 patienter randomiseret (ITT set), hvoraf 63 modtog pegcetacoplan og 61 modtog placebo. Seks patienter afbrød behandlingen i RCP (2 i pegcetacoplan-gruppen og 4 i placebo-gruppen), dermed gennemførte hhv. 61 og 57 patienter de første 26 uger (RCP), og fortsatte i OLP (uge 26 – 52). I OLP forlod 2 patienter i hver arm studiet

Studiets primære effektmål var ændring fra baseline til uge 26 i log-transformeret urin-protein-kreatinin ratio (uPCR) målt i første morgenurin. Sekundære effektmål inkluderede bl.a. andel af patienter, som ved uge 26 havde opnået et komposit renal



endemål<sup>1</sup>, andel patienter som opnåede mindst 50 % reduktion i uPCR fra baseline til uge 26, ændring i eGFR for patienter med tilgængelig nyrebiopsi; 1) ændring fra baseline i aktivitetsscore af C3G histologisk index score og 2) nedsat C3c histologisk farvning på væv fra nyrebiopsier, samt helbredsrelateret livskvalitet målt bl.a. EQ-5D-5L og EQ-VAS.

Studiet inkluderer flere forskellige subgruppeanalyser, bl.a. på alder, samtidig immunsuppressiv behandling, grad af uPCR ved baseline og diagnose.  
Data-cut for den primære analyse var d. 20. juni 2024.

## 3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 7. 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>   | Voksne og unge (12-17 år) med diagnosen primær C3 glomerulopati eller primær immunkompleks MPGN                                                  | Populationen stemmer overens med en dansk population.                                                                                                                                                                                   | Samme som i klinisk vurdering                                                  |
| <b>Intervention</b> | Pegcetacoplan i tillæg til standardbehandling (SoC)                                                                                              | Interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis                                                                                                                                                                               | Samme som i klinisk vurdering.                                                 |
| <b>Komparator</b>   | Nuværende standardbehandling (SoC) defineret som en blanding af ARBs/ACE hæmmere (RAAS-hæmmere), SGLT2-hæmmere og immunsupprimerende behandling. | Den nuværende standardbehandling kan variere afhængigt af, hvor i sygdomsforløbet patienten befinder sig. RAAS- og SGLT-2-hæmmere, vil anvendes til størstedelen. Derudover kan immunsupprimerende behandling også tillægges ved behov. | Samme som i klinisk studie.                                                    |
| <b>Effektmål</b>    | Ændring i uPCR (rapporteret som log-transformeret gennemsnit, geometrisk gennemsnit og en relativ reduktion)                                     | uPCR og eGFR er relevante og dækkende for vurderingen af den kliniske effekt. Derudover inkluderes                                                                                                                                      | Post-hoc analyser af ændring i uPCR<br><br>Post-hoc analyser af ændring i eGFR |

<sup>1</sup> Komposit endemål, der blev defineret som: 1) stabil eller forbedret eGFR sammenlignet med baseline (maks 15 % reduktion i eGFR), og 2) minimum 50 % reduktion i uPCR sammenlignet med baseline



| Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Medicinrådets vurdering                                                                    | Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Andel patienter der opnår sammensat renal endemål<br>Andel patienter der opnår $\geq 50\%$ reduktion i uPCR<br><br>Ændring i aktivitetsscore i C3G histologisk index i nyrebiopsier<br><br>Reduktion i C3 farvning (immunofluorescent intensitet) i nyrebiopsier<br><br>Ændring i eGFR<br><br>Ændring i EQ-5D-5L<br><br>Sikkerhedsprofil | EQ-5D-5L og EQ-VAS til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet, samt sikkerhedsprofil. | Ændring i EQ-5D-5L                  |

### 3.2.1 Population

Studiepopulationen i VALIANT baserer sig på en population af unge (12-17 år) og voksne patienter ( $\geq 18$  år) med C3G eller primær IC-MPGN, verificeret med nyrebiopsi og med aktiv sygdom.

Af Tabel 8 ses et udsnit af de vigtigste baselinekarakteristika for ITT-populationen i VALIANT. En samlet oversigt over samtlige indsamlede baselinekarakteristik findes i bilag, tabel 45 og 46.

**Tabel 8. Udsnit af baselinekarakteristika for ITT-populationen i VALIANT.**

|                                 | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Alder ved screening (år)</b> |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                 | 28,2 (17,08)              | 23,6 (14,26)        |
| Min, max                        | 12, 62                    | 12, 74              |
| <b>Aldersgrupper, n (%)</b>     |                           |                     |
| 12-17 år                        | 28 (44,4)                 | 27 (44,3)           |
| $\geq 18$ år                    | 35 (55,6)                 | 34 (55,7)           |
| <b>Køn, n (%)</b>               |                           |                     |
| Kvinder                         | 37 (58,7)                 | 33 (54,1)           |



|                                                                                                      | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Mænd                                                                                                 | 26 (41,3)                 | 28 (45,9)           |
| <b>Race, n (%)</b>                                                                                   |                           |                     |
| Hvid                                                                                                 | 45 (71,4)                 | 46 (75,4)           |
| Asiatisk                                                                                             | 9 (14,3)                  | 9 (14,8)            |
| Sort/Afrikansk-amerikansk                                                                            | 1 (1,6)                   | 0                   |
| Amerikansk indfødt/Alaska indfødt                                                                    | 1 (1,6)                   | 0                   |
| Andre                                                                                                | 7 (11,1)                  | 6 (9,8)             |
| <b>Underliggende sygdom baseret på screeningsbiopsi, n (%)</b>                                       |                           |                     |
| C3G                                                                                                  | 51 (81,0)                 | 45 (73,8)           |
| IC-MPGN                                                                                              | 12 (19,0)                 | 16 (26,2)           |
| Uafklaret                                                                                            | 2 (3,2)                   | 0                   |
| <b>Tid siden diagnose (for ikke-transplanterede) eller seneste recidiv efter transplantation, år</b> |                           |                     |
| Alle, median (interval)                                                                              | 3,1 (0,3-18,4)            | 2,7 (0,0-18,6)      |
| Unge, median (interval)                                                                              | 3,8 (0,3-10,8)            | 2,7 (0,0-18,6)      |
| Voksne, median (interval)                                                                            | 2,8 (0,4-18,4)            | 2,9 (0,3-13,8)      |
| <b>Tidligere nyretransplantation, n (%)</b>                                                          | 5 (7,9)                   | 4 (6,6)             |
| <b>Sygdomsmanifestationer, n (%)</b>                                                                 |                           |                     |
| Ødem                                                                                                 | 45 (71,4)                 | 32 (52,5)           |
| Træthed                                                                                              | 16 (25,4)                 | 8 (13,1)            |
| Hæmaturi                                                                                             | 37 (58,7)                 | 39 (63,9)           |
| Forhøjet blodtryk                                                                                    | 35 (55,6)                 | 29 (47,5)           |
| Hyperlipidæmi                                                                                        | 24 (38,1)                 | 19 (31,1)           |
| Nefrotisk syndrom                                                                                    | 32 (50,8)                 | 27 (44,3)           |
| Proteinuri                                                                                           | 58 (92,1)                 | 55 (90,2)           |



|                                                                    | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Nedsat GFR                                                         | 21 (33,3)                 | 14 (23,0)           |
| <b>Baseline 24 timers uPCR (mg/g)</b>                              |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 3954,73 (2887,646)        | 3290,13 (2357,499)  |
| Min; max                                                           | 631,0; 14624,0            | 730,0; 14351,0      |
| <b>Baseline-uPCR i tripliket FMU efter gruppe<br/>(g/g), n (%)</b> |                           |                     |
| ≥3 g/g                                                             | 24 (38.1)                 | 16 (26.2)           |
| 1 to <3 g/g                                                        | 34 (54.0)                 | 39 (63.9)           |
| <1 g/g                                                             | 5 (7.9)                   | 6 (9.8)             |
| <b>Baseline eGFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>                   |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 78,5 (34,12)              | 87,3 (37,05)        |
| Min; max                                                           | 25; 161                   | 24; 156             |
| <b>Baseline eGFR efter gruppe, n (%)</b>                           |                           |                     |
| <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                     | 21 (33,3)                 | 20 (32,8)           |
| ≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                     | 42 (66,6)                 | 41 (67,2)           |
| <b>Baseline-serumkreatin (mg/dL)</b>                               |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 1,143 (0,5721)            | 1,101 (0,6474)      |
| Min; max                                                           | 0,45; 2,71                | 0,43; 3,01          |
| <b>Baseline serum C3 (mg/dL)</b>                                   |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 60,635 (45,7332)          | 56,311 (35,5540)    |
| Min; max                                                           | 10,00; 160,00             | 10,00; 130,00       |

<sup>a</sup> Etnicitet er ikke rapporteret for alle deltagere, da indsamling af oplysninger om etnicitet ikke er tilladt i visse lande.

Forkortelser: C3, komplement 3; C3G, C3-glomerulopati; C3GN, C3-glomerulonefritis; DDD, dense deposit disease; eGFR, estimeret glomerulær filtrationsrate; GFR, glomerulær filtrationsrate; FMU, første morgenurin; IC-MPGN, immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis; ITT, intention-to-treat; Q1, nedre kvartil; Q3, øvre kvartil; SD, standardafvigelse; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio.



Patienterne havde generelt bevaret nyrefunktion (middel eGFR ca. 78–87 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), men betydelig grad af proteinuri (median 2861 mg/g). De fleste patienter modtog samtidig understøttende behandling, som inkluderede RAAS-hæmning og immunsuppression (se Tabel 10). Studiet inkluderede både patienter med og uden nyretransplantation, dog var andelen af tidligere nyretransplanterede få (hhv. 8 % og 7 %).

#### Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at populationen i det kliniske studie overordnet er repræsentativ for danske patienter med C3G og IC-MPGN. I dansk klinisk praksis forventer man dog kun sjældent at opstarte behandlingen, hvis patienten præsenterer med et uPCR-niveau < 1 g/g. I VALIANT havde hhv. 8 % og 10 % uPCR-niveau < 1 g/g ved baseline. uPCR kan dog ikke stå alene ved valg af behandling, da der også er andre faktorer der gør sig gældende, fx symptomer, sygdomshistorik, nyrefunktion.

Indikationen for pegcetacoplan er bred. I dansk klinisk praksis forventes det, at egnede kandidater til pegcetacoplan vil være patienter som enten ikke er tilstrækkeligt behandlet eller oplever behandlingssvigt med nuværende standardbehandling, og derudover nydiagnosticerede patienter der præsenterer med fx nefrotisk syndrom og har behov for immunsuppressiv behandling, hvor man i stedet for nuværende immunsuppressiva i stedet vil anvende pegcetacoplan.

Medicinrådet vurderer, at der er visse forskelle mellem behandlingsarmene i studiet, som kan underestimere effekten af pegcetacoplan relativt til standardbehandlingen. For eksempel fremstår patienterne i pegcetacoplan-armen med mere aktiv sygdom, herunder flere sygdomsmanifestationer (fx ødem 71 vs. 53 %), højere grad af proteinuri (uPCR; 3954 vs. 3290 mg/g) og lavere nyrefunktion (eGFR) ved baseline (79 vs. 87 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Selvom C3G og IC-MPGN er to forskellige sygdomme, minder de om hinanden i udtryk og prognose. Medicinrådet accepterer derfor at populationerne vurderes samlet.

#### 3.2.2 Intervention

Interventionen er pegcetacoplan doseret som i VALIANT-studiet.

I VALIANT-studiet var dosis forskellig alt efter vægt jf. Tabel 9.

**Tabel 9. Dosis af pegcetacoplan**

| Kropsvægt      | Første dosis<br>(infusionsvolumen)                                               | Anden dosis<br>(infusionsvolumen) | Vedligeholdelsesdosis<br>(infusionsvolumen) |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------|
| 30 til <35 kg  | 540 (10 ml)                                                                      | 540 (10 ml)                       | 648 to gange ugentligt<br>(12 ml)           |
| 35 til < 50 kg | 648 mg (12 ml)                                                                   | 810 (15 ml)                       | 810 mg to gange<br>ugentligt (15 ml)        |
| ≥ 50 kg        | 1080 mg to gange ugentligt administreret på dag 1 og dag 4 i hver uge<br>(20 ml) |                                   |                                             |



Den subkutane infusion foregår via infusionspumpe, som kan give doser på op til 20 ml. Lægemidlet kan efter oplæringsperiode selvadministreres. Infusionstiden er 30 minutter (hvis der bruges to infusionssteder) eller 60 minutter (hvis der bruges ét infusionssted) hvis infusionsvolumen er 20 ml.

Behandlingen blev administreret som tillæg til stabil baggrundsbehandling (RAAS-, SGLT2-hæmmere, immunsuppressiva, og kortikosteroid). Af Tabel 10 ses baggrundsbehandlingen, som patienterne i VALIANT fik samtidig med deres studiebehandling (pegcetacoplan eller placebo).

**Tabel 10. Samtidig medicinsk behandling i den randomiserede kontrollerede periode (uge 0-26).**

|                                                            | Pegcetacoplan (n = 63), n (%) | Placebo (n = 61), n (%) |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| <b>ACE-hæmmere/angiotensin II-receptorblokkere (RAASi)</b> | 57 (90,5)                     | 56 (91,8)               |
| <b>Immunsuppressiva</b>                                    | 47 (74,6)                     | 42 (68,9)               |
| Mycophenolatmofetil                                        | 36 (57,1)                     | 34 (55,7)               |
| Mycophenolatnatrium                                        | 2 (3,2)                       | 4 (6,6)                 |
| Mycophenolsyre                                             | 4 (6,3)                       | 1 (1,6)                 |
| Tacrolimus                                                 | 12 (19,0)                     | 11 (18,0)               |
| Tacrolimusmonohydrat                                       | 0                             | 1 (1,6)                 |
| Ciclosporin                                                | 0                             | 1 (1,6)                 |
| Tocilizumab                                                | 1 (1,6)                       | 0                       |
| <b>Kortikosteroider (systemisk brug)</b>                   | 25 (39,7)                     | 24 (39,3)               |
| Prednison                                                  | 17 (27,0)                     | 16 (26,2)               |
| Prednisolon                                                | 8 (12,7)                      | 5 (8,2)                 |
| Deflazacort                                                | 0                             | 1 (1,6)                 |
| Hydrokortison                                              | 0                             | 1 (1,6)                 |
| Meprednison                                                | 0                             | 1 (1,6)                 |
| Methylprednisolon                                          | 0                             | 1 (1,6)                 |
| Prednisolonehemisuccinat                                   | 0                             | 1 (1,6)                 |
| <b>SGLT2-hæmmere</b>                                       | 7 (11,1)                      | 6 (9,8)                 |



|                                     | Pegcetacoplan (n = 63), n (%) | Placebo (n = 61), n (%) |
|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Dapagliflozin                       | 3 (4,8)                       | 4 (6,6)                 |
| Dapagliflozin-propanediolmonohydrat | 4 (6,3)                       | 1 (1,6)                 |
| Empagliflozin                       | 0                             | 1 (1,6)                 |

Forkortelser: ACE: angiotensinkonverterende enzym, SGLT2: natrium-glucose cotransporter 2, RAASI: renin-angiotension-aldosteron-system-inhibitor.

### Medicinrådets vurdering af intervention

Ovenstående beskrivelse af interventionen svarer til forventet dansk klinisk praksis, hvor pegcetacoplan introduceres som en behandlingsmulighed i tillæg til stabil baggrundsbehandling/SoC.

Behandlingen vil kunne hjemmearchiveres, hvilket er en fordel for de patienter der ønsker dette. En mindre andel vil foretrække at komme på hospitalet for administration. Behandlingen forventes at fortsætte kontinuerligt så længe den er veltolereret.

Den stabile baggrundsbehandling i VALIANT (Tabel 10) stemmer overordnet overens med forventningen i dansk klinisk praksis. Dog vil langt flere få SGLT2-hæmmere (op mod 90 %) end de 11 % i studiet. Det betyder, at standardbehandlingen i dansk klinisk praksis vil være mere optimeret. Det forventes dog ikke at have betydning for den relative vurdering af effekten, da det samme gør sig gældende i komparatorarmen.

Baggrundsbehandlingen i VALIANT er den samme mellem armene, som illustreret af Tabel 10. Det vil dog forventes, at patienter i pegcetacoplan behandling vil få et mindre behov for immunsuppressiv behandling og steroid med tiden, da pegcetacoplan specifikt hæmmer den bagvedliggende patofysiologi.

### 3.2.3 Komparator

I VALIANT er komparator placebo i tillæg til nuværende standardbehandling (SoC). SoC i VALIANT er præsenteret i Tabel 10. Her fik 92 % RAAS-hæmmer, 69 % immunsuppression (heraf størstedelen MMF), 40 % fik glukokortikoid, og 10 % fik en SGLT2-hæmmer.

### Medicinrådets vurdering af komparator

Relevante behandlingsmuligheder i dansk klinisk praksis består primært af understøttende behandling, herunder RAAS-hæmmere, SGLT2-hæmmere og immunsuppressiv behandling. Medicinrådet vurderer, at behandlingen i VALIANT stemmer godt overens med dansk klinisk praksis, bortset fra andelen der modtog SGLT2-hæmmere, som er højere i dansk klinisk praksis (op mod 90 %) end de 10 % som modtog det i placebo-armen af VALIANT. Derudover kan rituximab også anvendes som immunsuppressiv behandling i dansk klinisk praksis. Det var dog ikke tilladt at indgå i VALIANT, hvis patienten modtog rituximab. Det vurderes at have minimal betydning for vurderingen af den relative effekt mellem armene i VALIANT, da det også ville gælde for pegcetacoplan-armen.



Derudover var det heller ikke tilladt at modtage andre komplementhæmmere end pegcetacoplan som baggrundsbehandling i VALIANT-studiet. I dansk klinisk praksis anvendes komplementhæmmeren eculizumab i få udvalgte tilfælde, fx ved hurtigt progredierende sygdom, hvor nuværende immunsuppressive behandlinger er uden tilstrækkelig effekt. Baseret på nuværende studiegrundlag, kan det dog ikke vurderes, hvilken effekt pegcetacoplan har mod eculizumab til de udvalgte patienter der havde været relevante til eculizumab, eller om gevinsten ved pegcetacoplan havde været mindre, hvis baggrundsbehandlingen også kunne inkludere eculizumab.

Medicinerådet accepterer dog, at baggrundsbehandlingen ikke inkluderer eculizumab, da behandlingen kun vil være relevante for få patienter, da behandlingen ikke anvendes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis, og da behandlingen dertil er off-label.

### 3.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål i VALIANT-studiet:

- Ændring i uPCR (log-transformeret) fra baseline
- Andel af patienter der opnår et komposit renalt endepunkt (stabil/forbedret eGFR og  $\geq 50\%$  reduktion i uPCR)
- Andel af patienter med  $\geq 50\%$  reduktion i uPCR
- Ændring fra baseline i eGFR
- Andel af patienter med reduktion i C3c-farvning
- Ændring i C3G histologisk aktivitets-score
- Andel af patienter der opnår proteinuri  $< 1$  g/dag
- Andel af patienter med normalisering af serum C3-niveauer
- Ændring i helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt ved EQ-5D-5L, EQ-VAS, FACIT-Fatigue og KDQoL
- Sikkerhedsdata

#### Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet inkluderer effektmål vedr. uPCR og eGFR i vurderingen af pegcetacoplans effekt. Derudover inkluderes EQ-5D-5L og EQ-VAS til at belyse HRQoL (se mere i afsnit 5).

Medicinerådet vurderer, at uPCR er relevant i forhold til at vurdere behandlingsrespons. Behandlingsrespons kan udskyde behovet/tidspunktet for erstatningsterapi (dialyse og/eller nyretransplantation). Ydermere vurderer Medicinerådet, at eGFR er et vigtigt supplement til uPCR, da det giver information om nyrefunktionens udvikling på længere sigt.

uPCR og eGFR er hyppigt anvendte effektmål i kliniske studier vedr. C3G og IC-MPGN. Begge anvendes som surrogatendepunkter, da ændringer i proteinuri og eGFR hænger sammen med risikoen for sygdomsprogression, nyresvigt, dialyse og transplantation, dog er validiteten stærkest dokumenteret for eGFR [15].

Medicinerådet bemærker, at følgende effektmål også havde været relevante at kunne vurdere: 1) Ændring i forbrug af steroidbehandling, da det er bivirkningstungt, især hos børn, hvor langvarig behandling bl.a. hæmmer væksten og nedsætter knoglestyrken, 2)



hårde kliniske endepunkter, såsom andelen af patienter der progredierer til terminalt nyresvigt, behov for dialyse, nyretransplantation eller død. Denne type endepunkter anses for mere direkte patientrelevante. Det kræver dog studier med lang opfølgning og stor stikprøvestørrelse at kunne vise en forskel.

### 3.3 Sammenligning af effekt

#### 3.3.1 Analysemetode

##### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har baseret analysen af klinisk effekt og sikkerhed på en direkte sammenligning af studiearmene i VALIANT. Analyserne af effekt baserer sig på ITT-populationen.

Ansøger har indsendt data for både uge 26 (randomiseret periode) og uge 52 (OLP, som inkluderer overkrydsning fra placeboarmen til pegcetacoplan).

Analyserne vedrørende sikkerhed baserer sig på sikkerhedspopulationen som var alle randomiserede patienter der modtog mindst én dosis af den tildelte behandling.

##### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Til vurdering af den relative effektestimater anvendes data fra den randomiserede periode i VALIANT. Medicinrådet anvender data for uge 52 som supplement til at belyse effekten af pegcetacoplan med så lang opfølgningstid som muligt. Medicinrådet har derudover suppleret med relevante opgørelser fra European Renal Association kongres 2026, hvor pegcetacoplan blev præsenteret.

Medicinrådet præsenterer ikke særskilte subgruppeanalyser som indgik i VALIANT. Det skyldes, at de ikke viste nogen statistisk signifikant forskellige resultater ift. ITT-populationen.

#### 3.3.2 Oversigt over effektestimater

**Tabel 11. Resultater fra den komparative analyse af pegcetacoplan versus placebo fra baseline til uge 26**

| Effektmål                                                                         | Pegcetacoplan (n=63)    | Placebo (n=61)           | Resultat                |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| Ændring fra baseline til uge 26 i log-transformeret uPCR, LS-gennemsnit (95 % CI) | -1,115 (-1,381; -0,849) | 0,029 (-0,090; 0,148)    | -1,144 (-1,437; -0,851) |
| Ændring i eGFR fra baseline til uge 26, LS-gennemsnit (95 % CI)                   | -1,497 (-5,892; 2,899)  | -7,808 (-11,570; -4,047) | 6,312 (0,501; 12,122)   |

Forkortelser: C3, komplement 3; C3G, C3-glomerulopati; eGFR, estimeret glomerulær filtrationsrate; LS, least square; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; CI, konfidensinterval.



### 3.3.3 Ændring i uPCR

uPCR bruges til at måle proteinuri. Proteinuri er en surrogatmarkør for skade af glomeruli og dermed associeret med progression af sygdommene. Det er et centralt mål i både klinisk praksis og kliniske studier inden for nyresygdomme, hvor det er velegnet til studier af kort varighed og er let at måle. Et normalt til mildt forhøjet uPCR niveau er  $< 0,15$  g/g, mens moderat forhøjet er mellem  $0,15 - 0,5$  g/g, svært forhøjet er  $> 0,5 - 3,0$  g/g, og svært forhøjet (nefrotisk syndrom) er  $> 3,5$  g/g [16]. I VALIANT havde patienter ved baseline et gennemsnitligt uPCR-niveau på 3,9 i pegcetacoplan-armen og 3,3 i placebo-armen.

Ændring i uPCR blev i VALIANT målt i morgenurin (First Morning Urine, FMU). I stedet for kun én enkelt urinprøve ved baseline og fx uge 26, blev der anvendt et gennemsnit af flere urinprøver for at få et mere stabilt og præcist estimat af patienternes proteinuri. Baselinemålingen er derfor et gennemsnit af mindst 6 ud af 9 FMU-prøver fra screening til dag 1. Ligeledes er uge 26 målingen af uPCR et gennemsnit af mindst 6 ud af 9 FMU-prøver fra uge 24-26.

#### Ændring i uPCR fra baseline til 26 uger

Ændringen i uPCR fra baseline til uge 26 blev defineret som ændringen i log-transformeret uPCR, analyseret ved en mixed model for repeated measures (MMRM)<sup>2</sup>.

Ændring fra baseline til uge 26 var størst i pegcetacoplan-armen med en forskel på  $-1,144$  (95 % CI  $-1,437; -0,851$ ) i LS-gennemsnit. Se Tabel 12.

**Tabel 12. Ændring i LS-gennemsnit af log-transformeret uPCR fra baseline til uge 26, ITT**

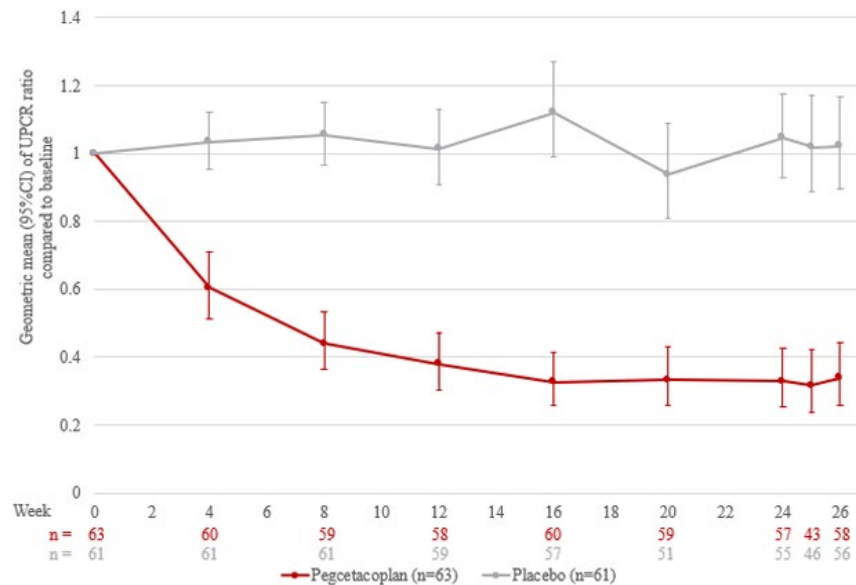
|                                    | Pegcetacoplan (n=63)    | Placebo (n=61)  |
|------------------------------------|-------------------------|-----------------|
| LS-gennemsnit (SE)                 | -1,115 (0,1356)         | 0,029 (0,0606)  |
| 95 % CI i LS-gennemsnit            | (-1,381; -0,849)        | (-0,090; 0,148) |
| Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI): | -1,144 (-1,437; -0,851) |                 |

Forkortelser: CI, konfidensinterval; ITT, intent-to-treat; LS, least square; SE, standardfejl; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio

<sup>2</sup> Modellen inkluderer faste kategoriske effekter for behandlingsgruppe, visit, stratificeringsfaktorer, sygdomstype (C3G vs. IC-MPGN) samt interaktionen mellem visit og behandlingsgruppe, samt den kontinuerlige, faste kovariat bestående af log-transformeret uPCR ved baseline.



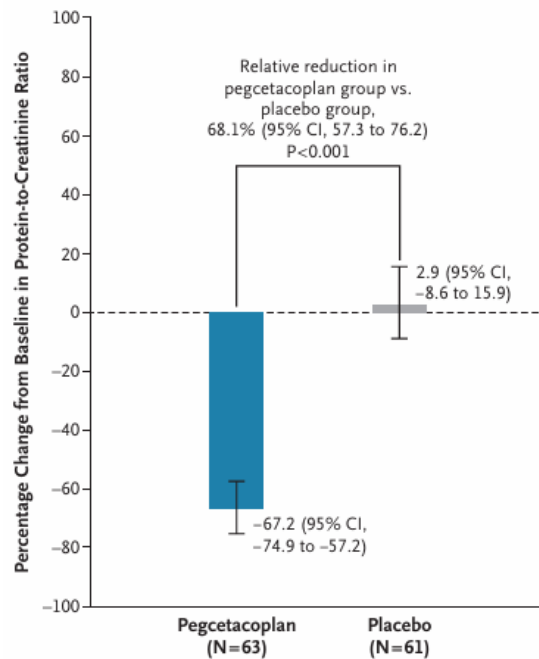
Af Figur 3 ses ændring i geometrisk gennemsnit<sup>3</sup> fra baseline over tid i den randomiserede periode af studiet. Det geometriske gennemsnit (95 % CI) fra baseline til uge 26 var 0,328 (0,251; 0,428) for pegcetacoplan-gruppen og 1,029 (0,914; 1,159) for placebogruppen.



**Figur 3. Ændring i geometrisk gennemsnit fra baseline til uge 26 i uPCR [17].**

Omsat til relativ reduktion svarer ændringen til en reduktion i uPCR svarende til 67,2 % i pegcetacoplan-gruppen og en stigning på 2,9 % i placebogruppen (relativ reduktion: 68,1 %; 95 % CI: 57,3; 76,2;  $p < 0,001$ , se Figur 4).

<sup>3</sup> Geometrisk gennemsnit er en måde at beregne gennemsnit på. Det er mindre følsomt over for ekstreme observationer. Det geometriske gennemsnit beregnes ud fra log-transformerede værdier. Et geometrisk gennemsnit af uPCR-ratio ved uge 26 på 0,33, betyder at den gennemsnitlige patients uPCR var faldet med 33% ift. baselineværdien.



**Figur 4. Ændring i uPCR ved uge 26 [14].**

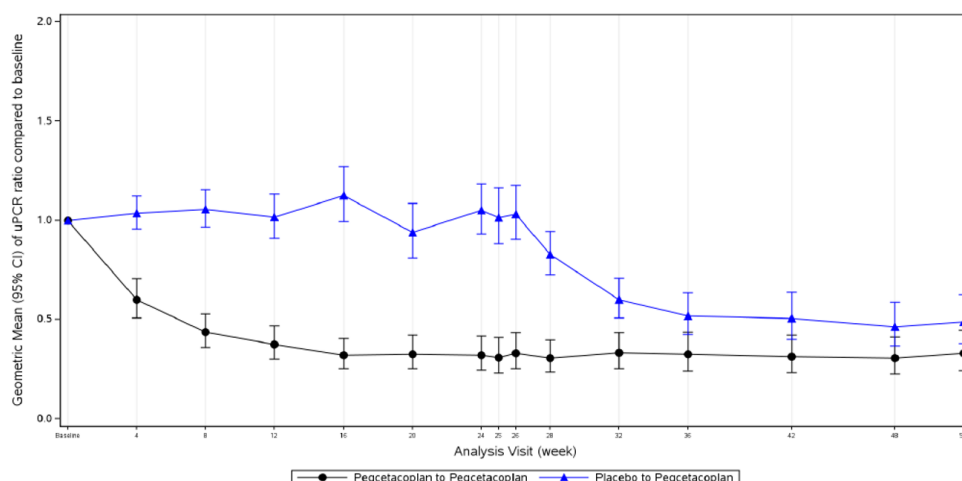
I VALIANT undersøgte man også hvor stor en andel der opnåede en uPCR-værdi på <1 g/dag ved uge 26. I pegcetacoplan-armen var den andel 23/63 (36,5 %) og for placebo-armen var andelen 7/61 (11,9 %), svarende til næsten 6 gange større sandsynlighed for et fald i uPCR til <1 g/dag med pegcetacoplan (odds ratio (95 % CI) = 5,75 (2,11; 15,72))

#### **Ændring i uPCR ved 52 uger**

Når den ublindede del af VALIANT studiet (OLP) inkluderes ses det at, faldet i uPCR fra den randomiserede periode i pegcetacoplan-pegcetacoplan-gruppen er vedvarende. Patienter i placebo-pegcetacoplan-gruppen oplevede et fald i uPCR ved skift til pegcetacoplan ved uge 26, som varede hele studiet igennem (til uge 52), se figur 5.

Der blev observeret en 67,2 % reduktion i uPCR mellem baseline og uge 52 i pegcetacoplan-pegcetacoplan-gruppen baseret på det geometriske gennemsnit (0,33; 95 % CI 0,24; 0,45).

I placebo-pegcetacoplan-gruppen blev der observeret en 51,3 % reduktion i uPCR fra baseline til uge 52 baseret på det geometriske gennemsnit (0,49; 95 % CI 0,38; 0,62).



**Figur 5. Ændring i geometrisk gennemsnit (+/- SE) fra baseline til uge 52 i uPCR.**

#### Opfølgingsdata fra VALE op til 76 uger

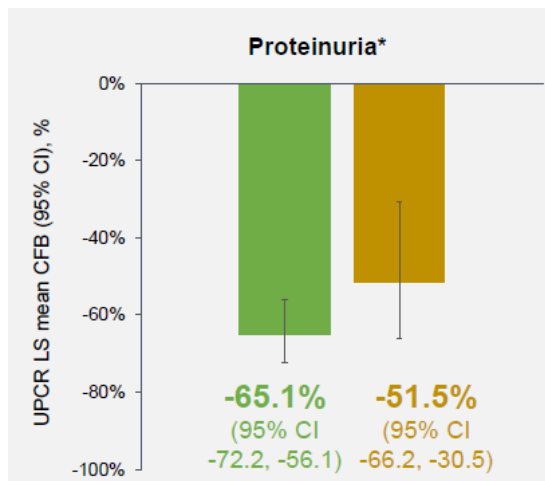
VALE-studiet er det enkeltarmede, ikke-randomiserede, ublindede opfølgingsstudie af VALIANT. Studiet følger patienterne i ca. 2,5 år/120 uger (som er inkl. de 52 uger i VALIANT).

Ved uge 76 var den geometriske gennemsnitsratio for uPCR i forhold til baseline 0,32 (95% CI 0,19; 0,51) i pegcetacoplan-pegcetacoplan-armen og 0,35 (95% CI 0,23; 0,52) i placebo-pegcetacoplan-armen. Forskellen mellem grupperne var ikke statistisk signifikant ( $p = 0,754$ ), hvilket indikerer at reduktionen i proteinuri blev opretholdt ved fortsat behandling med pegcetacoplan og også blev opnået hos patienter der skiftede fra placebo til pegcetacoplan[18].

#### Arvævdannelse og effekten på uPCR

En post-hoc analyse præsenteret i juni 2026 på European Renal Association kongres viste, at jo mindre skadet nyren er desto større effekt. Her blev patienterne stratificeret på baggrund af *Interstitial Fibrosis and Tubular Atrophy* (IFTA), der vurderes ved nyrebiopsi. Graden af IFTA er en prognostisk markør, som fortæller hvor meget irreversibel arvævdannelse nyren har. Man inddelte patienter i IFTA  $\leq 25\%$  ( $N=94$ ) og IFTA 26-50 % ( $N=23$ ), og analyserede ved uge 52 hvor stor ændringen i uPCR fra baseline var ved behandling med pegcetacoplan<sup>4</sup>. Resultatet viste, at behandling med pegcetacoplan reducerede uPCR uanset arvævdannelse af nyren, reduktionen var dog størst i gruppen som havde mindst arvævdannelse, dvs. IFTA  $\leq 25\%$ , her var reduktionen 65,1 % mod 51,5 % i IFTA 26-50 %. Se Figur 6.

<sup>4</sup> Data inkluderede: patienter i den oprindelige pegcetacoplan-arm (52 uger) og patienter der skiftede fra placebo til pegcetacoplan (26 uger i VALIANT + 26 uger i VALE). Patienter der havde  $>50\%$  IFTA i VALIANT blev ekskluderet



**Figur 6. Ændring fra baseline til uge 52 i uPCR, LS mean, % (95 % CI). Grøn kolonne: IFTA ≤ 25 % og orange kolonne IFTA 26-50 % [19].**

#### **Medicinrådets vurdering af ændringer i uPCR**

Medicinrådet vurderer, at pegcetacoplan medfører en relevant og markant reduktion i uPCR sammenlignet med SoC ved uge 26, svarende til en relativ reduktion i proteinuri på ca. 68 %. Supplerende data for 52 ugers behandling med pegcetacoplan viser en vedvarende reduktion. Årsagen til at placebo-pegcetacoplan-gruppen viser en lidt mindre reduktion (51 %) ved uge 52, kan skyldes, at nyrerne i de første 26 uger med placebo har fået irreversible skader. Dette understøttes også af resultaterne i post-hoc analysen fra ERA-kongressen som fandt, at der er størst potentiale for at reducere uPCR jo mindre skadet nyren er. Pegcetacoplan medfører dog stadig en relevant reduktion i uPCR trods større nyreskade.

Medicinrådet bemærker at opfølgningstiden på både 26 uger og 52 uger er kort i forhold til, at det er kroniske og progredierende sygdomme. Der foreligger derfor begrænset evidens for langtidseffekten på uPCR, men den kliniske forventning er, at effekten er vedvarende så længe den patofysiologiske mekanisme (overaktivering af komplement C3) hæmmes kontinuerligt.

#### **3.3.4 Ændring i eGFR**

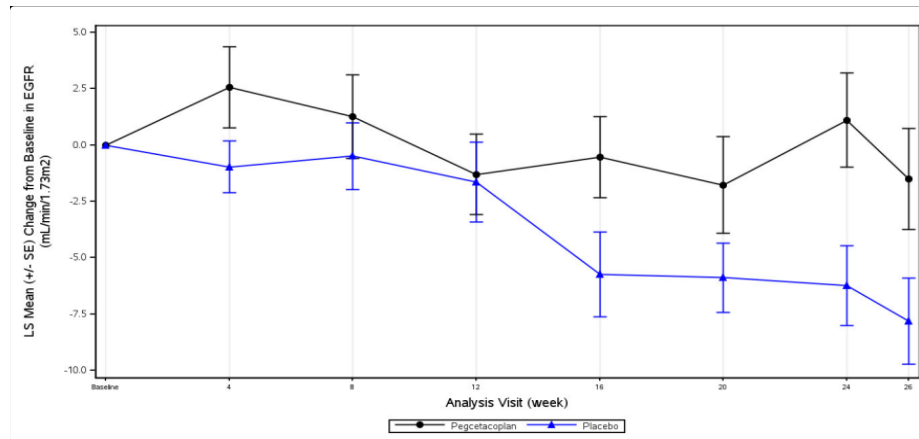
eGFR anvendes til at vurdere nyrefunktion over tid. eGFR er et klinisk relevant effektmål idet fald i eGFR er associeret med progression af kronisk nyresygdom og øget risiko for dialyse og transplantation. eGFR er et godt supplement til uPCR for at belyse sygdomsprogression, da kombinationen af disse mål giver et bredere billede af sygdomsaktivitet og funktionstab. Normal eGFR er > 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Den kliniske tærskel for sygdom er eGFR <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> [4]. Kronisk nyresygdom defineres ved vedvarende nedsat eGFR eller anden nyreskade over minimum 3 måneder.

##### **Ændring i eGFR fra baseline ved 26 uger**

Ændring i eGFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) fra baseline er rapporteret som least square (LS) mean. Faldet i eGFR fra baseline til uge 26 i pegcetacoplangruppen var -1,497 (95% CI; -



5,892 - 2,899) og for placebogruppen -7,808 (95% CI; -11,570 - 4,047). Forskellen mellem eGFR-ændringen ved 26 uger i de to grupper var 6,312 (95 % CI 0,501; 12,122), forskellen var dog ikke statistisk signifikant. Af Figur 7 ses ændring i eGFR fra baseline og over tid til uge 26.



**Figur 7. Ændring i eGFR fra baseline og over tid**

Baselineværdien for eGFR blev beregnet ud fra den seneste måling før behandlingsstart. Ændringen i eGFR fra baseline til uge 26 blev analyseret vha. en mixed model for repeated measures (MMRM), som tog højde for behandlingsgruppe, opfølgningstidspunkt, sygdomstype, stratificeringsfaktorer samt patienternes eGFR ved baseline.

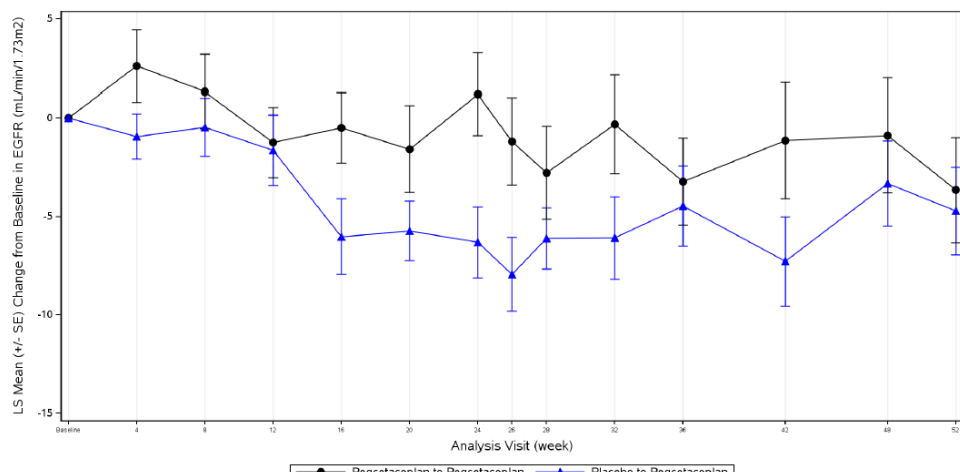
Forkortelser: eGFR, estimeret glomerulær filtrationsrate; ITT, intent-to-treat; LS, least squares; MMRM, mixed modeller for gentagne målinger; RCP, randomiseret kontrolleret periode; SE, standardfejl

### Ændring i eGFR fra baseline ved 52 uger

Inkluderes den ublindede del (OLP) af VALIANT (frem til uge 52) ses det, at eGFR forbliver stabiliseret i pegcetacoplan-pegcetacoplan-gruppen.

Efter et initialt fald de første 26 uger i placebo-pegcetacoplan-gruppen stabiliserede eGFR sig nogenlunde i resten af behandlingsperioden efter initiering af pegcetacoplan. Se Figur 8.

Den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 52 i eGFR (ml/min/1,72m<sup>2</sup>) var -3,65 (95 CI: -8,93; 1,62) for pegcetacoplan-pegcetacoplan-gruppen, og -4,72 (95 % CI -9,13; -0,31) for placebo-pegcetacoplan-gruppen. Det giver en forskel på 1,067 (95 % CI -5,80; 7,94), forskellen var dog ikke statistisk signifikant, som det ses af konfidensintervallet.



**Figur 8. LS-gennemsnit i ændring fra baseline til uge 52 i eGFR, VALIANT ITT-population**

#### Opfølgningsdata fra VALE op til 64 uger

Foreløbig data fra VALE-studiet tyder på at den observerede stabilisering af nyrefunktionen opretholdes frem til uge 64. Da de aktuelt data kun omfatter 12 ugers yderligere opfølgning ud over VALIANT-studiet, er der fortsat usikkerhed om den langsigtede effekt [18].

#### Medicinerådets vurdering af ændring i eGFR

Det ses af resultaterne, at eGFR har et mere fluktuerende forløb end uPCR, og det ikke har været muligt at vise en statistisk signifikant forskel i eGFR i løbet af studiets forløb. Det kan skyldes, at eGFR naturligt fluktuerer over tid, og kan påvirkes af flere faktorer, fx kost og sygdom. Opfølgningstiden på hhv. 26 og 52 uger er dertil kort i forhold til at vurdere eGFR. Selvom forskellen i eGFR mellem pegcetacoplan og placebo ikke er statistisk signifikant, peger effekttestimatet i retning af en langsommere forværring af nyrefunktionen med pegcetacoplan. Sammenholdt med lægemidlets virkningsmekanisme og de observerede effekter på fx uPCR kan resultaterne vedr. eGFR derfor anses som understøttende for en mulig behandlingsgevinst, om end der er betydelig usikkerhed om effektens størrelse.

### 3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen (safety set) omfattede alle patienter der modtog mindst én dosis studiebehandling. I alt udgjorde safety set'et i RCT-perioden 124 patienter (svarende til ITT-populationen). De rapporterede uønskede hændelser er klassificeret i hht. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA).

Af Tabel 13 ses en oversigt over uønskede hændelser i de første 26 uger af VALIANT-studiet.

**Tabel 13. Oversigt over uønskede hændelser**

|                                                                     | Pegcetacoplan<br>(n=63) | Placebo<br>(n=61) | Forskel,<br>procentpoint | Forskel, RR<br>(95% CI) |
|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|
| Alle uønskede hændelser,<br>n (%)                                   | 53 (84,1)               | 57 (93,4)         | -9,3                     | NR                      |
| Alvorlige uønskede hændelser<br>(SAE), n (%)                        | 6 (9,5)                 | 6 (9,8)           | -0,3                     | 0,968 (0,330;<br>2.838) |
| Uønskede hændelser af grad<br>≥3, n (%)                             | NR                      | NR                | NR                       | NR                      |
| Dosisreduktion på grund af<br>uønskede hændelser, n (%)             | NR                      | NR                | NR                       | NR                      |
| Seponerer af behandling på<br>grund af uønskede hændelser,<br>n (%) | 1 (2)                   | 1 (2)             | 0                        | NR                      |

Forkortelser: CI, konfidensinterval; NR, ikke rapporteret; RR, risk ratio.

Incidensen af uønskede hændelser var næsten 10 %-point højere i placebo-armen vs pegcetacoplanarmen (93 % vs 84 %). De hyppigst typer rapporterede uønskede hændelser i den randomiserede periode (TEAE ≥ 10 % i mindst én behandlingsarm) var for hhv. pegcetacoplan- og placeboarmen; reaktioner på indstiksstedet (28,6 % vs. 27,9 %), feber (19,0 % vs. 9,8 %), nasopharyngitis (17,5 % vs. 11,5 %), hovedpine (12,7 % vs. 16,4 %) og opkast (7,9 % vs. 13,1 %). Se Tabel 14.

6 patienter i hver gruppe (dvs. 10 % i hver gruppe) oplevede mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE). Nyre og urinvejssygdom var en af de mest almindelige SAEs (2 patienter i pegcetacoplanarmen og 4 patienter i placeboarmen), og dernæst infektioner (3 patienter i pegcetacoplanarmen og 1 patient i placeboarmen). Der var et dødsfald i pegcetacoplanarmen, hvilket skyldtes respiratorisk svigt som følge af COVID-19 pneumoni. Der blev ikke rapporteret hændelser relateret til infektioner med kapselbærende bakterier.

**Tabel 14. Liste over uønskede hændelser (≥10 % alle uanset alvorlighed, ≥2 % SAE)**

|                        | Pegcetacoplan (n = 63) |       | Placebo (n = 61) |       |
|------------------------|------------------------|-------|------------------|-------|
|                        | Alle                   | SAE   | Alle             | SAE   |
| Feber, n (%)           | 12 (19,0)              | 1 (2) | 6 (9,8)          | 0     |
| Nasopharyngitis, n (%) | 11 (17,5)              | 0     | 7 (11,5)         | 0     |
| Hovedpine, n (%)       | 8 (12,7)               | 0     | 10 (16,4)        | 0     |
| Opkast, n (%)          | 5 (7,9)                | 0     | 8 (13,1)         | 1 (2) |

Forkortelser: NA, not applicable; SAE, alvorlige bivirkninger



Ud af 124 patienter i ITT-populationen gik 118 patienter videre til OLP og modtog minimum én dosis pegcetacoplan; 61 patienter fortsatte med at modtage pegcetacoplan (pegcetacoplan-pegcetacoplan) og 57 patienter skiftede fra placebo til pegcetacoplan (placebo-pegcetacoplan).

I hele studieperioden, dvs. 52 uger (RCT+OLP, overall study safety set 118 patienter) oplevede 53 patienter i pegcetacoplanarmen og 57 patienter i placeboarmen uønskede hændelser af en hver grad (84,1 % vs. 93,4 %) fordelt på hhv. 390 vs 380 antal hændelser. De mest hyppige uønskede hændelser (rapporteret på hvor mange patienter der oplevede den uønskede hændelse) var diarré (8,2 % vs. 14,0 %), hovedpine (6,6 % vs. 12,3 %), nasopharyngitis (11,5 % vs. 5,3 %), feber (8,2 % vs. 8,8 %) og opkastning (11,5 % vs. 3,5 %). Dertil oplevede 14 (11,7 %) patienter mindst én SAE i hele studieforløbet, hvoraf de hyppigste var infektioner. Der var ingen enkeltstående alvorlige uønskede hændelser (SAEs) som forekom med en frekvens på  $\geq 3\%$  i nogen af behandlingsarmene.

### **Uønskede hændelser af særlig opmærksomhed**

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

Disse reaktioner er relevante, da administrationen sker ved subkutane indstik kontinuerligt to gange ugentligt. Ansøger har undersøgt forekomsten af injektionsrelaterede reaktioner hos patienter behandlet med pegcetacoplan i flere kliniske studier på tværs af indikationer, herunder C3G/primær IC-MPGN, PNH og andre komplimentmedierede sygdomme. Data, præsenteret på ERA kongres i juni 2026, viser at injektionsrelaterede reaktioner på tværs af indikationerne forekommer hyppigst i starten af behandlingen med pegcetacoplan, men aftager over tid. De nuværende langsigtede data indikerer, at behandlingen generelt tolereres godt ved fortsat brug. [20]

#### *Kapselbærende infektioner*

Ved komplementhæmning er man især bekymret for infektioner med kapselbærende bakterier, da komplementsystemet er centralt for bekæmpelse heraf. Derfor stilles der også krav til vaccination af de mest alvorlige inden opstart af behandling med pegcetacoplan. Infektionerne er sjældne og derfor svære at indfange i kliniske studier, derfor har ansøger lavet en real-world safety dataanalyse på tværs af indikationer og komplementhæmmere som blev præsenteret i juni 2026 på ERA-kongres. Analysen inkluderede over 3500 patientårs erfaring med pegcetacoplan. Analysen viste, at infektionsraten med kapselbærende bakterier var lavere for pegcetacoplan end andre komplementhæmmere. Opgjort i patientår var infektionsraten med kapselbærende bakterier for pegcetacoplan 0,17/100 patientår, hvilket var på linje eller lavere end meningokok infektionsrater for C5-hæmmeren eculizumab (0,28/100 patientår i kliniske studier og 0,25/100 patientår i real-world) og C5-hæmmeren ravulizumab (0,18/100 patientår i kliniske studier og 0,10/100 patientår i real-world) [21].

### **Medicinrådets vurdering af sikkerhed**

Der ses ikke væsentlige forskelle mellem pegcetacoplan- og placebogruppen med hensyn til forekomst af uønskede hændelser, og der er ikke identificeret sikkerhedssignaler af væsentlig bekymring. De hyppigste uønskede hændelser er generelt milde og varierer mellem behandlingsarmene uden et entydigt mønster. I studiet fik kontrolarmen



placebo, hvilket har givet patienterne i placebo-armen infusionsrelateret reaktioner, som de ellers ikke havde fået, hvis de bare havde fået SoC. Derfor er den relative forskel mellem armene vedr. infektionsrelaterede reaktioner ikke retvisende for hvordan billedet vil være i klinisk praksis, hvor det primært vil være en uønsket hændelse som følge af behandling med pegcetacoplan. Reaktionerne der måtte forekomme i forbindelse med administration af pegcetacoplan er dog håndterbare og virker til at være forbigående og hyppigst ved opstart.

Sikkerheden ved brug af pegcetacoplan på langt sigt (fx >10 års behandling) er ukendt og der er derfor tvivl om langtidsbivirkninger ved brug af pegcetacoplan.

Komplementsystemet er en del af immunforsvaret, hvilket kan give bekymringer vedr. infektionsrisikoen når det hæmmes. Det er en relevant bekymring i en population som allerede kan være immunsupprimeret på tidligere behandlinger, eller blevet nyretransplanteret, hvor der i forvejen følger langvarig immunhæmning for at undgå afstødning. Pegcetacoplan rammer dog specifikt den underliggende sygdomsmekanisme (C3 komplement protein), hvorimod nuværende behandling rammer bredt. Klinisk erfaring og forventning til forskel mellem bivirkningsprofilerne er derfor også en mere bred bivirkningsprofil ved nuværende behandling med bl.a. immunsuppression og højdosis steroid.

### 3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Behandling med pegcetacoplan viser i VALIANT-studiet en betydelig effekt på reduktion i uPCR og stabilisering af nyrefunktionen. Opfølgningstiden på 26 uger i den randomiserede periode er imidlertid kort set i lyset af, at der er tale om kroniske sygdomme, hvor behandlingen forventes at være livslang. Det er derfor relevant at følge de længerevarende data fra opfølgningsstudiet VALE der forventes afsluttet i 2027. Forventningen er, baseret på de nuværende resultater, som viser en vedvarende stabilisering af uPCR over 52 ugers behandling med pegcetacoplan, at effekten er vedvarende så længe komplementsystemet hæmmes.

Hverken VALIANT-studiet eller det tilhørende VALE-studie har på nuværende tidspunkt tilstrækkelig opfølgningstid til at belyse, om behandling med pegcetacoplan sammenlignet med standardbehandling reducerer risikoen for dialyse eller nyretransplantation. Studierne rapporterer i stedet surrogatendepunkter, som anses for markører for nyreskade og sygdomsprogression, men som ikke direkte dokumenterer effekt på hårde kliniske endepunkter.

Det er også usikkert hvilke langtidskonsekvenser/bivirkninger der er ved vedvarende hæmning af komplementsystemet, men en øget sårbarhed mod infektioner må forventes livslangt.



## 4. Fremskrivning af patientbevægelser

### 4.1 Anvendelse af eksterne kilder

Datagrundlaget for transitionssandsynligheder mellem helbredsstadier er kun delvist baseret på VALIANT-studiet. Der anvendes en række eksterne kilder og antagelser for de helbredsstadier, hvor data fra VALIANT ikke kan anvendes.

I det følgende gennemgås kort de eksterne kilder, som har en størst betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

#### 4.1.1 Caravaca-Fontan et al. (2020)

Ansøger har ikke data, der kan belyse transitionssandsynlighederne for henholdsvis at forblive i eller forlade stabilt sygdomsstadie (remission). Ansøger henviser derfor til Caravaca-Fontan et al., som viser, at blandt patienter, som opnår stabilt sygdomsstadie, forekommer tilbagefald hos en tredjedel af patienterne, med en mediantid til tilbagefald på 26 måneder (IQR 15-79 måneder) [7].

På den baggrund og på baggrund af ekspertudtalelse om, at tiden i stabilt sygdomsstadie kan variere fra uger til livstid, antager ansøger en median varighed i stabilt sygdomsstadie på ■■■ måneder. Under antagelse af, at risikoen er konstant over tid (eksponentiel fordeling) omregner ansøger det til en transitionssandsynlighed for at forlade stabilt sygdomsstadie på ■■■ % pr. cyklus og en sandsynlighed på ■■■ % pr. cyklus for at forblive i stabilt sygdomsstadie.

Denne antagelse er forbundet med betydelig usikkerhed. Hertil kommer, at evidensgrundlaget i Caravaca-Fontan et al. er baseret på et lille antal patienter [7].

#### 4.1.2 Dansk Nefrologisk Selskab (2023)

Ansøger har ikke data, der kan belyse transitionssandsynligheden fra dialyse-stadiet til transplantation. Ansøger anvender derfor data for median ventetid til nyretransplantation fra Dansk Nefrologisk Selskab, som de omregner til en transitionssandsynlighed pr. cyklus [8]. Rapporten er baseret på data fra den landsdækkende database for patienter med kronisk nyresvigt. Af rapporten fremgår det, at median ventetid for transplantation fra afdøde donorer er 14,8 måneder. Under antagelse af, at risikoen er konstant over tid (eksponentiel fordeling) omregner ansøger dette til en 3-måneders transitionssandsynlighed for at gå fra dialyse til transplantation på 13,1 %.

Ansøger har ikke beskrevet hvorvidt de observerede ventetider til transplantation er fuldt repræsentative for patienter med C3G eller IC-MPGN, herunder om disse patienter adskiller sig fra den generelle dialysepopulation, bl.a. med hensyn til alder og sandsynligheden for transplantation fra levende donor.



#### 4.1.3 Pruett et al. (2021)

Ansøger har ikke data for fordelingen mellem CKD-stadier blandt patienter efter nyretransplantation. Derfor anvender ansøger Pruett et al., et retrospektivt registerstudie baseret på data fra den amerikanske nationale transplantationsdatabase, som undersøger sammenhængen mellem donorkarakteristika og nyrefunktion (eGFR) efter transplantation [9].

Studiet er baseret på amerikanske transplantationsdata. Ansøger beskriver ikke overførbareheden til danske forhold, herunder hvordan donorsammensætning, patientkarakteristika og klinisk praksis kan afvige fra danske forhold.

Ansøger antager derudover, at fordelingen mellem uPCR-stadie inden for hvert CKD-stadie svarer til baselinefordelingen i VALIANT-studiet. Stadiefordelingen efter transplantation fremgår af Tabel 15.

**Tabel 15. Stadiefordeling efter transplantation**

|        | CKD 1 | CKD 2 | CKD 3 | CKD 4 |
|--------|-------|-------|-------|-------|
| uPCR 1 | ■     | ■     | ■     | ■     |
| uPCR 2 | ■     | ■     | ■     | ■     |
| uPCR 3 | ■     | ■     | ■     | ■     |
| I alt  | ■     | ■     | ■     | ■     |

Note: Fordeling mellem CKD og uPCR-stadie for patienter, der fået transplantation. 2,2 % antages at komme direkte i dialyse og fremgår ikke af tabellen.

Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio

#### 4.1.4 Andersson C. et al. (2024)

Ansøger har ikke data for andelen, der opnår succesfulde nyretransplantationer. Derfor anvender ansøger et dansk registerstudie fra Andersson et al., Studiet er baseret på landsdækkende data og undersøger blandt andet forekomsten af nyresvigt (defineret som tilbagevenden til dialyse eller re-transplantation) samt mortalitet efter nyretransplantation [10].

Anvendelsen af kilden er forbundet med usikkerhed. Studiet estimerer ikke direkte andele af succesfulde transplantationer, men rapporterer blandt andet en 1-års kumulativ mortalitet på 2,2 % blandt nyretransplanterede. Ansøger fortolker dette som et udtryk for andelen af fejlede transplantationer.

#### 4.1.5 Davies, S. (2024)

Ansøger har ikke data for andelen af patienter i dialyse, der modtager hhv. peritonealdialyse og hæmodialyse. Derfor anvender ansøger fordelingen fra Davies, S.[22].[22]. Andelen i peritonealdialyse er baseret på data fra Boerstra et al., som angiver antallet af incidente patienter i Danmark, der er opstartet peritonealdialyse [23].



#### 4.1.6 Quist et al. (2025)

Ansøger har ikke selv data, der kan belyse overdødeligheden blandt kronisk nyresyge C3G/IC-MPGN-patienter. Derfor anvender ansøger Quist et al., som bl.a. baserer sine mortalitetsestimater på Darlington et al., som er et systematisk litteraturreview af sammenhængen mellem CKD-sværhedsgrad, albuminuri og risikoen for kardiovaskulær morbiditet, kardiovaskulær mortalitet og total mortalitet [11], [24].

Reviewet omfatter 29 studier og viser, at risikoen for både kardiovaskulær og total mortalitet stiger i takt med sygdomsprogression og graden af albuminuri. Ansøger anvender de heraf afledte hazard ratioer til at beskrive overdødeligheden i modellens forskellige CKD-stadier.

Medicinerådet bemærker, at reviewet sammenfatter resultater fra forskellige populationer med forskellige sygdomsprofiler, som ikke nødvendigvis er sammenlignelige med den danske population med C3G og IC-MPGN.

##### **Medicinerådets vurdering af eksterne kilder**

Datagrundlaget for transitionssandsynligheder og mortalitet i den sundhedsøkonomiske analyse er i væsentligt omfang baseret på eksterne kilder og antagelser. Medicinerådet bemærker, at flere af de nødvendige estimater, herunder varighed af sygdomsstadiet stabil sygdom, ventetid til transplantation, fordeling mellem CKD-stadier efter transplantation og stadiespecifik overdødelighed, ikke kan forventes at kunne estimeres direkte på baggrund af VALIANT-studiet. Det vurderes derfor relevant og nødvendigt at supplere med eksterne datakilder.

Anvendelsen af et betydeligt antal eksterne kilder med forskellige i studiedesign- og patientpopulationer medfører imidlertid væsentlig usikkerhed. For flere af estimaterne er der begrænset overførbare til den aktuelle patientpopulation, og i flere tilfælde er de anvendte parametre desuden afhængige af yderligere antagelser eller indirekte fortolkninger af de identificerede datakilder.

Medicinerådet bemærker desuden, at de anvendte kilder ikke er identificeret gennem en systematisk litteraturgennemgang, men via *desk research*. Dette øger risikoen for, at relevante publikationer ikke er identificeret, og svækker dermed validiteten af datagrundlaget.

På trods af disse begrænsninger vurderer Medicinerådet samlet set, at de anvendte estimater fremstår overordnet klinisk plausible, og at ansøger generelt har anvendt eksterne kilder, hvor data fra VALIANT-studiet ikke foreligger. Medicinerådet accepterer derfor anvendelsen af de eksterne kilder i den sundhedsøkonomiske analyse, men vurderer samtidig, at usikkerheden omkring disse estimater bidrager væsentligt til den samlede usikkerhed i analysens resultater. Se en gennemgang af de specifikke transitionssandsynligheder og relevante følsomhedsanalyser i afsnit 4.2.



## 4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

I Tabel 16 fremgår de enkelte transitionssandsynligheder fra og til et givent helbredsstadie med angivelse af, hvilke kilder og antagelser, der ligger bag.

**Tabel 16. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model**

| Fra helbredsstadie | Til helbredsstadie       | Transitions-sandsynlighed pr. cyklus, inkl. beregning | Antagelse                 | Kilde        |
|--------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------|--------------|
| CKD 1-3*, uPCR1    | Samme CKD, stabil sygdom | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, stabil sygdom     | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | Samme CKD, uPCR1         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | Samme CKD, uPCR2         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR1             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR2             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
| CKD1-3*, uPCR2     | Samme CKD, uPCR1         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | Samme CKD, uPCR2         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | Samme CKD, uPCR3         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR1             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR2             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR3             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
| CKD1-3*, uPCR3     | Samme CKD, uPCR1         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | Samme CKD, uPCR2         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | Samme CKD, uPCR3         | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR1             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR2             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD+1, uPCR3             | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
| CKD4, uPCR 1       | CKD4, stabil sygdom      | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD4, uPCR1              | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |
|                    | CKD4, uPCR2              | ■                                                     | Forskellige i de to arme. | VALIANT-data |



| Fra helbredsstadie             | Til helbredsstadie                  | Transitions-sandsynlighed pr. cyklus, inkl. beregning | Antagelse                                                                                                                            | Kilde                                                                         |
|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| CKD4, uPCR2                    | CKD5**                              | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD4, uPCR1                         | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD4, uPCR2                         | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD4, uPCR3                         | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD5**                              | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
| CKD4, uPCR3                    | CKD4, uPCR1                         | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD4, uPCR2                         | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD4, uPCR3                         | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
|                                | CKD5**                              | ■                                                     | Forskellige i de to arme.                                                                                                            | VALIANT-data                                                                  |
| CKD1-4, stabil sygdom          | Samme CKD, uPCR1                    | ■                                                     | Ens i de to arme. Median tid i stabilt sygdomsstadie antages ■ mdr. omregnet til sandsynlighed pr. cyklus.                           | Caravaca-Fontan et al. (2020) [7] og ekspertudtalelse.                        |
|                                | Samme CKD, stabil sygdom            | ■                                                     | Resten.                                                                                                                              | Caravaca-Fontan et al. (2020) [7] og ekspertudtalelse.                        |
| CKD5**                         | Dialyse, transplantation mulig      | Alder < 75 år: 90 %<br>Alder 75+ år: 0 %              | Ens i de to arme. For dialysepatienter fordeles patienterne mellem hæmodialyse (68,3 %) og peritonealdialyse (31,7 %)                | Antagelser. Fordelingen mellem HD og PD er baseret på Davies, S. (2024) [22]. |
|                                | Dialyse, transplantation ikke mulig | Alder < 75 år: 10 %<br>Alder 75 + år: 100 %           | Ens i de to arme. For dialysepatienter fordeles patienterne mellem hæmodialyse (68,3 %) og peritonealdialyse (31,7 %)                | Antagelser. Fordelingen mellem HD og PD er baseret på Davies, S. (2024) [22]. |
| Dialyse, transplantation mulig | Transplantation                     | $1 - 0,5^{\frac{3}{14,8}} = 13,1 \%$                  | Ens i de to arme. Median ventetid til transplantation med afdød donor på 14,8 mdr. omregnet til transitionssandsynlighed pr. cyklus. | Dansk Nefrologisk Selskab 2023 [8].                                           |



| Fra helbredsstadie                          | Til helbredsstadie                         | Transitions-sandsynlighed pr. cyklus, inkl. beregning           | Antagelse         | Kilde                                                    |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|
|                                             | Dialyse, transplantatio<br>n mulig         | $1 - 0,131 = 86,9 \%$                                           | Resten            | Dansk Nefrologisk Selskab 2023 [8].                      |
| Dialyse, transplan-<br>tation ikke<br>mulig | Dialyse,<br>transplantatio<br>n ikke mulig | 100 %                                                           | Ens i de to arme. | Antagelse.                                               |
| Transplan-<br>tation                        | Dialyse                                    | 2,2 %                                                           | Ens i de to arme. | Andersson et al. (2024) [10]                             |
|                                             | CKD1-4 x<br>uPCR1-3-<br>stadierne          | 97,8 %<br><br>Se Tabel 15 for<br>fordeling mellem<br>stadierne. | Ens i de to arme. | Andersson et al. (2024) [10] og Pruet et al. (2021) [9]. |

Note: Transitionssandsynligheder, der i begge arme er lavere end 0,0 %, fremgår ikke af tabellen. PEG er pegcetacoplan + SoC. SoC er Soc alene. \*) Forskellen i transitionssandsynlighederne mellem CKD-stadierne 1-3 er begrænset og derfor vist samlet. Ved forskelle i de afrundede sandsynligheder mellem CKD-stadierne, er sandsynlighederne angivet med et interval. \*\*) Alle uPCR-niveauer i CKD5-stadiet har samme transitionssandsynlighederne. Derfor skelnes der ikke i tabellen de forskellige uPCR-niveauer i CKD5 i tabellen. Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; PEG, pegcetacoplan; SoC, standardbehandling; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio

Udover transitionssandsynlighederne i Tabel 16 er der i hvert helbredsstadie også en overdødelighed sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Ansøger anvender to typer af dødelighed i modellen. Den første er en generel dødelighed, som svarer til baggrundsbefolkningens dødelighed, men opjusterer med stadiespecifikke *hazard ratioer* fra Quist et al. 2025 [11]. Denne generelle dødelighed er derefter nedjusteret med en andel af patienter, der dør af kardiovaskulære sygdomme. Den andel er baseret på Danmarks statistik og ligger årligt mellem 0 og 5,7 % afhængig af alder [13]. For denne andel, tilskrives en overdødelighed som følge af kardiovaskulære hændelser, baseret på *hazard ratioer* fra Matsushita et al. (2015) [12]. Hazard ratioer for dødelighed ift. baggrundsbefolkningen ses af Tabel 17.

**Tabel 17. Overdødelighed ift. baggrundsbefolkningen**

| Helbredsstadie | Matsushita et al. (2015) [12] | Quist et al. 2025 [11] |
|----------------|-------------------------------|------------------------|
| CKD 1          | 1,32                          | 1,14                   |
| CKD 2          | 1,10                          | 1,14                   |
| CKD 3          | 1,58                          | 1,33                   |
| CKD 4          | 2,62                          | 6,42                   |



| Helbredsstadie  | Matsushita et al. (2015) [12] | Quist et al. 2025 [11] |
|-----------------|-------------------------------|------------------------|
| CKD 5           | 2,62                          | 9,49                   |
| Dialyse         | 2,62                          | 10,04                  |
| Transplantation | 2,62                          | 2,5                    |

Note: Sammenlignet med baggrundsbefolkning, dvs. andre med samme alder og køn.

Endelig antager ansøger et årligt frafald fra behandlingen i pegcetacoplan-armen på 6,3 %. I løbet af de første 52 ugers behandling med pegcetacoplan i VALIANT ophørte 4 ud af 63 patienter (6,3 %) i behandlingen. I modellen indregnes i pegcetacoplan-armen en frafaldsrate, som antages at være konstant over hele modellens tidshorisont. Den årlige sandsynlighed for behandlingsophør er omregnet til en cyklussandsynlighed på 1,6 % pr. 3-måneders cyklus.

#### 4.2.1 Fremskrivninger baseret på data fra VALIANT-studiet

De præ-definerede effektestimater fra VALIANT-studiet indgår ikke i den sundhedsøkonomiske analyse til at beregne transitionssandsynligheder. I stedet udfører ansøger en række post-hoc analyser på baggrund af VALIANT-data, som anvendes til at beregne transitionssandsynlighederne i den sundhedsøkonomiske analyse.

Transitionssandsynlighederne mellem helbredsstadierne CKD 1-4 (stabilt sygdomsstadie og uPCR 1-3) er beregnet som en kombination af tre forskellige transitionssandsynligheder:

- 1) Sandsynligheden for at opnå stabilt sygdomsstadie (remission).
- 2) Sandsynligheden for at opleve forværring af CKD-stadie.
- 3) Sandsynligheden for at opleve ændring i uPCR-niveau.

I den sundhedsøkonomiske model har ansøger taget udgangspunkt i transitionssandsynligheder estimeret på baggrund af 26-ugers data for SoC-armen og 52-ugers data for pegcetacoplan-armen. Ansøger har også oplyst resultater baseret på 26-ugers data for begge arme. Under antagelse af, at risikoen er konstant over tid, fremskriver ansøger herefter transitionssandsynlighederne over hele modellens tidshorisont på 74 år.

##### *Sandsynligheden for at opnå stabilt sygdomsstadie (remission)*

Sandsynligheden for at opnå stabilt sygdomsstadie er beregnet som andel med uPCR < 0,5 g/g ud af personer med uPCR < 1 g/g efter hhv. 52 og 26 uger for pegcetacoplan-armen og SoC-armen. Det er kun muligt at opnå stabilt sygdomsstadie, når uPCR < 1 g/g (uPCR 1). I uPCR 2 og uPCR 3-stadierne er sandsynligheden for at komme i stabilt sygdomsstadie = 0. Da en cyklus svarer til 13 uger, beregnes transitionssandsynlighederne ved:

$$\text{Pegcetacoplan: } 1 - (1 - \frac{13}{52})^{13} * (1 - 0) = \text{ } \%$$



$$\text{SoC: } 1 - (1 - \text{[redacted]})^{\frac{13}{26}} = \text{[redacted]} \%$$

Ved anvendelse af 26-ugers data for pegcetacoplan er transitionssandsynligheden [redacted] %.

*Sandsynligheden for at opleve forværring af CKD-stadie:*

Transitionssandsynlighederne mellem CKD-stadier tager udgangspunkt i en lineær regressionsmodel, der estimerer sammenhængen mellem ændringer i eGFR-værdi, behandlingsarm samt uPCR-stadie. Ansøger har testet en model inklusive patienternes alder og køn, men da de ikke var statistisk signifikante, blev de ikke inkluderet i den endelige model. Parameterestimaterne for den valgte regressionsmodel fremgår af Tabel 18.

**Tabel 18. Resultater af lineær regressionsmodel**

| Variabel          | Estimat<br>[95 % CI] | P-værdi                                                         | Estimat                                                    | P-værdi |
|-------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------|
|                   |                      | <i>Data-cut: 26 uger for SoC, 52 uger for<br/>pegcetacoplan</i> | <i>Data-cut: 26 uger for både SoC og<br/>pegcetacoplan</i> |         |
| Konstantled       | [redacted]           | 0,430                                                           | [redacted]                                                 | 0,389   |
| SoC-arm           | [redacted]           | 0,143                                                           | [redacted]                                                 | 0,055   |
| uPCR 1.0 -<br>3.0 | [redacted]           | 0,336                                                           | [redacted]                                                 | 0,636   |
| uPCR >3           | [redacted]           | 0,109                                                           | [redacted]                                                 | 0,547   |

Forkortelser: CI, konfidensinterval; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; SoC, standardbehandling

Regressionsresultaterne indikerer, at patienter med uPCR<1, som behandles med pegcetacoplan kan opleve stigning (forbedring) i eGFR-værdi. I modellen antager ansøger dog, at sandsynligheden for forbedring af eGFR-værdi for pegcetacoplan-armen er lig 0.

På baggrund af estimerne beregner ansøger sandsynligheden for at opleve fald i eGFR-værdi for de tre uPCR-stadier i henholdsvis pegcetacoplan- og SoC-armen. For at omsætte disse sandsynligheder til sandsynligheder for at opleve forværring af CKD-stadie, tager ansøger højde for, at der er forskel i antallet af eGFR-værdier i de 5 CKD-stadier (mellem 15 og 31 værdier pr. CKD-stadie). Sandsynlighederne for forværring af CKD-stadie, betinget af CKD- og uPCR-stadie i forrige cyklus samt behandlingsarm fremgår af Tabel 19:



**Tabel 19. Sandsynlighed for forværring af CKD-stadie, betinget af helbredsstadie i forrige cyklus og behandlingsarm.**

| Helbredsstadie | Pegcetacoplan                                               | SoC | Pegcetacoplan                                          | SoC |
|----------------|-------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-----|
|                | <i>Data-cut: 26 uger for SoC, 52 uger for pegcetacoplan</i> |     | <i>Data-cut: 26 uger for både SoC og pegcetacoplan</i> |     |
| CKD 1; uPCR 1  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 1; uPCR 2  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 1; uPCR 3  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 2; uPCR 1  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 2; uPCR 2  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 2; uPCR 3  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 3; uPCR 1  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 3; uPCR 2  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 3; uPCR 3  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 4; uPCR 1  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 4; uPCR 2  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |
| CKD 4; uPCR 3  | ■                                                           | ■   | ■                                                      | ■   |

Forkortelser: CKD, kronisk nyre sygdom; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio

**Sandsynligheden for at opleve ændring i uPCR-niveau:**

Transition mellem uPCR-stadier tager udgangspunkt i en multinomial logit regression, der estimerer sandsynligheden for at være i et givent uPCR-stadie, baseret på behandlingsarm og uPCR-stadie 3 måneder tidligere. Eftersom CKD-stadie ikke indgår i modellen, antager ansøger, at sandsynligheden for at ændre uPCR-niveau, er uafhængig af CKD-stadie.

Ansøger har testet både ordered logistisk og multinomial logit regression med og uden inklusion af alder og køn. Ansøger har valgt den multinomial logit regression, som udelukkende anvender parametre for pegcetacoplanarm og uPCR-stadie 3 måneder tidligere, da denne gav den laveste AIC-værdi. Resultaterne fra ansøgers regressionsmodel fremgår af Tabel 20.



**Tabel 20. Resultater af multinominel logit regression**

| Variable         | Til uPCR 1.0-3.0 g/g (95 % CI) | Til uPCR >3.0 g/g (95 % CI) |
|------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Konstant         | ■                              | ■                           |
| Fra uPCR 1.0-3.0 | ■                              | ■                           |
| Fra uPCR >3.0    | ■                              | ■                           |
| SoC-arm          | ■                              | ■                           |

Forkortelser: CI, konfidensinterval; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; SoC, standardbehandling

Ansøger har omsat regressionsestimerne til transitionssandsynligheder mellem de forskellige uPCR-niveauer. Sandsynligheden for at gå til uPCR 1 er beregnet som residualen af sandsynlighederne for at gå til uPCR 2 og uPCR 3.

Sandsynlighederne for ændringer af uPCR -stadie, betinget af uPCR-stadie i forrige cyklus samt behandlingsarm fremgår af Tabel 21 og Tabel 22:

**Tabel 21. Transitionssandsynligheder mellem uPCR-stadier, pegcetacoplan**

|                                                             | uPCR 1 | uPCR 2 | uPCR 3 | uPCR 1                                                 | uPCR 2 | uPCR 3 |
|-------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------------------------------------------------------|--------|--------|
| <i>Data-cut: 26 uger for SoC, 52 uger for pegcetacoplan</i> |        |        |        | <i>Data-cut: 26 uger for både SoC og pegcetacoplan</i> |        |        |
| uPCR 1                                                      | ■      | ■      | ■      | ■                                                      | ■      | ■      |
| uPCR 2                                                      | ■      | ■      | ■      | ■                                                      | ■      | ■      |
| uPCR 3                                                      | ■      | ■      | ■      | ■                                                      | ■      | ■      |

Forkortelser: uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; SoC, standardbehandling

**Tabel 22. Transitionssandsynligheder mellem uPCR-stadier, SoC**

|                                                             | uPCR 1 | uPCR 2 | uPCR 3 | uPCR 1                                                 | uPCR 2 | uPCR 3 |
|-------------------------------------------------------------|--------|--------|--------|--------------------------------------------------------|--------|--------|
| <i>Data-cut: 26 uger for SoC, 52 uger for pegcetacoplan</i> |        |        |        | <i>Data-cut: 26 uger for både SoC og pegcetacoplan</i> |        |        |
| uPCR 1                                                      | ■      | ■      | ■      | ■                                                      | ■      | ■      |
| uPCR 2                                                      | ■      | ■      | ■      | ■                                                      | ■      | ■      |
| uPCR 3                                                      | ■      | ■      | ■      | ■                                                      | ■      | ■      |

Forkortelser: uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; SoC, standardbehandling

*Eksempel på beregning af transitionssandsynlighed mellem CKD 1-4-stadierne*



**Tabel 23. Eksempler på beregning af transitionssandsynligheder mellem CKD1-4-stadierne**

| Fra helbredsstadie | Til helbredsstadie | Beregning                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CKD 1, uPCR 1      | CKD 1, uPCR 2      | Sandsynligheden for ikke at opnå stabilt sygdomsstadie *<br>sandsynligheden for ikke at opleve forværring af CKD *<br>sandsynligheden for at gå fra uPCR 1 til uPCR 2.<br>PEG: = <span style="background-color: black; color: black;">██████</span><br>SoC: = <span style="background-color: black; color: black;">██████</span> |
| CKD 3, uPCR 2      | CKD 4, uPCR 2      | Sandsynligheden for ikke at opnå stabilt sygdomsstadie *<br>sandsynligheden for at opleve forværring af CKD *<br>sandsynligheden for at gå fra uPCR 2 til uPCR 2.<br>PEG: = <span style="background-color: black; color: black;">██████</span><br>SOC: = <span style="background-color: black; color: black;">██████</span>      |

*Øvrige antagelser:*

- Ansøger antager uden kildehenvisning, at 10 % at patienterne under < 75 år er uegnet til transplantation.
- Ansøger antager uden kildehenvisning, at det ikke er muligt at gå direkte fra CKD 5-stadiet til transplantation.
- Ansøger antager, at sandsynligheden for at gå fra dialyse-stadiet til transplantation, er den samme, uanset hvor mange gange, patienterne har modtaget en transplantation.
- Ansøger antager, at sandsynligheden for re-transplantation er den samme for sandsynligheden for første transplantation.

**Medicinerådets vurdering af transitionssandsynligheder**

Medicinerådet har foretaget følgende ændringer i transitionssandsynlighederne i modellen:

- Medicinerådet tager udgangspunkt i data fra data cut ved 26 uger for både pegcetacoplan og SoC i stedet for 52-ugers data for pegcetacoplan. Det gøres for at undgå eventuelt bias som følge af forskelle i opfølgningsperiode mellem de to arme.
- Eftersom der er tale om en relativt ung patientgruppe, vurderes det, at andelen, der modtager peritonealdialyse er højere end ansøger har vurderet. Fordelingen mellem hæmodialyse og peritonealdialyse ændres fra 68,3/31,7 % til 50/50 %.
- Medicinerådet vurderer, at blandt patienter under 75 år, vil mere end 10 % være uegnet til transplantation grundet komorbiditet eller tidligere transplantation. Andelen ændres derfor fra 10 % til 20 %, da det vurderes at være mere klinisk plausibelt for patientgruppen.
- Medicinerådet vurderer at det er unødvendigt at fratrække og efterfølgende tillægge kardiovaskulær dødelighed, da denne allerede er indeholdt i Quist et al.



(2025) [11], som angiver den stadiespecifikke samlede overdødelighed. Justeringen for den kardiovaskulære dødelighed har desuden begrænset betydning for modellens resultater. Medicinrådet har derfor justeret opgørelsen af dødelighed, så overdødeligheden alene er baseret på *hazard ratioer* fra Quist et al. (2025) [11].

- Medicinrådet vurderer, at en betydelig del af patienterne vil gå direkte fra CKD 5 til transplantation og ikke modtage dialyse. Det skyldes, at patienterne er relativt unge og en del af patienterne vil modtage en donor-nyre fra en levende donor, og dermed undgå at komme i dialyse, mens de er på venteliste til en nyretransplantation. Transitionssandsynligheden fra CKD 5 til transplantationsstadiet sættes til 50 %. Hvor stor en andel, der går direkte fra CKD 5 til transplantationsstadiet er dog forbundet med usikkerhed, hvorfor der foretages deterministiske følsomhedsanalyser af dette.
- Medicinrådet vurderer, at sandsynligheden for re-transplantation er lavere, end sandsynligheden for at modtage første transplantation. I modellen er det dog ikke muligt at ændre andelen, der er egnet til transplantation, baseret på antallet af tidligere transplantationer. Medicinrådet ændrer derfor i stedet transitionssandsynligheden for fra dialyse til re-transplantation fra 13,11 % til 6,56 %, så transitionssandsynligheden for re-transplantation er det halve af transitionssandsynligheden fra dialyse til første transplantation. Dette vurderes mere klinisk plausibelt, om end stadig usikker. Derfor foretages der deterministiske følsomhedsanalyser hvor transitionssandsynligheden ændres med +/- 50 % til hhv. 9,83 % og 3,28 %.

Medicinrådet vurderer, at transitionssandsynlighederne er behæftet med betydelig usikkerhed. Usikkerheden skyldes flere forhold:

*Usikkerheder belyst i deterministiske følsomhedsanalyse (se også afsnit 8.2):*

- Sandsynligheden for at overgå til stabilt sygdomsstadie (remission) er baseret på en kort opfølgningsperiode og relativt få patienter, og er derfor forbundet med usikkerhed. Der foretages derfor en deterministisk følsomhedsanalyse hvor sandsynligheden arbitrært ændres +/- 5 %-point fra ■■■ % pegcetacoplan-armen og fra ■■■ % i SoC-armen.
- Sandsynligheden for at forlade stabilt sygdomsstadie (remission) er primært baseret på ansøgers antagelse om en gennemsnitlig varighed på ■■ måneder, og derfor forbundet med betydelig usikkerhed. Der foretages derfor en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor varigheden sættes til hhv. 12 og 24 måneder.
- Det er usikkert, hvor stor en andel af patienterne, der vil gå direkte fra CKD 5 til transplantationsstadiet. Der foretages følsomhedsanalyser af transitionssandsynligheden for CKD 5 til transplantation hvor sandsynligheden arbitrært ændres +/- 10 %-point fra 50 %.
- Transitionssandsynlighederne estimeret på baggrund af VALIANT er baseret på data med kort opfølgningstid (26 uger) og resultater, der ikke er statistisk signifikante. Disse data fremskrives 74 år. Selvom studiedata indikerer, at effekten af pegcetacoplan fastholdes efter 52 uger er det usikkert, hvorvidt



effekten kan forventes at være konstant over hele modellens tidshorisont. Der foretages deterministiske følsomhedsanalyser af betydningen af at anvende et data cut ved 52 uger for pegcetacoplan-armen i stedet for 26-ugers data for begge armen. Det opfanger dog ikke den samlede usikkerhed, forbundet med den korte opfølgingsperiode og ikke statistisk signifikante estimater.

#### *Øvrige usikkerheder:*

- Transitionssandsynligheder baseret på VALIANT-data tager udgangspunkt i et relativt begrænset antal patienter, og sammen med anvendelsen af et betydeligt antal eksterne kilder er der væsentlig usikkerhed forbundet med transitions-sandsynlighederne. For flere af estimaterne er der begrænset overførbare til den aktuelle patientpopulation.
- Medicinrådet bemærker desuden, at transitionssandsynlighederne er baseret på ændringer i biomarkører i form af uPCR og eGFR. Selvom disse er relevante biomarkører, er det usikkert, i hvilket omfang ændringer i biomarkørerne afspejler reelle kliniske forbedringer. Det bidrager til den samlede usikkerhed i modellen.
- I regressionen til estimering af ændringer i eGFR har ansøger ekskluderet alder og køn med begrundelsen, at variableerne ikke var statistisk signifikante. Medicinrådet bemærker dog, at heller ikke de inkluderede variable behandlingsarm og uPCR-stadie er statistisk signifikante. Det er derfor uklart, hvorfor alder og køn er ekskluderet, mens øvrige ikke-signifikante variable er fastholdt i modellen. Dette bidrager til usikkerheden omkring de estimerede transitionssandsynligheder.

Især ændringer i transitionssandsynligheden for re-transplantation har stor betydning for ICER'en. Derudover er der samlet set væsentlige usikkerheder forbundet med transitionssandsynlighederne mellem i helbredsstadier, der er baseret på uPCR og CKD-niveau. Transitionssandsynligheder mellem de 20 forskellige helbredsstadier er estimeret på baggrund af VALIANT-data med et relativt begrænset antal patienter. Kombinationen af et begrænset datagrundlag og en detaljeret modelstruktur øger usikkerheden omkring de estimerede transitionssandsynligheder, da der skal estimeres et stort antal overgange på baggrund af relativt få observationer.

### 4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

I Tabel 24 er ansøgers modellerede tid i hvert enkelt helbredsstadium præsenteret.

Ansøgers antagelser resulterer i, at:

- Patienterne i gennemsnit modtager behandling med pegcetacoplan i ■■■ år. Det skyldes, at patienterne tilbringer meget tid i stabilt sygdomsstadium, hvor ansøger antager, at patienterne ikke modtager behandling.
- Patienter i SoC-armen i gennemsnit har en 41,79 leveår efter påbegyndt behandling som 26-årig, svarende til en gennemsnitlig levealder på næsten 68 år.

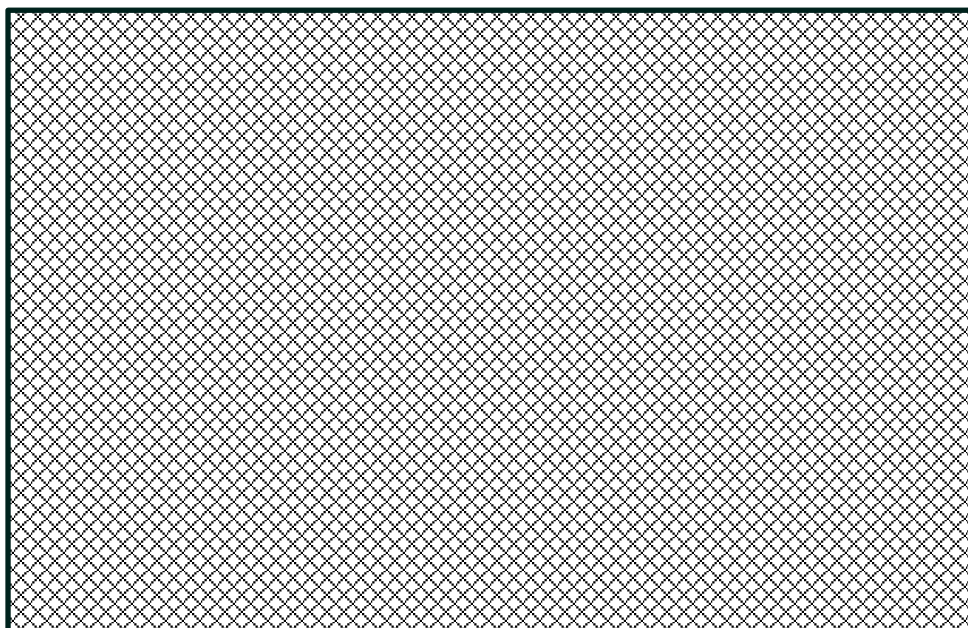


- Patienter i SoC-armen i gennemsnit modtager 1 nyretransplantation.

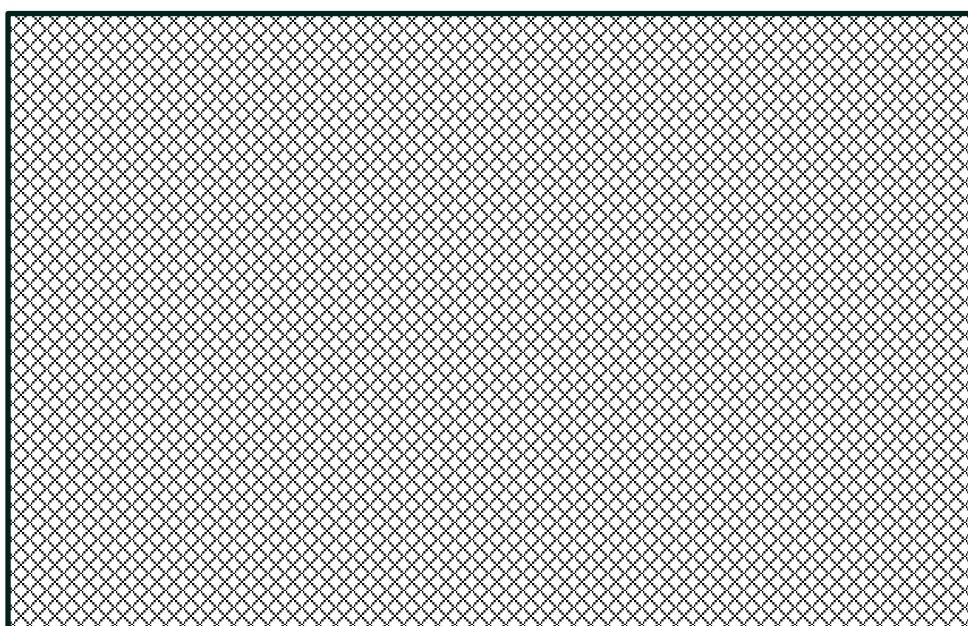
**Tabel 24. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed**

|                            | Pegcetacoplan+SoC | SoC | Forskel |
|----------------------------|-------------------|-----|---------|
| <b>Totale leveår</b>       | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i CKD1              | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i CKD2              | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i CKD3              | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i CKD4              | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i CKD5              | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i transplantation   | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i hæmodialyse       | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i peritonealdialyse | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i uPCR<1            | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i uPCR 1,0 – 3,0    | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i uPCR >3           | ■                 | ■   | ■       |
| Leveår i stabil sygdom     | ■                 | ■   | ■       |
| Behandlingsvarighed        | ■                 | ■   | ■       |

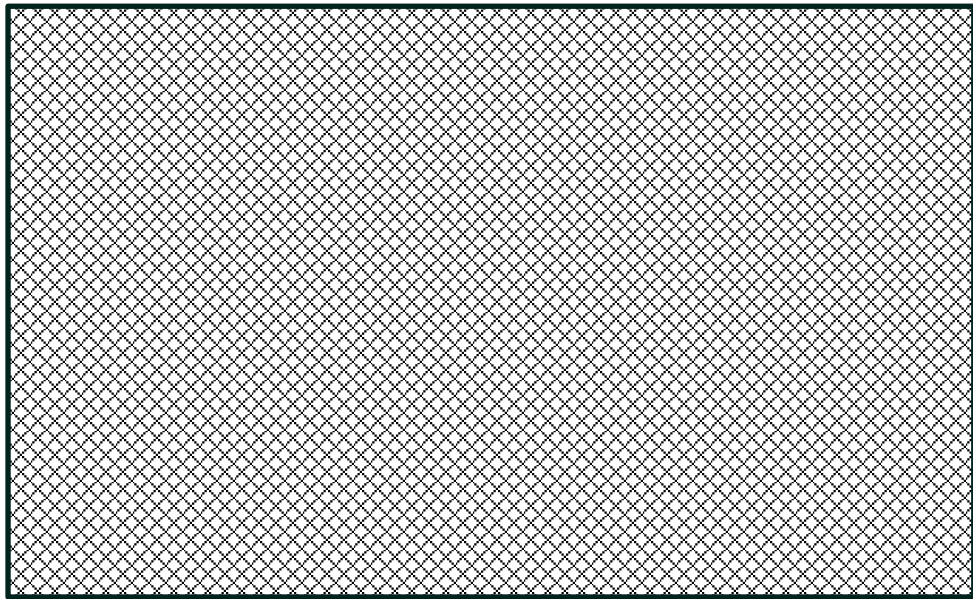
Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; SoC, standardbehandling



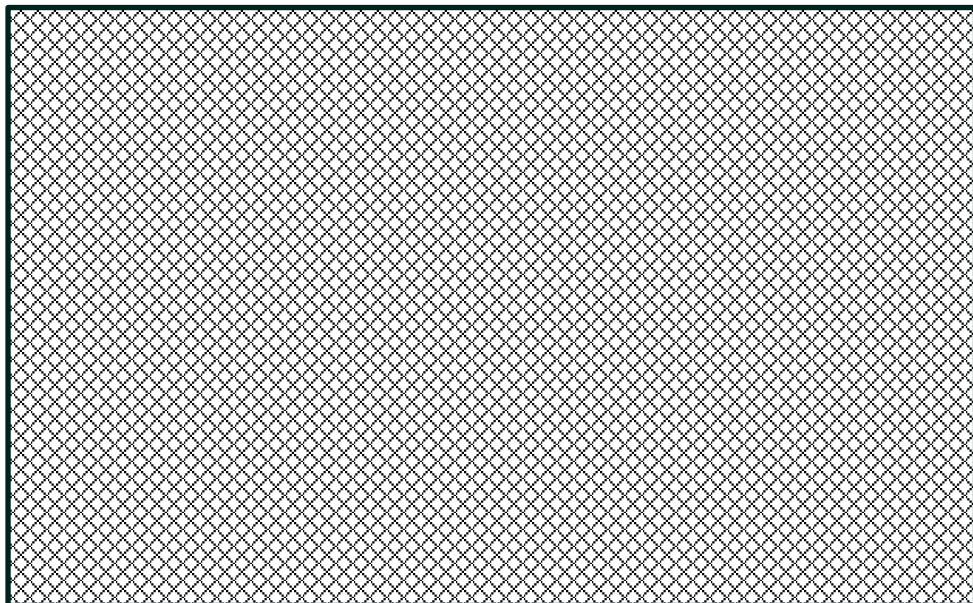
Figur 9. Fordeling af helbredsstadier i pegcetacoplan-armen, med udgangspunkt i CKD-stadier



Figur 10. Fordeling af helbredsstadier i SoC-armen, med udgangspunkt i CKD-stadier



**Figur 11. Fordeling af helbredsstadier i pegcetacoplan-armen, med udgangspunkt i uPCR-stadier**



**Figur 12. Fordeling af helbredsstadier i SoC-armen, med udgangspunkt i uPCR-stadier**

#### **Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser**

Af Figur 13 til Figur 16 og Tabel 25 fremgår hhv. fordelingen af patienter over tid samt tid i de enkelte stadier i Medicinrådets analyse. Heraf fremgår det, at der en behandlingsvarighed på 33,6 år. Det skyldes, at Medicinrådet antager at patienterne modtager behandling mens, de er i stabilt sygdomsstadie.



Markovtraces i ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse afviger kun i begrænset omfang fra hinanden. De primære forskelle ligger i tiden i CKD 1 og stabilt sygdomsstadie i pegcetacoplan-armen. I Medicinrådets analyse tilbringer patienterne længere tid i disse stadier, end i ansøgers model. Det skyldes brugen af data-cut ved 26 uger i stedet for 52- uger for pegcetacoplan.

Derudover resulterer Medicinrådets ændring af transitionssandsynligheden for re-transplantation i, at det gennemsnitlige antal transplantation pr. patient falder. Samtidig mindskes antallet af leveår i SoC-armen også en smule. Medicinrådet vurderer, at disse ændringer i højere grad afspejler et klinisk plausibelt patientforløb.

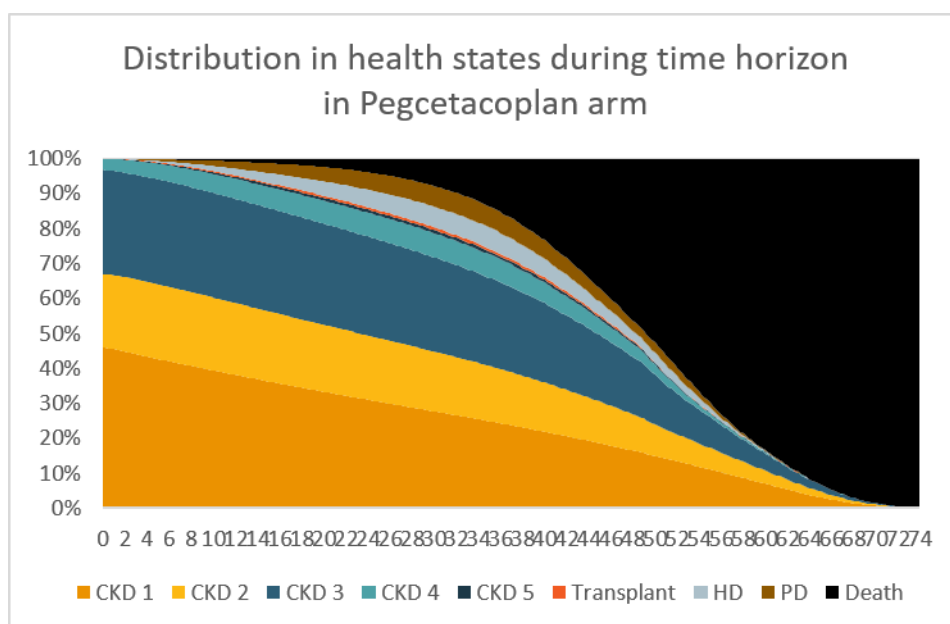
På trods af de gennemførte modeljusteringer er der fortsat væsentlige usikkerheder forbundet med de fremskrevne patientforløb. Medicinrådet vurderer blandt andet, at det estimerede antal nyretransplantationer fortsat, forekommer højt. I hovedanalysen estimeres patienter i gennemsnit til at gennemgå 3,4 nyretransplantationer i SoC-armen og 1,1 nyretransplantationer i pegcetacoplan-armen. Da dette resultat er en konsekvens af modellens samlede transitionssandsynligheder, vurderer Medicinrådet ikke, at antallet kan justeres isoleret uden samtidig at introducere nye usikkerheder i modellen.

**Tabel 25. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimer, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed**

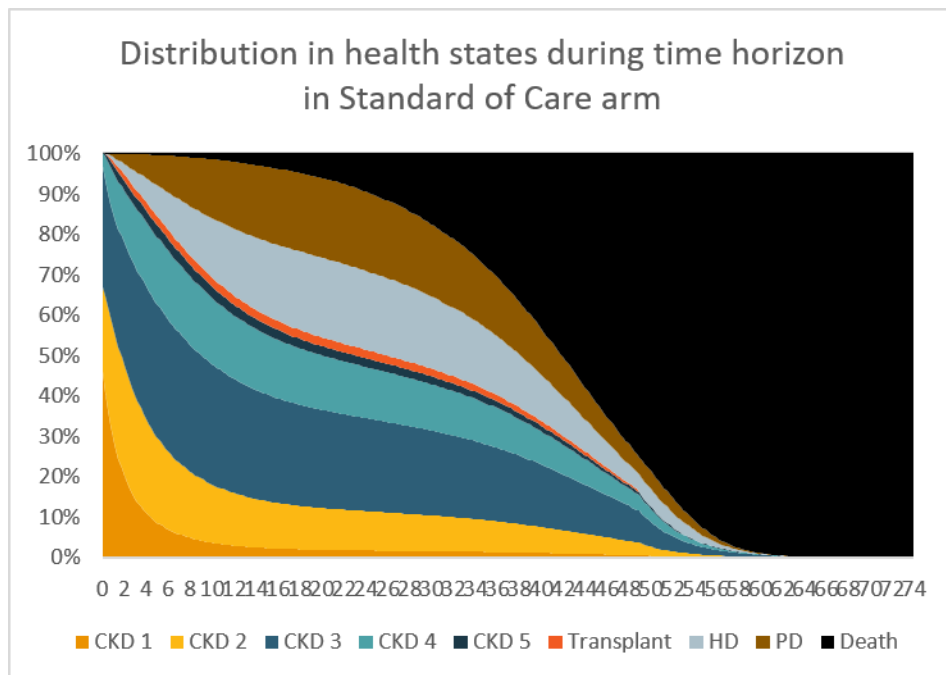
|                            | Pegcetacoplan | SoC          | Forskel    |
|----------------------------|---------------|--------------|------------|
| <b>Totale leveår</b>       | <b>48,18</b>  | <b>40,48</b> | <b>7,7</b> |
| Leveår i CKD1              | 16,78         | 1,98         | 14,80      |
| Leveår i CKD2              | 9,55          | 5,62         | 3,94       |
| Leveår i CKD3              | 14,30         | 11,32        | 2,97       |
| Leveår i CKD4              | 2,99          | 5,91         | -2,92      |
| Leveår i CKD5              | 0,36          | 1,02         | -0,66      |
| Leveår i transplantation   | 0,27          | 0,85         | -0,59      |
| Leveår i hæmodialyse       | 1,97          | 6,89         | -4,92      |
| Leveår i peritonealdialyse | 1,97          | 6,89         | -4,92      |
| Leveår i uPCR<1            | 9,62          | 4,26         | 5,36       |
| Leveår i uPCR 1,0 – 3,0    | 5,71          | 10,73        | -5,02      |



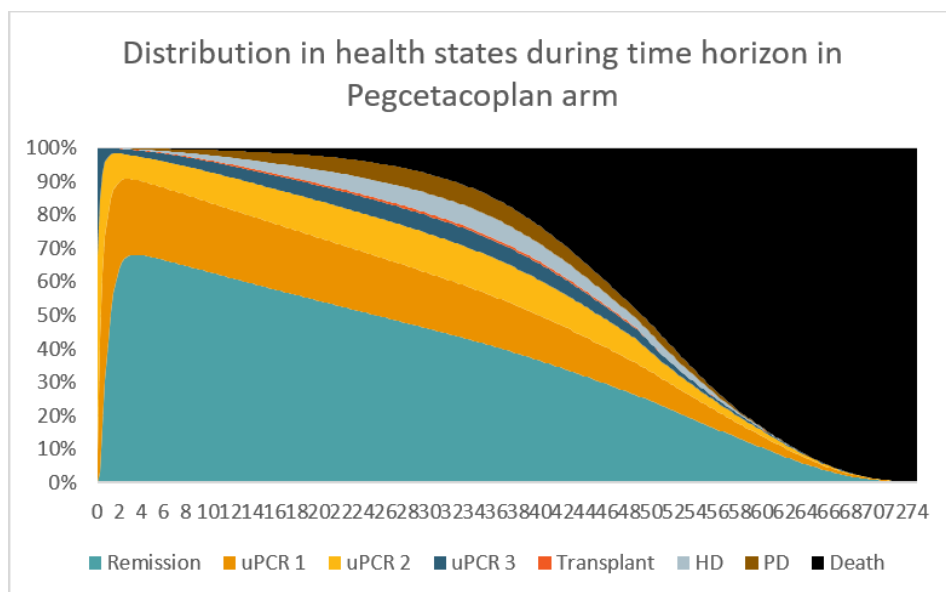
|                        | Pegcetacoplan | SoC  | Forskel |
|------------------------|---------------|------|---------|
| Leveår i uPCR >3       | 2,30          | 6,11 | -3,81   |
| Leveår i stabil sygdom | 26,34         | 4,75 | 21,59   |
| Behandlingsvarighed    | 33,59         | 0,00 | 33,59   |



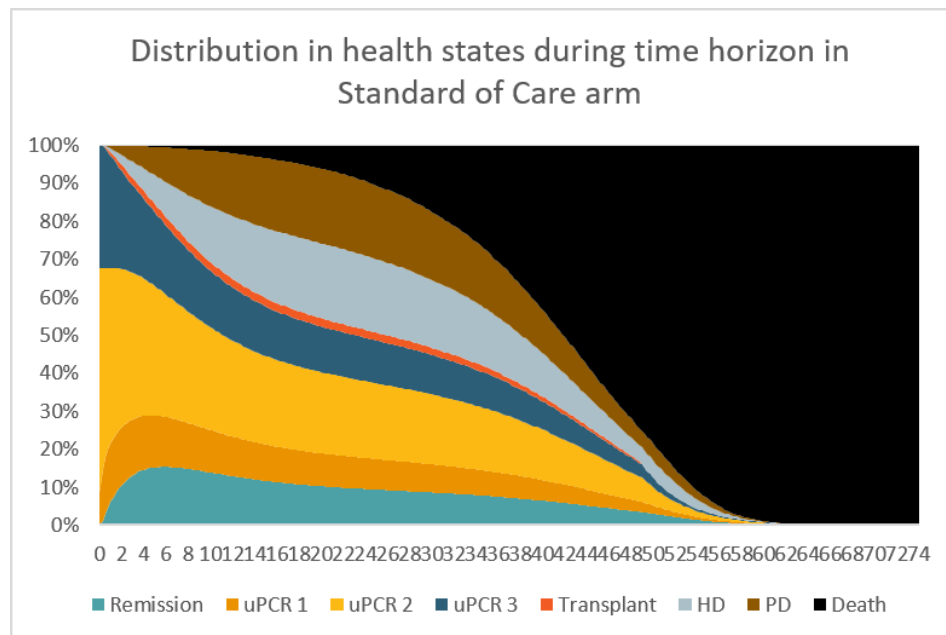
Figur 13. Fordeling af helbredsstadier i pegcetacoplan-armen, med udgangspunkt i CKD-stadier



Figur 14. Fordeling af helbredsstadier i SoC-armen, med udgangspunkt i CKD-stadier



Figur 15. Fordeling af helbredsstadier i pegcetacoplan-armen, med udgangspunkt i uPCR-stadier



Figur 16. Fordeling af helbredsstadier i SoC-armen, med udgangspunkt i uPCR-stadier

## 5. Helbredsrelateret livskvalitet

### 5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Af Tabel 26 ses en samlet oversigt over de anvendte instrumenter og kilder.

VALIANT-studiet inkluderede følgende instrumenter vedr. HRQoL, som ansøger helt eller delvist har rapporteret data fra: EQ-5D-5L, EQ-VAS, KDQoL og FACIT-Fatigue. Til Medicinrådets vurdering anvendes EQ-5D-5L og EQ-VAS, da data fra de øvrige instrumenter viser samme tendenser som EQ-5D.

De eksterne kilde, der anvendes til at oplyse nytteværdier i den sundhedsøkonomiske model, er håndstøgt af ansøger.

Tabel 26. Oversigt over inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

| Instrument | Opfølgningstid og data cut-off          | Anvendelse                                                                                   | Kilde   | Henvisning til beskrivelse |
|------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----------------------------|
| EQ-5D-5L   | 52 uger (data cut off 12. februar 2025) | Effekt, samt beregning af nytteværdier for CKD1 og CKD 2 og nytte-værditab for patienter med | VALIANT | 5.1.2                      |



| Instrument | Opfølgningstid og data cut-off          | Anvendelse                                                                                  | Kilde                                                                                                                          | Henvisning til beskrivelse                                             |
|------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|            |                                         | forhøjede uPCR-niveauer                                                                     |                                                                                                                                |                                                                        |
| EQ-VAS     | 52 uger (data cut off 12. februar 2025) | Deskriptiv beskrivelse af HRQoL                                                             | VALIANT                                                                                                                        | 5.1.2                                                                  |
| EQ-5D-3L   | Ikke rapporteret                        | Beregning af nytteværdier for CKD-stadierne 3-5                                             | Cooper et al., 2020 [25]<br><br>Mapped fra EQ-5D-3L UK vægtet til EQ-5D-5L DK vægtet ved brug af Torkilseng et al. (2025) [26] | 5.1.3                                                                  |
| EQ-5D-5L   | Ikke rapporteret                        | Fald i nytte som følge af uønskede hændelser med myokardieinfarkt, apopleksi og hjertesvigt | Hvidbjerg et al. (2023) [27]                                                                                                   | Ikke beskrevet da værdierne er meget små og næsten ingen betydning har |

Forkortelser: EQ-5D, EuroQol 5-Dimension; CKD, kronisk nyresygdom

### 5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger har anvendt flere eksterne kilder til estimering af nytteværdier for sygdomsstadier, som ikke er tilstrækkeligt repræsenteret i VALIANT-studiet, det skyldes, at VALIANT kun inkluderede et begrænset antal patienter i fra CKD-stadie 3. Følgende ekstern litteratur er anvendt:

**Cooper et al. 2020** [25] anvendes til estimering af nytteværdier i CKD stadie 3-5, men da studiet kun rapporterer engelske nytteværdier ved EQ-5D-3L anvender ansøger et studie af Torkilseng et al. 2025 [26] til at mappe værdierne til danske EQ-5D-5L værdier.

Cooper et al. er en systematisk litteraturgennemgang, som havde til formål at identificere og sammenfatte stadiespecifikke nytteværdier for patienter med kronisk nyresygdom. Litteraturgennemgangen fra Cooper finder et studie af **Jesky et al. (2016)** [28], som ansøger anvender til at informere nytteværdierne for helbredsstadierne CKD 3-5. Ligeledes anvender ansøger fra Cooper et studie af **Lee et al. (2005)** [29] til at informere nytteværdierne i dialyse- og transplantationsstadiet af modellen.

**Hvidberg et al. 2023** [27] anvendes til estimering af fald i nytte som følge af uønskede hændelser med myokardieinfarkt, apopleksi og hjertesvigt.



### 5.1.2 EQ-5D-5L og EQ-VAS fra VALIANT

#### 5.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et generisk standardiseret og valideret instrument udviklet til at måle patienters overordnede helbredstilstand og anvendes bredt i kliniske og sundhedsøkonomiske analyser. Instrumentet består af fem dimensioner (mobilitet, egenomsorg, daglige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression) med fem svarkategorier pr dimension.

EQ-VAS indsamles typisk samtidig med EQ-5D-5L. EQ-VAS er en visuel skala der måler patienternes helbredsstatus på en skala fra 0-100.

EQ-5D-5L-indekset er vægtet med den generelle danske befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

#### 5.1.2.2 Dataindsamling

Data er indsamlet i ITT-populationen, og populationen svarer dermed til den population der anvendes for øvrige kliniske effektmål.

Besvarelser blev foretaget ved baseline, uge 26 og uge 52.

I Tabel 27 og Tabel 28 præsenteres et overblik over besvarelsesandele i de to behandlingsarme for hhv. EQ-5D-5L og EQ-VAS.

Ved baseline var besvarelsesandelen for EQ-VAS [redacted] i pegcetacoplan-armen og [redacted] i placebo-armen ud af antal patienter "at risk" ved tidspunktet. Ved uge 26 var besvarelsesandelen faldet til hhv. [redacted] og [redacted], og ved uge 52 var besvarelsesandelen [redacted] og [redacted] i hhv. pegcetacoplan- og placeboarmen ud af antal patienter "at risk" ved tidspunktet.

For EQ-5D-5L var besvarelsesandelene ved baseline, [redacted] i pegcetacoplan-armen [redacted] i placebo-armen, mens målingerne ved uge 26 og 52 er mere sammenlignelige mellem armene ([redacted] vs. [redacted] og [redacted] vs. [redacted]).

I Tabel 29 præsenteres en fordeling af besvarelser på helbredsstadier. For begge behandlingsarme ses det, at størstedelen af besvarelserne er fra patienter i CKD-stadie 1-3, med færre besvarelser i CKD-stadie 4 og meget få i CKD-stadie 5 (1 besvarelse). En tilsvarende fordeling ses ved opdeling efter uPCR-niveauer, hvor hovedparten af besvarelserne stammer fra patienter med uPCR mellem 1-3 g/g, mens der er færre observationer i de øvrige kategorier.

Ansøger har ikke indsendt analyser af forskelle i karakteristika mellem patienter, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaerne. Det kan derfor ikke vurderes, om forskelle i besvarelsesandele er relateret til fx uønskede hændelser, og en potentiel risiko for selektionsbias kan derfor ikke udelukkes.



Patienter i placeboarmen overkrydsede til pegcetacoplanbehandling efter uge 26, hvilket påvirker fortolkningen af data ved uge 52. Resultater efter uge 26 kan derfor ikke direkte sammenlignes mellem behandlingsarmene.

**Tabel 27. Overblik over besvarelser, EQ-5D-5L**

| Tid                    | Antal patienter<br>"at risk"* på<br>tidspunkt t<br>(forventet antal<br>besvarelser), n | Antal<br>besvarelser på<br>tidspunktet t, n | Andel besvarelser<br>ud af antallet af<br>patienter "at risk"<br>på tidspunktet t**,<br>% | Andel<br>besvarelser<br>ud af antallet<br>af patienter<br>ved<br>randomiserin<br>g***, % |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pegcetacoplan (n = 63) |                                                                                        |                                             |                                                                                           |                                                                                          |
| Baseline               | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                        |
| Uge 26                 | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                        |
| Uge 52                 | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                        |
| Placebo (n = 61)       |                                                                                        |                                             |                                                                                           |                                                                                          |
| Baseline               | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                        |
| Uge 26                 | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                        |
| Uge 52                 | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                        |

\*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

\*\*Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

\*\*\*Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

**Tabel 28. Overblik over besvarelser, EQ-VAS**

| Tid                    | Antal patienter<br>"at risk"* på<br>tidspunkt t<br>(forventet antal<br>besvarelser), n | Antal<br>besvarelser på<br>tidspunktet t, n | Andel besvarelser<br>ud af antallet af<br>patienter "at risk"<br>på tidspunktet t**,<br>% | Andel<br>besvarelser ud<br>af antallet af<br>patienter ved<br>randomisering<br>***, % |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Pegcetacoplan (n = 63) |                                                                                        |                                             |                                                                                           |                                                                                       |
| Baseline               | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                     |
| Uge 26                 | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                     |



| Tid              | Antal patienter<br>"at risk"* på<br>tidspunkt t<br>(forventet antal<br>besvarelser), n | Antal<br>besvarelser på<br>tidspunktet t, n | Andel besvarelser<br>ud af antallet af<br>patienter "at risk"<br>på tidspunktet t**,<br>% | Andel<br>besvarelser ud<br>af antallet af<br>patienter ved<br>randomisering<br>***, % |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| Uge 52           | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                     |
| Placebo (n = 61) |                                                                                        |                                             |                                                                                           |                                                                                       |
| Baseline         | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                     |
| Uge 26           | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                     |
| Uge 52           | ■                                                                                      | ■                                           | ■                                                                                         | ■                                                                                     |

**Tabel 29. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier – pegcetacoplan vs. placebo**

| Helbredstilstand | Antal besvarelser i<br>helbredstilstanden, n | Antal patienter, der har afgivet mindst<br>én besvarelse i helbredstilstanden, n |
|------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
|                  | Pegcetacoplan vs. placebo                    | Pegcetacoplan vs. placebo                                                        |
| CKD1             | ■                                            | ■                                                                                |
| CKD2             | ■                                            | ■                                                                                |
| CKD3             | ■                                            | ■                                                                                |
| CKD4             | ■                                            | ■                                                                                |
| CKD5             | ■                                            | ■                                                                                |
| uPCR <1 g/g      | ■                                            | ■                                                                                |
| uPCR 1-3 g/g     | ■                                            | ■                                                                                |
| uPCR >3 g/g      | ■                                            | ■                                                                                |

Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; uPCR, urin-protein-kreatinin ratio

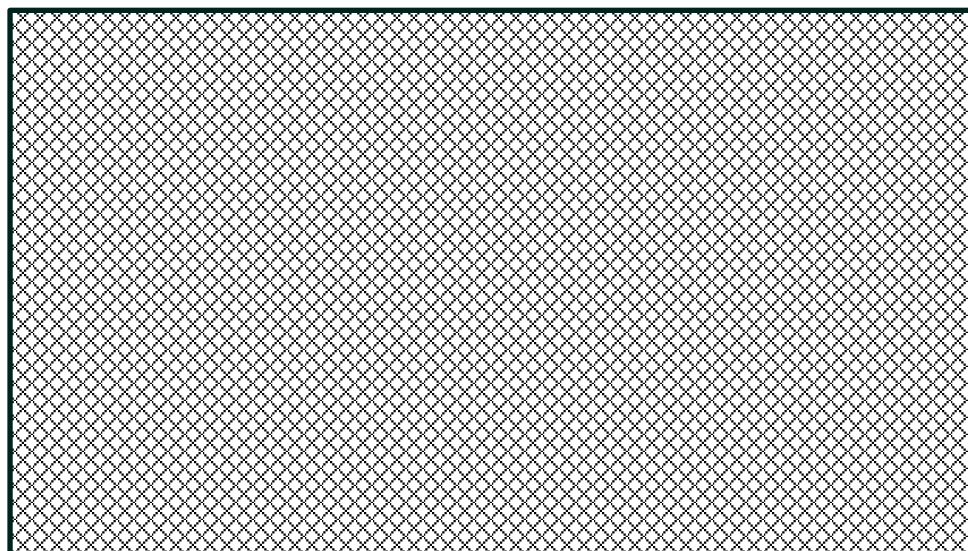
### 5.1.2.3 Resultater for EQ-5D-5L

Resultater for EQ-5D-5L er opgjort som indeksscorer ved baseline samt ved uge 26 og uge 52 med danske præferencevægte. De observerede indeksscorer i begge behandlingsarme stiger en smule mellem baseline og uge 26 og viser ingen forskel i HRQoL mellem armene. Mellem uge 26 og 52 ses det, at placebogruppens rapporterede HRQoL stiger en smule, hvilket kan skyldes, at alle patienterne på dette tidspunkt ved, at



de er skiftet fra placebo til aktiv behandling. For pegcetacoplan-gruppen ses et lille fald fra uge 26 til uge 52.

Af Figur 17 ses gennemsnitlig ændring over tid ved de tre måletidspunkter, mens Tabel 30 viser indekssværdierne for hver arm, samt forskellen mellem armene.



**Figur 17. EQ-5D-5L-score med danske nyttevægte, målt ved baseline (tid 0), uge 26 og uge 52**

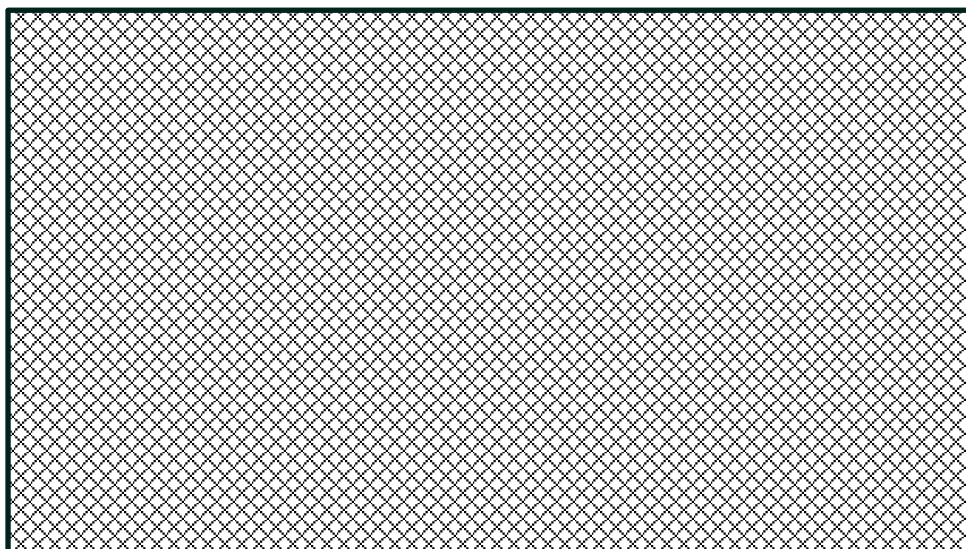
**Tabel 30. Resultater for EQ-5D-5L**

|          | Pegcetacoplan   | Placebo         | Forskel           |
|----------|-----------------|-----------------|-------------------|
|          | Gennemsnit (SE) | Gennemsnit (SE) | Forskel (95 % CI) |
| Baseline | ■               | ■               | ■                 |
| Uge 26   | ■               | ■               | ■                 |
| Uge 52   | ■               | ■               | ■                 |

Forkortelser: CI, konfidensinterval; EQ-5D-5L, EuroQol 5-dimension, 5-niveau; HRQoL, helbredsrelateret livskvalitet; SE, standardfejl

#### **5.1.2.4 Resultater for EQ-VAS**

Af Figur 18 og Tabel 31 ses gennemsnitlig ændring over tid ved de tre måletidspunkter. Det ses at begge arme rapporterer lidt bedre livskvalitet ved uge 26 ift. baseline, og falder en smule igen mellem uge 26 og uge 52.



**Figur 18. EQ-VAS-score, målt ved baseline (tid 0), uge 26 og uge 52**

**Tabel 31. Resultater for EQ-VAS**

|          | Pegcetacoplan   | Placebo         | Forskel         |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
|          | Gennemsnit (SE) | Gennemsnit (SE) | Forskel (95%CI) |
| Baseline | ■               | ■               | ■               |
| Uge 26   | ■               | ■               | ■               |
| Uge 52   | ■               | ■               | ■               |

### 5.1.3 EQ-5D-3L data fra Cooper et al. 2020 (Jesky og Lee)

Anvendes til at informere nytteværdierne i helbredsstadierne CKD 3-5, samt dialyse- og transplantationsstadiet.

#### 5.1.3.1 Instrument og studiedesign

Både i studierne af Jesky et al. og Lee et al. anvendes instrumentet EQ-5D-3L med britiske præferencevægte til at belyse patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

##### Lee et al. 2005

Lee et al. (2005) er et studie fra Wales der inkluderede 416 patienter i enten hæmodialyse, peritonealdialyse, patienter der ventede på at starte dialyse, samt nyretransplanterede patienter. Studiet specificerer ikke hvilken underliggende sygdom patienterne har. Gennemsnitsalderen var 58,2 år for mænd og 55,5 år for kvinder.

##### Jesky et al. 2016

Jesky et al. (2016) er et kohortestudie, som går under navnet RIISC. Patienterne i studiet har alle kronisk nyresygdom (CKD), som endnu ikke er så fremskreden, at dialyse eller



transplantation er nødvendig. En større andel af patienterne er komorbide, hvoraf den hyppigst angivne komorbiditet er diabetes (34 %). Patienternes gennemsnitlige alder er 64 år og langt størstedelen af patienterne er mænd (61,8 %).

### 5.1.3.2 Dataindsamling

#### Lee et al. (2005)

Helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet ved én måling, hvor spørgeskemaet blev sendt hjem til patienten for besvarelse. 1251 patienter blev identificeret via database i 2002, og spørgeskemaet blev sendt hjem til patienterne. 416 patienter (svarprocent 33 %) besvarede spørgeskemaet. Besvarelsesandelen var størst hos patienter der modtog peritonealdialyse (47%) og lavest hos nyretransplanterede patienter (29,4%),

#### Jesky et al. (2016)

Helbredsrelateret livskvalitet blev indsamlet ved baseline og udgør den eneste måling. Ved målingen var patienterne enten i CKD 1-3a eller CKD 4.

### 5.1.3.3 Resultater

#### Lee et al. (2005)

De estimerede nytteværdier præsenteres i Tabel 32. Nytteværdierne er beregnet med engelske præferencevægte.

**Tabel 32. Resultater for nytteværdier fra studiet af Lee**

| Helbredsstadie      | Gennemsnit (SD) |
|---------------------|-----------------|
| Præ dialyse         | 0,57 (0,33)     |
| Hæmodialyse         | 0,443 (0,317)   |
| Peritonealdialyse   | 0,569 (0,329)   |
| Nyretransplanterede | 0,712 (0,272)   |

Forkortelser: SD, standardafvigelse

#### Jesky et al. (2016)

De estimerede nytteværdier præsenteres i Tabel 33. Nytteværdierne er beregnet med engelske præferencevægte.

**Tabel 33. Resultater for nytteværdier fra studiet af Jesky**

| Helbredsstadie | Gennemsnit [95 % CI] |
|----------------|----------------------|
| CKD 1-2        | 0,85 [0,70; 1]       |
| CKD 3a         | 0,80 [0,69; 1]       |



| Helbredsstadie | Gennemsnit [95 % CI] |
|----------------|----------------------|
| CKD 3b         | 0,80 [0,68; 1]       |
| CKD 4          | 0,74 [0,62; 0,85]    |
| CKD 5          | 0,73 [0,62; 1]       |

Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; CI, konfidensinterval

#### 5.1.4 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

##### VALIANT

Besvarelsesandelene er for både EQ-VAS og EQ-5D-5L lavere i pegcetacoplan-armen ved baseline (patienter *at risk* ved tidspunktet) ift. Placebo-armen. Det er uvidst hvorfor færre behandlet med pegcetacoplan har besvaret instrumentet ved baseline. Ved de efterfølgende målinger falder besvarelsene i begge arme (ift. Patienter *at risk* ved tidspunktet), men til et sammenligneligt niveau mellem armene.

Resultater fra både EQ-5D-5L og EQ-VAS viser, at HRQoL overordnet er stabil over tid i både pegcetacoplan- og placebogruppen, dog med en lille stigning for begge arme frem til uge 26. Forskellene mellem behandlingsarmene er små og ikke statistisk signifikant forskellige ved nogen af måletidspunkterne. Resultater efter uge 26 er påvirket af behandlingsskift i komparatorarmen, hvilket begrænser muligheden for at vurdere forskelle mellem behandlingerne efter uge 26.

Der er meget få måletidspunkter (3 styk over 52 uger), hvilket ligeledes begrænser vurderingen af den reelle oplevelse af ændringer i HRQoL over tid. Det vil forventes, at livskvaliteten vil kunne fluktuere mellem måletidspunkterne, som følge af fx bivirkninger eller tilbagevendende symptomer. Forventningen vil dog være at nuværende behandling over tid kan give flere fluktuerende udsving i HRQoL som følge af hurtigere progressiv sygdom og erfaring med gentagne behandlingssvigt med nuværende standardbehandling.

Årsagen til at der ikke ses en forbedring i HRQoL ved pegcetacoplan kan skyldes, at opfølgningstiden er for kort i studiet, da det kan tage tid for patienter der lever med kroniske sygdom at opleve en ændring i den rapporterede livskvalitet, og derudover at ændringer i fx eGFR slår igennem på livskvaliteten.

##### Cooper et al. 2020 (Jesky et al. 2016 og Lee et al. 2005)

Resultaterne viser, at HRQoL falder jo mere fremskreden CKD-stadie, patienten befinder sig i, og at livskvaliteten er dårligst hos patienter i dialyse, mens den forbedres efter nyretransplantation.

Begge studier inkluderer patienter med flere typer kroniske nyresygdomme, hvilket mindsker overførbareheden til patienter med C3G og IC-MPGN. Derudover er patienterne i studierne væsentlig ældre end patienter med C3G eller IC-MPGN, hvilket ligeledes mindsker nytteværdiernes overførbarehed.



## 5.2 Nytteværdier

### 5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger en kombination af VALIANT-data og eksterne kilder, jf. afsnit 5.1.

Alle nytteværdier er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne aftager med stigende alder.

**Tabel 34. Grundlag for estimering af nytteværdier**

| Instrument | Præferencevægte | Kilde                                                                                             | Kort beskrivelse                                                                                                                             |
|------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EQ-5D-5L   | DK              | VALIANT                                                                                           | Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed.<br><br>Stadiespecifikke nytteværdier estimeret med en lineær regressionsmodel. |
| EQ-5D-3L   | DK              | Jesky et al. 2016 og Lee et al. 2005, identificeret i litteraturstudiet Cooper et al. (2020) [25] | Hånd søgt<br><br>Mappet fra EQ-5L-3L (UK) til EQ-5D-5L (DK) ved brug af Torkilseng et al. (2025) [26]                                        |
| EQ-5D-5L   | DK              | Hvidbjerg et al. (2023) [27]                                                                      | Hånd søgt                                                                                                                                    |

### 5.2.2 Beregning af nytteværdier

#### Beregninger for stadierne CKD1 og CKD2

Ansøger undersøger sammenhængen mellem proteinuri og livskvalitet i en lineær regressionsmodel, der estimerer nytten af at have uPCR højere end 1 g/g. Ansøger foretager ingen imputering af manglende data og antager dermed at data er missing completely at random.

$$\text{Nytte}værdi = \beta_0 + \beta_1 EQ5D + \beta_2 Alder + \beta_3 uPCR$$

hvor EQ-5D er patienternes baseline EQ-5D-5L-værdi og uPCR er en binær variabel, der angiver om patients uPCR-niveau er højere end 1 g/g.

Estimaterne er præsenteret i Tabel 35.



**Tabel 35. Regressionsresultater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse til at estimere nytteværdier**

| Variabel            | Estimat | P-værdi |
|---------------------|---------|---------|
| Konstantled         | ████    | ████    |
| EQ-5D baselineværdi | ████    | ████    |
| Alder               | ████    | ████    |
| uPCR >1 g/g         | ████    | ████    |

Forkortelser: EQ-5D, EuroQol 5-dimension; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio

Baseret på ovenstående resultater og for en gennemsnitlig nytteværdi ved baseline på █████ beregnes nytteværdien for CKD1 og CKD2-stadierne som:

$$\text{Nytteværdi} = \text{████████████████████████████████████████████████████████████████████████████████}$$

Derudover antages en disnytte på █████ ved uPCR-niveauer > 1 g/g (uPCR2 og uPCR3) baseret på ovenstående regressionsmodel.

#### Beregninger for øvrige stadier

Nytteværdierne for helbredsstadierne CKD 3-5 kommer fra Jesky et al. (2016) [28], og nytteværdierne i dialyse-stadierne og transplantation er baseret på Lee et al. (2005) [29]. Begge kilder anvender data fra britiske populationer jf. afsnit 5.1.

Nytteværdierne er omregnet til danske EQ-5D-5L-nyttværdier ved brug af algoritmen fra Torkilseng et al (2025) [26].

For patienter i CKD 3-5 med uPCR-niveauer > 1 g/g antager ansøger █████ disnytte som tillægges ved CKD 1-2 på █████.

#### Beregninger af disnytte ved kardiovaskulære hændelser

Ansøger inkluderer disnytte ved udvalgte kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi og hjertesvigt). Sandsynligheden for disse hændelser tager udgangspunkt i prævalensen i baggrundsbefolkningen med øget stadiespecifik *hazard ratio* [30], [31], [32], [12]. Disnytten i disse stadier er baseret på Hvidbjerg et al. (2023).

### 5.2.3 Resultater for nytteværdier

De anvendte nytteværdier i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår af Tabel 36.

**Tabel 36. Anvendte nytteværdier**

| Helbredsstadie                        | Nytteværdi [95 % CI] | Instrument, præference-vægt | Kilde og henvisning |
|---------------------------------------|----------------------|-----------------------------|---------------------|
| CKD 1-2<br>Stabil sygdom eller uPCR 1 | ████                 | EQ-5D-5L, DK                | VALIANT-data.       |



| Helbredsstadie                         |                               | Nytteværdi<br>[95 % CI] | Instrument,<br>præference-<br>vægt                                              | Kilde og<br>henvisning                                                                                        |
|----------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | uPCR 2-3                      | ■                       |                                                                                 | Afsnit 5.1.2 og<br>5.2.2                                                                                      |
| CKD 3                                  | Stabil sygdom<br>eller uPCR 1 | ■                       | EQ-5D-3L<br>mapped til 5L,<br>DK ved brug af<br>Torkilseng et al<br>(2025) [26] | Jesky et al.<br>(2016) [28].<br><br>uPCR 2-3<br>disnytte fra<br>VALIANT-data.<br><br>Afsnit 5.1.2 og<br>5.2.2 |
|                                        | uPCR 2-3                      | ■                       |                                                                                 |                                                                                                               |
| CKD 4                                  | Stabil sygdom<br>eller uPCR 1 | ■                       |                                                                                 |                                                                                                               |
|                                        | uPCR 2-3                      | ■                       |                                                                                 |                                                                                                               |
| CKD 5                                  | Stabil sygdom<br>eller uPCR 1 | ■                       |                                                                                 |                                                                                                               |
|                                        | uPCR 2-3                      | ■                       |                                                                                 |                                                                                                               |
| Hæmodialyse                            |                               | 0,57 [N/A]              | EQ-5D-3L<br>mapped til 5L,<br>DK ved brug af<br>Torkilseng et al<br>(2025) [26] | Lee et al. (2005)<br>[29].                                                                                    |
| Peritonealdialyse                      |                               | 0,64 [N/A]              |                                                                                 | Afsnit 5.1.2 og<br>5.2.2                                                                                      |
| Transplantation                        |                               | 0,78 [N/A]              |                                                                                 |                                                                                                               |
| Disnytte ved kardiovaskulære hændelser |                               |                         |                                                                                 |                                                                                                               |
| Slagtilfælde                           |                               | -0,003 [N/A]            | EQ-5D-3L, DK                                                                    | Hvidbjerg et al.<br>(2023) [27]                                                                               |
| Hjertesvigt                            |                               | -0,008 [N/A]            |                                                                                 | Afsnit 5.1.2 og<br>5.2.2                                                                                      |
| Myokardieinfarkt                       |                               | -0,001 [N/A]            |                                                                                 |                                                                                                               |

Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; CI, konfidensinterval; N/A, not applicable; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio

#### 5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at det er meningsfuldt at ansøge anvender stadiespecifikke nytteværdier, da livskvaliteten forventes at variere mellem CKD 1-2, CKD 3, CKD 4, CKD 5, hæmodialyse, peritonealdialyse og transplantation.

Nytteværdierne fra VALIANT-data, som anvendes for CKD1-2, er dog relativt høje både ift. baggrundsbefolkningen og sammenlignet med nytteværdierne i Jesky et al. (2016) [28]. Eftersom ansøger bruger en kombination af forskellige kilder på tværs af helbredsstadierne, er det relative fald fra CKD 1-2 og til CKD 3 forbundet med betydelig



usikkerhed. I den sundhedsøkonomiske model tilbringer patienterne i pegcetacoplan-armen over halvdelen af deres levetid i helbredsstadierne CKD 1-2, mens det for patienter i SoC-armen er under en femtedel af leveårene.

Medicinrådet ændrer derfor nytteværdierne i CKD 1-2 fra [REDACTED] til 0,9, svarende til baggrundsbefolkningen. Medicinrådet foretager samtidig deterministiske følsomhedsanalyser af betydningen af denne antagelse, sammenlignet med anvendelse af nytteværdier fra Jesky et al. (2016) [28].

Derudover vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om, at patienter med uPCR over 1 g/g har lavere livskvalitet sammenlignet med patienter med uPCR under 1 g/g er plausibel. Ansøgers regressionsmodel viser dog ingen statistisk signifikant sammenhæng mellem uPCR over 1 g/g og nytteværdi. Medicinrådet vurderer samtidig, at det er forbundet med usikkerhed at inkludere en disnytte for uPCR over 1 g/g baseret på VALIANT-data til at beskrive nytteværdierne i CKD 3-5. Det skyldes, at nytteværdierne for disse helbredsstadier stammer fra en ekstern kilde, hvor populationen ikke er afgrænset til patienter med uPCR under 1 g/g.

Eftersom Medicinrådet vurderer, at det er klinisk plausibelt, at patienter med uPCR > 1 g/g har lavere livskvalitet, fastholder Medicinrådet ansøger tilgang men gennemfører en deterministisk følsomhedsanalyse, hvor disnyten for uPCR over 1 g/g fjernes (jf. afsnit 8.2).

Medicinrådet vurderer i øvrigt, at brugen af Torkilseng et al. (2025) [26] til at konvertere EQ-5D-3L med UK-præferencevægte til EQ-5D-5L med DK-præferencevægte er forbundet med væsentlig usikkerhed. Det skyldes, at datagrundlaget og den eksterne validering af mapping-algoritmen i Torkilseng et al. (2025) [26] er baseret på kræftpatienter i immunterapi, som ikke er sammenlignelige med den aktuelle patientpopulation med C3G og IC-MPGN. Samtidig bemærker Medicinrådet, at algoritmen anvender dobbelt-mapping og derved akkumulerer usikkerheden. På trods af dette vurderer Medicinrådet, at de mappede nytteværdier giver bedre klinisk mening end ikke-mappede. Ansøgers tilgang fastholdes derfor.

Endelig bemærker Medicinrådet, at det ikke kan udelukkes, at nytteværdien inden for de enkelte sygdomsstadier varierer mellem behandlingerne. Standardbehandling (SoC) kan være forbundet med større variation i HRQoL som følge af pludselige behandlingssvigt og efterfølgende behov for hurtig indsættelse af mere intensiv behandling, herunder højdosis steroider. Dette har dog ikke været muligt at belyse på nuværende datagrundlag.

## 6. Omkostninger

### 6.1 Lægemedelomkostninger

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



Ansøger antager, at patienter i pegcetacoplan-armen modtager en dosis på 1080 mg pegcetacoplan to gange ugentligt svarende til en antaget vægt på > 50 kg blandt alle patienter. Pegcetacoplan fås kun i 1080 mg hætter og købes i pakker af 1 eller 8 hætteglas. Ansøger har ikke inkluderet antagelser om dosisreduktion eller pausering.

Ansøger antager, at behandling med pegcetacoplan ophører, når patienterne er i stabilt sygdomsstadie (remission), CKD5, dialyse eller transplantation. Ansøger antager, at der ikke forekommer dosisreduktion eller spild.

Både i pegcetacoplan-armen og SoC-armen modtager patienter SoC. Andelen af patienter, der modtager de forskellige lægemidler i SoC er baseret på fordelingen i VALIANT OLP. Behandlingen i SoC fortsætter selvom patienterne opnår stabilt sygdomsstadie (remission), eller CKD-5, men ophører, når patienterne progredierte dialyse og transplantation. For lægemidler i SoC er prisen pr. cyklus beregnet som:

Pris pr. stk. \* stk. pr. dag \* 91,3 (dage pr. cyklus)

Ansøger har hermed antaget en gennemsnitsdosis for hvert af lægemidlerne i SoC-behandlingen og har ikke inkluderet dosisfordeling for hvert af lægemidlerne. Der er ikke taget højde for spild eller dosisreduktion.

Lægemidler, der indgår i SoC, og andel af patienter fremgår af Tabel 37.

**Tabel 37. Lægemidler, der indgår i SoC i interventions- og komparatorarmen**

| Lægemiddel                         | Andel patienter | Dosis             |
|------------------------------------|-----------------|-------------------|
| <b>RAAS-hæmmere</b>                | <b>93,22 %</b>  |                   |
| Ramipril                           | 46,61 %         | 12 mg dagligt     |
| Losartan                           | 46,61 %         | 75 mg dagligt     |
| <b>Immunsuppressiv</b>             | <b>69,49 %</b>  |                   |
| Mycophenolate mofetil              | 65,66 %         | 1.125 mg dagligt  |
| Tacrolimus                         | 21,21 %         | 2,75 mg dagligt   |
| Mycophenolic acid                  | 4,04 %          | 1.000 mg dagligt  |
| Azathioprine                       | 2,02 %          | 157,73 mg dagligt |
| <b>Systemiske kortikosterioder</b> | <b>38,98%</b>   |                   |
| Prednisolone                       | 38,98%          | 32,5 mg dagligt   |
| <b>SGLT2-hæmmere</b>               | <b>11,86%</b>   |                   |
| Dapagliflozin                      | 11,86%          | 10 mg. dagligt    |

Forkortelser: RAAS, renin-angiotensin-aldosteron-system; SGLT2, natrium-glukose-cotransporter 2; SoC, standardbehandling



### **Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger**

Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis i udgangspunktet ikke vil ophøre behandlingen af pegcetacoplan, når patienterne er i stabilt sygdomsstadie (remission). Medicinrådet ændrer derfor denne antagelse, så patienter fortsætter behandling, når de indtræder i stabilt sygdomsstadie. Der kan dog ikke udelukkes at der kan være tilfælde, hvor man vil overveje et behandlingsophør i stabilt sygdomsstadie. Medicinrådet foretager derfor en deterministiske følsomhedsanalyse af betydningen af, at 25 % ikke modtager behandling med pegcetacoplan, mens de er i stabilt sygdomsstadie.

Medicinrådet anvender også ansøgers antagelse om dosis på 1080, da patienterne uagtet vægt skal anvende 1 hætteglas af 1080 mg. per administration.

Medicinrådet vurderer, at fordelingen af lægemidler i SoC i nogen grad adskiller fra dansk klinisk praksis. Særligt brugen af SGLT2-hæmmere vurderes at være højere i dansk kontekst, end ansøger antager (op mod 90 %, som beskrevet i afsnit 3.2.2 og 0). Samtidig er maksimal dosis ramipril i dansk klinisk praksis 10 mg. Derudover modtager omkring 15-20 % af populationen også rituximab, som ikke indgår i ansøgers opgørelse.

På sigt vurderer Medicinrådet, at baggrundsbehandlingen i pegcetacoplan-armen vil blive mindre sammenlignet med SoC-armen, da forventningen over tid vil være at patienter behandlet med pegcetacoplan ville kunne reducere behovet for fx steroid og immunsuppression, hvorimod SoC-armen kan have flukturerende og akutte behov for yderligere behandling og behandlingskift. Medicinrådet vurderer, at ovenstående har begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger, da SoC-behandlingen er forbundet med få omkostninger. Det samme gælder ift. antagelsen om ingen spild og manglende dosisfordeling i SoC. Medicinrådet anvender derfor ansøgers tilgang og andele til beregning af lægemiddelomkostningerne i SoC.

Medicinrådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

## **6.2 Hospitalsomkostninger**

### **6.2.1 Administrationsomkostninger**

Pegcetacoplan administreres som udgangspunkt i hjemmet af patienten selv ved brug af en infusionspumpe. Ansøger antager derfor, at der ikke er hospitalsomkostninger forbundet med administrationen. Opstarten af behandlingen er inkluderet for pegcetacoplan-armen, hvor ansøger antager, at patienter modtager første dosis på hospitalet, hvor patienterne oplæres i selvadministration. Yderligere medregner ansøger omkostningen for infusionspumpen til administration af pegcetacoplan som en engangsomkostning, jf. Tabel 38.

SoC-behandlingen administreres oralt i begge behandlingsarme, hvorfor der ikke tillægges omkostninger til administration af denne.



**Tabel 38. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger**

| Administrationsform           | Diagnose- og procedurekoder*         | DRG-gruppe                              | Enhedsomkostning, DKK |
|-------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|
| Oplæring i selvadministration | DN189 (Kronisk nyreinsufficiens UNS) | 11MA98: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år | 1.588                 |
| Infusionspumpe                | N/A                                  | N/A                                     |                       |

#### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at omkring 20 % af patienterne ikke vil kunne selvadministrere, men vil modtage behandlingen på hospitalet, og tillægger derfor 20 % af patienterne en administrationsomkostning på 1.588 kr. per administration (11MA98: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år).

Derudover vurderer Medicinrådet, at de patienter, der kan selvadministrere, i gennemsnit vil modtage de første 3 doser på hospitalet, hvor de lærer at selvadministrere. Medicinrådet medregner derfor disse administrationsomkostninger.

Medicinrådet bemærker i øvrigt, at en plausibel levetid for infusionspumpen er omkring 10 år. Medicinrådet fastholder dog ansøger antagelse om, at der kun udleveres én pumpe pr. patientforløb, da det har begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger.

#### 6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger antager, at udgifterne til sygdomshåndtering varierer mellem helbredsstadierne. Udgifterne er beregnet ud fra forventet antal ambulante besøg og indlæggelser samt tilhørende DRG-takster.

Antagelser om antal besøg:

- For CKD-stadierne 1-5 ved uPCR 1-3 g/g er antallet af besøg baseret på en ekspertudtalelse.
- For CKD-stadierne 1-4 antages patienter med uPCR < 1 g/g at have 1/7 af antallet af besøg sammenlignet med patienter med uPCR 1-3 g/g.
- For CKD-stadierne 1-3 antages patienter med uPCR > 3 g/g at have 3,7 gange så mange besøg som patienter med uPCR 1-3 g/g.
- For CKD4-stadiet antages patienter med uPCR > 3 g/g at have 1,6 gange så mange besøg som patienter i uPCR 1-3 g/g.
- For CKD5-stadiet antages der ikke at være forskelle i antallet af besøg på tværs af uPCR-niveauer.



Antagelserne om forskelle i antal besøg på tværs af uPCR-niveauer er estimeret på baggrund af NICE (2024) [33].

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 39.

Tabel 39. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

| Helbredsstadie (forløb)               |                    | Frekvens | Varighed | Diagnose- og procedure-koder* | DRG-gruppe | Enheds-omkostning (DKK) |
|---------------------------------------|--------------------|----------|----------|-------------------------------|------------|-------------------------|
| CKD1 (Nefrologisk besøg, pr år)       | uPCR1 <sup>‡</sup> | 0,2      |          |                               |            |                         |
|                                       | uPCR2              | 1,5      | 1 time   | DN181                         | 11MA98     | 1.588                   |
|                                       | uPCR3              | 5,5      |          |                               |            |                         |
| CKD2 (Nefrologisk besøg, pr år)       | uPCR1 <sup>‡</sup> | 0,3      |          |                               |            |                         |
|                                       | uPCR2              | 2        | 1 time   | DN182                         | 11MA98     | 1.588                   |
|                                       | uPCR3              | 7,4      |          |                               |            |                         |
| CKD3 (Nefrologisk besøg, pr år)       | uPCR1 <sup>‡</sup> | 0,4      |          |                               |            |                         |
|                                       | uPCR2              | 2,5      | 1 time   | DN183                         | 11MA98     | 1.588                   |
|                                       | uPCR3              | 9,2      |          |                               |            |                         |
| CKD3 (Nefrologisk indlæggelse, pr år) | uPCR1 <sup>‡</sup> | 0,07     |          |                               |            |                         |
|                                       | uPCR2              | 0,5      | 2,5 dage | DN183                         | 11MA02     | 42.772                  |
|                                       | uPCR3              | 1,8      |          |                               |            |                         |
| CKD4 (Nefrologisk besøg, pr år)       | uPCR1 <sup>‡</sup> | 0,5      |          |                               |            |                         |
|                                       | uPCR2              | 3,5      | 1 time   | DN184                         | 11MA98     | 1.588                   |
|                                       | uPCR3              | 5,8      |          |                               |            |                         |
| CKD4 (Nefrologisk indlæggelse, pr år) | uPCR1 <sup>‡</sup> | 0,07     |          |                               |            |                         |
|                                       | uPCR2              | 0,5      | 4 dage   | DN184                         | 11MA02     | 42.772                  |
|                                       | uPCR3              | 0,8      |          |                               |            |                         |
| CKD5 (Nefrologisk besøg, pr år)       | uPCR1-3            | 5        | 1 time   | DN185                         | 11MA98     | 1.588                   |
| CKD5 (Nefrologisk indlæggelse, pr år) | uPCR1-3            | 2        | 4 dage   | DN185                         | 11MA02     | 42.772                  |



| Helbredsstadie<br>(forløb)                                   | Frekvens | Varighed | Diagnose-<br>og<br>procedure-<br>koder* | DRG-<br>gruppe | Enheds-<br>omkostning<br>(DKK) |
|--------------------------------------------------------------|----------|----------|-----------------------------------------|----------------|--------------------------------|
| Pertionealdialyse (Dialyse, pr. uge)                         | 7        |          | BJFD27                                  | 11PR07         | 6.154                          |
| Pertionealdialyse<br>(Nefrologisk besøg, pr år)              | 13,4     | 1 time   |                                         | 11MA98         | 1.588                          |
| Pertionealdialyse<br>(Nefrologisk indlæggelse, pr år)        | 2,6      |          |                                         | 11MA02         | 42.772                         |
| Hæmodialyse (Dialyse, pr. uge)                               | 3,5      |          | BJFD20                                  | 11PR08         | 3.574                          |
| Hæmodialyse<br>(Nefrologisk besøg, pr år)                    | 7,2      | 1 time   |                                         | 11MA98         | 1.588                          |
| Hæmodialyse (Nefrologisk indlæggelse, pr år)                 | 73,6     |          |                                         | 11MA02         | 42.772                         |
| Transplantation<br>(Transplantation, antal)                  | 1        |          | DN185;<br>KKAS10                        | 11MP01         | 392.264                        |
| Transplantation (Nefrologisk besøg, antal)                   | 12       |          | DN181                                   | 11MA98         | 1.588                          |
| Post transplantation***<br>(Nefrologisk besøg, pr år)        | 12       |          | DN181                                   | 11MA98         | 1.588                          |
| Post transplantation***<br>(Myocopehnolate mofetil, pr. dag) | 2000 mg  |          | N/A                                     | N/A            | **                             |
| Post transplantation***<br>(Tacrolimus, pr. dag)             | 7 mg     |          | N/A                                     | N/A            | **                             |

\*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure. \*\*) Daglig ekstraomkostning til medicin. \*\*\*) Omkostninger tillægges alle stadier efter transplantation i resten af patientens levetid. <sup>H</sup>Ansøger antager at antallet af kontakter ved stabil sygdom svarer til antallet af kontakter ved uPCR < 1 g/g.

Udover de stadiespecifikke omkostninger har ansøger også medtaget engangsomkostninger ifm. udvalgte kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt, apopleksi og hjertesvigt). Sandsynligheden for disse hændelser tager udgangspunkt i prævalensen i baggrundsbefolkningen med øget stadiespecifik *hazard ratio* [30], [31], [32], [12]. Den engangsomkostning, der tillægges ifm. hændelsen er baseret på DRG-takst og fremgår af Tabel 39.



**Tabel 40. Ansøgers analyse: Udgifter ifm. udvalgte kardiovaskulære hændelser**

| Hændelse              | Frekvens | Diagnose- og procedure-koder* | DRG-gruppe | Enhedsomkostninger (DKK) |
|-----------------------|----------|-------------------------------|------------|--------------------------|
| Myocardial infarction | 1 gang   | DI219; KFNG05A                | 05MP32     | 126.388                  |
| Acute Stroke          | 1 gang   | DI639, BOHA1                  | 01MP12     | 38.246                   |
| Post-stroke           | 1 gang   | BAXY1; N/A                    | 01PR02     | 6.635                    |
| Hjertesvigt           | 1 gang   | DI509; ZZ318                  | 05MA04     | 43.078                   |

\*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure

#### **Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering**

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser om sygdomshåndtering er plausible, men forbundet med nogen usikkerhed, hvilket bl.a. tilskrives, at ansøger ikke har fremsendt en mere detaljeret specifikation af de aktiviteter, der ligger til grund for de anvendte DRG-takster. Medicinerådet laver enkelte ændringer, men fastholder derudover ansøgers tilgang:

- Medicinerådet skelner mellem to DRG-takster for nyretransplantationer: en takst for ukomplicerede transplantationer (11MP02: 267.932 kr.) og en højere takst for komplicerede transplantationer (11MP01: 392.264 kr.), som blandt andet omfatter behov for plasmaferese. I modsætning til ansøger, der anvender taksten for kompliceret nyretransplantation til alle patienter, vurderer Medicinerådet, at 50 % af transplantationerne er komplicerede og 50 % er ukomplicerede. Omkostningen til nyretransplantation beregnes derfor som et gennemsnit af de to takster.
- Medicinerådet vurderer, at peritonealdialyse som udgangspunkt foregår i patientens hjem, og medtager derfor ikke omkostninger til daglige hospitalsbesøg. I stedet anvendes en årlig omkostning på 325.000 kr. pr. patient til hjemmebaseret peritonealdialyse. Omkostningen er fastsat ud fra et estimat fra et dansk hospital, som angiver de samlede årlige omkostninger til 300.000-350.000 kr. pr. patient, herunder udgifter til dialysevæske, oplæring, dialyseudstyr og løbende kontakt med hospitalet

Medicinerådet vurderer i øvrigt, at inklusionen af omkostninger til kardiovaskulære hændelser har lille betydning for de inkrementelle omkostninger og beholder ansøgers tilgang.

#### **6.2.3 Behandlingsmonitorering**

Ansøger vurderer at omkostninger til behandlingsmonitorering er omfattet af udgifter til sygdomshåndtering og medtager ikke øvrige omkostninger til behandlingsmonitorering.



#### Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet vurderer, at behandlingsmonitoreringen er den samme i de to behandlingsarme og eventuelle forskelle i ressourceforbrug til behandlingsmonitorering grundet forskel i sygdomsprogression vurderes at have begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger. Medicinrådet fastholder derfor ansøgers tilgang og medtager ikke omkostninger til behandlingsmonitorering.

#### 6.2.4 Uønskede hændelser

Ansøger har ikke medtaget omkostninger til uønskede hændelser. Data fra VALIANT-studiet indeholder oplysninger om alvorlige uønskede hændelser (SAE) opstået eller forværret efter behandlingsstart. I hver behandlingsarm af den randomiserede periode var der 6 SAEs, som ville have resulteret i omkostninger for sundhedsvæsenet. Af disse hændelser, var der ingen hændelsestype, der forekom blandt 5 % eller mere af patienterne. Samtidig var der ikke forskel mellem behandlingsarmene. Derfor inkluderer ansøger ikke omkostninger til uønskede hændelser.

#### Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Det fremgår af ansøgningen, at der er enkelte alvorlige uønskede hændelser, hvor forskellen mellem pegcetacoplan- og SoC-armen er  $\geq 3$  %-point. Det gælder for infektioner, som forekom blandt 4,8 % i pegcetacoplan-armen og 1,6 % i placeboarmen.

Alvorlige uønskede hændelser, hvor forskellen mellem de to behandlingsarme  $\geq 3$  %-point bør indgå i omkostningerne til uønskede hændelser. Medicinrådet vurderer dog, at disse har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger, og anvender samme antagelse/tilgang som ansøger.

### 6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 41. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

**Tabel 41. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug**

| Aktivitet                   | Frekvens for aktivitet | Patientens tidsforbrug på aktivitet | Patientens transporttid |
|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Nefrologisk besøg (CKD 1-5) | Se Tabel 39            | 1 time                              | 90 minutter             |
| Peritonealdialyse           | 7 pr. uge              | 0 timer                             | 90 minutter             |
| Hæmodialyse                 | 3,5 pr. uge            | 0 timer                             | 90 minutter             |
| Transplantationsprocedure   | En gang                | 0 timer                             | 90 minutter             |



| Aktivitet                             | Frekvens for aktivitet | Patientens tidsforbrug på aktivitet | Patientens transporttid |
|---------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Ambulant kontakt post transplantation | 12 besøg               | 0 timer                             | 90 minutter             |

#### Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøger tilgang til patientomkostninger, men foretager en række justeringer:

- Ansøger oplyser, at de har inkluderet 90 minutters transport pr. ambulant besøg. Det indgår dog ikke i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet justerer derfor beregningerne, så transporttiden også indgår.
- Ansøger har ikke medtaget transportomkostninger ifm. indlæggelse. Medicinrådet tilføjer disse omkostninger i overensstemmelse med Medicinrådet vejledning til opgørelse af omkostninger.
- Ansøger har antaget, at tidsforbrug ifm. ambulant kontakt efter transplantation er 0 timer. Medicinrådet justerer dette til 1 time i overensstemmelse med øvrige ambulante kontakter.
- Medicinrådet medtager transportomkostninger og transporttid ifm. ambulante kontakter i dialyse- og transplantationsstadierne, som er opdateret på baggrund af medicinrådets vurdering, herunder eksklusion af transportomkostninger ifm. peritonealdialyse, jf. 6.2.2.
- Medicinrådet inkluderer patienttid til selvadministration af pegcetacoplan, da det vurderes, at den gennemsnitlige administrationstid overstiger 10 minutter. Medicinrådet antager at selve administrationen inkl. forberedelse til administration er 60 minutter. Eftersom medicinen administreres to gange ugentligt, resulterer det i en samlet administrationstid på 26 timer pr. cyklus.
- Medicinrådet tilføjer patienttid og transportomkostninger for patienter, der antages at modtage pegcetacoplan-behandlingen på hospitalet.

Derudover fastholder Medicinrådet ansøgers tilgang med at ekskluderer patienttid til dialysebehandlingen, da det vurderes at være omfattet nytteværdierne i stadiet.

## 6.4 Øvrige omkostninger

Ansøger argumenterer for, at behandling med pegcetacoplan kan udskyde eller helt eliminere behovet for en nyretransplantation hos patienter med C3G og IC-MPGN. Ansøger kobler et lavere transplantationsbehov for én patientgruppe til kortere ventetid for andre patientgrupper på ventelisten og medtager afledte besparelser og gevinster for disse patienter. For ansøgers antagelser, se ansøgers ansøgning.



#### Medicinrådets vurdering af øvrige omkostninger

Medicinrådet vurderer, at de afledte besparelser, der opnås ved at reducere efterspørgslen efter donor-nyrer skal ekskluderes fra analysen. Det er alene de behandlingsrelaterede effekter og omkostninger direkte relateret til den aktuelle behandling, der skal indgå, jf. medicinrådets vejledning til sundhedsøkonomisk analyse og fremskrivning.

## 7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 42.

**Tabel 42. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse**

| Antagelser                                                                   | Ansøger                                                                 | Medicinrådet                                                   | Henvisning         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------|
| Afledte effekter for øvrige patienter på venteliste til nyretransplantation. | Inkluderer.                                                             | Ekskluderer.                                                   | Afsnit 2.2 og 6.4. |
| Midlertidigt ophør af behandling af pegcetacoplan.                           | Ved stabilt sygdomsstadie (remission).                                  | Ophører ikke behandling ved stabilt sygdomsstadie (remission). | Afsnit 6.1.        |
| Overdødelighed.                                                              | Kombination af Quist et al. 2025 [11] og Matsushita et al. (2015) [12]. | Anvender kun Quist et al. 2025 [11].                           | Afsnit 4.2.        |
| Transitionssandsynligheder mellem CKD og uPCR-stadier.                       | Baseret på data for 52 uger for pegcetacoplan og 26 uger for SoC.       | Baseret på data for 26 uger for både pegcetacoplan og SoC.     | Afsnit 4.2.        |
| Fordeling mellem hæmo- og peritonealdialyse.                                 | 68,3/31,7 %                                                             | 50/50 %                                                        | Afsnit 4.2.        |
| Andel patienter < 75 år, der er uegnet til transplantation.                  | 10 %                                                                    | 20 %                                                           | Afsnit 4.2.        |



| Antagelser                                                      | Ansøger                                                                     | Medicinrådet                                                                                             | Henvisning              |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Transitionssandsynligheden fra CKD 5 til transplantation.       | 0 %                                                                         | 50 %                                                                                                     | Afsnit 4.2.             |
| Transitionssandsynlighed fra dialyse til re-transplantation     | 13,11 %                                                                     | 6,56 %                                                                                                   | Afsnit 4.2.             |
| Nedjustering af nytteværdi i CKD 1-2.                           | ■ (Baseret på VALIANT-data).                                                | 0,9 (baggrunds-befolkningen).                                                                            | Afsnit 5.2.             |
| Antal kontakter til oplæring af selvadministration.             | 1                                                                           | 3                                                                                                        | Afsnit 6.2.1.           |
| Andel patienter, der ikke kan selvadministrere.                 | 0 %                                                                         | 20 %                                                                                                     | Afsnit 6.2.1.           |
| Hospitalskontakter ifm. peritonealdialyse.                      | 7 dage/uge.                                                                 | 0 dage/uge.                                                                                              | Afsnit 6.2.2.           |
| Udgifter ifm. peritonealdialyse i hjemmet.                      | 0 kr.<br>(antager dialyse foregår på hospitalet).                           | 325.000 kr. pr. år                                                                                       | Afsnit 6.2.2.           |
| Transportomkostninger ifm. indlæggelse.                         | 0 kr./indlæggelse.                                                          | 150 kr./indlæggelse.                                                                                     | Afsnit 6.3.             |
| Patienttid ifm., ambulant kontakt post transplantation.         | 0 time/kontakt.                                                             | 1 time/kontakt.                                                                                          | Afsnit 6.3.             |
| Patienttid til administration af pegcetacoplan i hjemmet.       | 0 time/<br>administration.                                                  | 1 time/<br>administration.                                                                               | Afsnit 6.3.             |
| Patientomkostninger forbundet med administration på hospitalet. | 0 time/<br>administration<br>(antager at alle selvadministrerer i hjemmet). | 90 min transport +<br>30 min<br>administration + 150<br>kr.<br>transportomkostnin<br>ger/ administration | Afsnit 6.3 og<br>6.2.1. |
| Halv-cyklus-korrektion af infusionspumpe                        | Ja                                                                          | Nej                                                                                                      | Afsnit 2.2              |

Udover ovenstående ændringer har Medicinrådet korrigeret følgende fejl i ansøgers model:

- Tilføjet 90 minutters transport pr. ambulant besøg, jf. ansøgers beskrivelse og Medicinrådets metodevejledning.
- Diskonteringen er justeret og nedrundes til hele år.



- Beregningen af administrationsomkostninger ifm. administration på hospitalet, er tilpasset, se det opgøres i overensstemmelse med ansøgers beskrivelse og medicinrådets metodevejledning.

## 8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

### 8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 3,26 QALY (1,8 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 43,6 mio. DKK, mens ICER er ca. 13,4 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for pegcetacoplan. QALY-gevinsten er drevet af, patienternes tid til progression til sværere helbredsstadier udskydes ved behandling med pegcetacoplan, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere i de tidlige helbredsstadier.

**Tabel 43. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrunds dødelighed**

|                            | Pegcetacoplan     | SoC               | Forskel           |
|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Lægemiddelomkostninger     | [REDACTED]        | [REDACTED]        | [REDACTED]        |
| Administration             | 587.454           | 0                 | 587.454           |
| Sygdomshåndtering          | 1.331.968         | 5.403.327         | -4.071.360        |
| Patienttid                 | 552.502           | 232.667           | 319.836           |
| <b>Totale omkostninger</b> | <b>[REDACTED]</b> | <b>[REDACTED]</b> | <b>[REDACTED]</b> |
| <b>Totale leveår</b>       | <b>23,34</b>      | <b>21,54</b>      | <b>1,80</b>       |
| <b>Totale QALYs</b>        | <b>19,21</b>      | <b>15,95</b>      | <b>3,26</b>       |

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 24.301.730  
Beregnet med SAIP: [REDACTED]



| Pegcetacoplan                                     | SoC                                                           | Forskel |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------|
| Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) | Beregnet med AIP: 13.380.909<br>Beregnet med SAIP: [REDACTED] |         |

## 8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

### Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser er præsenteret i Tabel 44.

Resultaterne er især følsomme overfor i hvor høj grad, man vil fortsætte behandlingen med pegcetacoplan, når patienterne kommer i stadiet for stabil sygdom (remission). Det ses ved, at de inkrementelle omkostninger falder markant, når andelen, der behandles i stabilt sygdomsstadie mindskes. Resultaterne er også følsomme over for ændringer i transitionssandsynligheden for re-transplantation og ICER'en stiger markant, når transitionssandsynligheden øges, og falder omvendt, når transitionssandsynligheden mindskes.

Derudover er resultaterne også følsomme over for, hvilket data-cut, der anvendes til estimering af transitionssandsynligheder. Når transitionssandsynlighederne er baseret på data for 52 uger i stedet for 26 uger for pegcetacoplan stiger ICER'en betydeligt. Derudover er resultaterne også i nogen grad følsomme overfor nedskrivning af nytteværdierne ved høje uPCR-niveauer. Det ses ved, at QALY-gevinsten falder, når disnyttten ikke inkluderes.

Resultaterne er relativt robuste overfor ændringer i transitionssandsynlighederne til og fra stabilt sygdomsstadie (remission) i pegcetacoplan-armen. Det hænger sammen med, at Medicinrådets hovedanalyse antager, at alle modtager behandling med pegcetacoplan i stabilt sygdomsstadie, og transitionssandsynlighederne ind og ud af stadiet har derfor mindre betydning for lægemiddelomkostningerne.



**Tabel 44. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

| Parameter                                                                | Følsomheds-analyse                                                       | Rationale                                                                                                       | Inkremen-telle QALY | Inkremen telle omkost-ninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedana-lysen) |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Resultatet af hovedanalysen</b>                                       |                                                                          |                                                                                                                 | <b>3,26</b>         | <b>■</b>                           | <b>■</b>                                      |
| Andel, der modtager behandling i stabilt sygdomsstadie                   | Ændres arbitrært fra 100 % til 75 %                                      | Usikkert hvorvidt man for nogle patienter midlertidigt vil ophøre behandling, når de er i stabilt sygdomsstadie | 3,26                | ■                                  | ■                                             |
| Transitions-sandsynligheder baseret på andet data-cut<br>Afsnit 4.2      | Transitionssan dsynligheder baseret på 52 ugers data for pegcetacoplan . | For at teste betydningen af at anvende det seneste data cut-off for pegcetacoplan-armen                         | 2,85                | ■                                  | ■                                             |
| Varigheden i stabilt sygdomsstadie (remission)                           | Sættes arbitrært fra ■ til 12 mdr.                                       | Usikkerhed om varigheden i stabilt sygdomsstadie                                                                | 3,06                | ■                                  | ■                                             |
| Afsnit 4.1.1 og Afsnit 4.2                                               | Sættes arbitrært fra ■ til 24 mdr.                                       | Usikkerhed om varigheden i stabilt sygdomsstadie                                                                | 3,37                | ■                                  | ■                                             |
| Transitions-sandsynlighed for at opnå stabilt sygdomsstadie (remission). | Mindskes arbitrært med 5 %-point fra ■ % i pegcetacoplan -armen          | Usikkerhed grundet kort opfølgningsperio de og relativt lille datagrundlag                                      | 3,14                | ■                                  | ■                                             |
| Se afsnit 4.2.                                                           | Øges arbitrært med 5 %-point fra ■ % i pegcetacoplan -armen              | Usikkerhed grundet kort opfølgningsperio de og relativt lille datagrundlag                                      | 3,37                | ■                                  | ■                                             |



| Parameter                                                                        | Følsomheds-analyse                                                      | Rationale                                                                                    | Inkremen-telle QALY | Inkremen telle omkost-ninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedana-lysen) |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                  | Mindskes arbitrært med 5 %-point fra [redacted] % i SoC-armen           | Usikkerhed grundet kort opfølgningsperio- de og relativt lille datagrundlag                  | 3,36                | [redacted]                         | [redacted]                                    |
|                                                                                  | Øges arbitrært med 5 %-point fra [redacted] % i SoC-armen               | Usikkerhed grundet kort opfølgningsperio- de og relativt lille datagrundlag                  | 3,16                | [redacted]                         | [redacted]                                    |
| Transitions- sandsynligheden fra dialyse til re- transplantation. Se afsnit 4.2. | Transitionssan dsynligheden mindskes med 50 % fra 6,56 % til 3,28 %.    | Usikkerhed forbundet med sandsynligheden for re- transplantation kombineret                  | 3,70                | [redacted]                         | [redacted]                                    |
|                                                                                  | Transitionssan dsynligheden øges med 50 % fra 6,56 % til 9,83 %.        | med, at modellen ikke kan tage højde for faldende sandsynlighed for hver transplantation.    | 3,00                | [redacted]                         | [redacted]                                    |
| Transitions- sandsynligheden for CKD 5 til transplantation. Se afsnit 4.2.       | Transitionssan dsandsynlighe den øges arbitrært med 10 %-point fra 50 % | Usikkerhed omkring hvor stor en andel, der modtager transplantation uden at komme i dialyse. | 3,21                | [redacted]                         | [redacted]                                    |
|                                                                                  | Transitionssan dsynligheden mindskes arbitrært med 10 %-point fra 50 %  |                                                                                              | 3,32                | [redacted]                         | [redacted]                                    |
| Disnytte ved uPCR > 1 g/g<br>Afsnit 5.2                                          | Disnytte ved uPCR > 1 g/g sættes til 0.                                 | Usikkerhed omkring ansøgers tilgang til estimering af                                        | 3,10                | [redacted]                         | [redacted]                                    |



| Parameter                 | Følsomheds-analyse                   | Rationale                                          | Inkremen-telle QALY | Inkremen telle omkost-ninger (DKK) | ICER (+/- absolut forskel fra hovedana-lysen) |
|---------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| disnytte ved uPCR > 1g/g, |                                      |                                                    |                     |                                    |                                               |
| Nytteværdier i CKD 1-2    | 0,89 vs 0,9 (baggrunds-befolkningen) | Usikkerhed grundet brug af forskellige datakilder. | 3,16                |                                    |                                               |
| Afsnit 5.2                | i hovedana-lysen                     |                                                    |                     |                                    |                                               |

Forkortelser: CKD, kronisk nyresygdom; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio; SoC, standardbehandling.

#### Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre vedrørende transitionssandsynligheder, overdødelighed i de forskellige sygdomsstadier og frafald fra pegcetacoplan.

Ansøger har ikke inkluderet andre væsentlige parametre såsom sandsynligheden for re-transplantation eller frekvenser for aktiviteter til sygdomshåndtering gennemgået i Tabel 39. Derudover har ansøger ikke håndteret korrelationen mellem nytteværdier i de forskellige sygdomsstadier fra sin sundhedsøkonomiske model i deres PSA. Særligt korrelationen mellem nytteværdier er særligt afgørende i estimeringen af de inkrementelle omkostninger/QALY-gevinsten, hvorfor undladelsen reducerer validiteten af ansøgers PSA kraftigt. Medicinrådet præsenterer derfor ikke en PSA for sammenligningen af Pegcetacoplan-armen og SoC-armen.

## 9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 45 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2



**Tabel 45. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER**

| Usikkerhed                                                              | Beskrivelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Analyse og betydning for resultatet                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Strukturelt</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Datagrundlag for transitionssandsynligheder<br>Se afsnit 4.1 og 4.2.    | Der er betydelig usikkerhed forbundet med estimering af transitionssandsynlighederne. Det skyldes, at der anvendes en kombination af data med kort opfølgningstid og eksterne kilder, som anvendes til at fremskrive sygdomsforløbet gennem 23 stadier over 74 år. Samtidig er det usikkert, om transitionssandsynlighederne vil forblive uændrede gennem hele tidshorisonten. | Det har ikke været muligt at undersøge den samlede usikkerheden af datagrundlaget og antagelsen om konstant effekt i den sundhedsøkonomiske analyse. Der er dog foretaget en følsomhedsanalyse med et andet data-cut, som resulterer i at ICER'en stiger til ■■■ DKK/QALY. |
| Varighed i stabilt sygdomsstadie (remission)<br>Se afsnit 4.1.1 og 4.2. | Varigheden er baseret på en ansøgers antagelse. Det er forbundet med stor usikkerhed og har betydning for, hvor hurtigt sygdommen progredierer.                                                                                                                                                                                                                                | Medicinerådet har udført to følsomhedsanalyser, der belyser betydningen af hhv. længere og kortere varighed i stabilt sygdomsstadie. Følsomhedsanalyserne viser at ICER'erne i de to analyser er hhv. ■■■ DKK/QALY.                                                        |
| Behandlingsophør ved stabilt sygdomsstadie.<br>Se afsnit 6.1.           | Det er usikkert, om man i nogle tilfælde vil ophøre behandling af pegcetacoplan, hvis de opnår stabilt sygdomsstadie (remission).                                                                                                                                                                                                                                              | Medicinerådet har foretaget en følsomhedsanalyse, hvor andelen, der modtager behandling i stabilt sygdomsstadie er 75 %. Følsomhedsanalysen viser, at ICER falder til ■■■ DKK/QALY.                                                                                        |
| Transitionssandsynlighed for re-transplantation.<br>Se afsnit 4.2.      | Det er usikkert, hvor mange, der vil få en re-transplantation og modellen tillader ikke, at sandsynligheden for transplantation mindskes for hver transplantation, man har fået.                                                                                                                                                                                               | Medicinerådet har foretaget to følsomhedsanalyser, hvor transitionssandsynligheden for re-transplantation er hhv. højere og lavere. Følsomhedsanalyserne viser, at ICER'en i de to analyser er hhv. ■■■ DKK/QALY.                                                          |
| <b>Parameter</b>                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Samlet parameterusikkerhed                                              | Medicinerådet vurderer, at der er væsentlige mangler i den indsendte PSA, herunder                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede                                                                                                                                                                                                             |



| Usikkerhed | Beskrivelse                                                                                                                             | Analyse og betydning for resultatet |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|            | frekvenser for aktiviteter til sygdomshåndtering og manglende inklusion af korrelation mellem nytteværdier på tværs af helbredsstadier. | parameterusikkerhed belyses ikke.   |

## 10. Budgetkonsekvenser

### 10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 1.2 (Tabel 1). Medicinrådet bemærker samtidig, at der kan være enkelte patienter, som ikke er aktuelle for behandlingsskift på tidspunktet for en eventuel anbefaling, men som senere udvikler behov for behandling med pegcetacoplan. Dette forventes dog kun at have begrænset betydning for de samlede budgetkonsekvenser, hvorfor Medicinrådet antager et patientoptag på 100 % ved en anbefaling.

### 10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af pegcetacoplan vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 46.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 38,33 mio. DKK i år 5.

**Tabel 46. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)**

|                                                   | År 1       | År 2       | År 3       | År 4       | År 5       |
|---------------------------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Regionale omkostninger ved anbefaling</b>      |            |            |            |            |            |
| Lægemiddelomkostninger                            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| Øvrige regionale hospitalsomkostninger            | 0,38       | 0,38       | 0,43       | 0,50       | 0,57       |
| Total ved anbefaling                              | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| <b>Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling</b> |            |            |            |            |            |
| Lægemiddelomkostninger                            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |



|                                           | År 1 | År 2 | År 3 | År 4 | År 5 |
|-------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Øvrige regionale<br>hospitalsomkostninger | 0,30 | 0,66 | 1,05 | 1,44 | 1,85 |
| Total ved ikke-anbefaling                 | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| <b>Totale<br/>budgetkonsekvenser</b>      | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |



# 11. Referencer

1. Marx-Schütt K. Cardiovascular disease in chronic kidney disease.
2. Jensen SK, Bertelsen M, Vestergaard SV, Nørgaard M, Thomsen RW, Birn H, et al. Occurrence and prognosis of chronic kidney disease in Denmark – a nationwide population-based cohort study. *Clin Kidney J.* 2025;18(6):sfaf147.
3. Fakhouri F, Le Quintrec M, Frémeaux-Bacchi V. Practical management of C3 glomerulopathy and Ig-mediated MPGN: facts and uncertainties. *Kidney Int.* 2020;98(5):1135–48.
4. Dansk Nefrologisk Selskab. Glomerulonephritis - Retningslinje for behandling af glomerulonephritis [internet]. Version 3; maj 2023. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/wp-content/uploads/2023/08/GN-rev-2023-version-FINAL.pdf>
5. European Medicines Agency. ASPAVELI, Summary of product characteristics [internet]. [citeret 29. juni 2026]. Updated 26/01/2026. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aspaveli-epar-product-information_en.pdf)
6. Paroksyttisk nokturn hæmoglobinuri (PNH) [internet]. [citeret 29. juni 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/paroksyttisk-nokturn-haemoglobinuri-pnh>
7. Caravaca-Font n F, Díaz-Encarnaci  n MM, Lucientes L, Caverio T, Cabello V, Ariceta G, et al. Mycophenolate Mofetil in C3 Glomerulopathy and Pathogenic Drivers of the Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(9):1287–98.
8. Dansk Nefrologisk Selskab. DNSL R  d Rapport 2023 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://nephrology.dk/wp-content/uploads/2024/11/R  d-rapport-2023.pdf>
9. Pruett TL, Vece GR, Carrico RJ, Klassen DK. US deceased kidney transplantation: Estimated GFR, donor age and KDPI association with graft survival. *eClinicalMedicine.* 2021;37:100980.
10. Andersson C, Hansen D, Sørensen SS, McGrath M, McCausland FR, Torp-Pedersen C, et al. Long-term cardiovascular events, graft failure, and mortality in kidney transplant recipients. *Eur J Intern Med.* 2024;121:109–13.
11. Quist SW, Van Loon J, Bakker SJL, Pochopi  n M, Postma MJ, Paulissen J. Cost-effectiveness of treatment with finerenone in mild to advanced stage chronic kidney disease patients with type 2 diabetes from a societal perspective. *BMJ Public Health.* 2025;3(1):e001288.
12. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(7):514–25.



13. Danmarks Statistik. Deaths by cause of death, age and sex [internet]. DODA1: Deaths by cause of death, age and sex. [citeret 29. maj 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.statbank.dk/DODA1>
14. Fakhouri F, Bombback AS, Ariceta G, Delmas Y, Dixon BP, Gale DP, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN. *N Engl J Med*. 2025;393(22):2210–20.
15. Taylor RS, Heerspink HJL, Buyse M, Ciani O, Detournay B, Gallego D, et al. Use of surrogate endpoints in health technology assessment and reimbursement of treatments for the management of chronic kidney disease. *eClinicalMedicine*. 2025;88:103465.
16. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021;100(4):S1–276.
17. Fakhouri F, Bombback AS, Ariceta G, Delmas Y, Dixon BP, Gale DP, et al. Trial of Pegcetacoplan in C3 Glomerulopathy and Immune-Complex MPGN - Suppl App. *N Engl J Med*. 2025;393(22):2210–20.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal - Pegcetacoplan for treating complement 3 glomerulopathy or primary immunocomplex membranoproliferative glomerulonephritis in people 12 years and over [ID6489] - Committee Papers [internet]. 2026 [citeret 17. august 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11633/documents/committee-papers>
19. 63rd ERA Congress. Poster: Pegcetacoplan treatment response in VALIANT/VALE: Impact of disease chronicity in C3G and primary IC-MPGN [internet]. Sobi; 2026. Tilgængelig fra: <https://scielibrary.sobi.com/pegcetacoplan-treatment-response-variantvale-impact-disease-chronicity-c3g-and-primary-ic-mpgn#a346>
20. 63rd ERA Congress. Poster: Decreasing rates of injection site reactions over time: Long-term outcomes across multiple indications support pegcetacoplan for C3G/primary IC-MPGN [internet]. Sobi; 2026. Tilgængelig fra: <https://scielibrary.sobi.com/decreasing-rates-injection-site-reactions-over-time-long-term-outcomes-across-multiple-indications>
21. 63rd ERA Congress. Poster: Safety and low incidence of meningococcal infections with pegcetacoplan in C3G/primary IC-MPGN and PNH [internet]. Sobi; 2026. Tilgængelig fra: <https://scielibrary.sobi.com/safety-and-low-incidence-meningococcal-infections-pegcetacoplan-c3g-primary-ic-mpgn-and-pnh>
22. Davies S. The future of peritoneal dialysis. *Clin Kidney J*. 2024;17(Supplement\_2):ii9–18.
23. Boerstra BA, Boenink R, Astley ME, Bonthuis M, Abd ElHafeez S, Arribas Monzón F, et al. The ERA Registry Annual Report 2021: a summary. *Clin Kidney J*. 2024;17(2):sfad281.



24. Darlington O, Dickerson C, Evans M, McEwan P, Sörstadius E, Sugrue D, et al. Costs and Healthcare Resource Use Associated with Risk of Cardiovascular Morbidity in Patients with Chronic Kidney Disease: Evidence from a Systematic Literature Review. *Adv Ther.* 2021;38(2):994–1010.
25. Cooper JT, Lloyd A, Sanchez JG, Sörstadius E, Briggs A, McFarlane P. Health related quality of life utility weights for economic evaluation through different stages of chronic kidney disease: a systematic literature review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18(1):310.
26. Torkilseng EB, Clarke N, Sopina L, Oddershede L, Wolf RT, Lawrance R, et al. Predicting Danish EQ-5D-5L Utilities Based on United Kingdom EQ-5D-3L Utilities for Use in Health Economic Models. *Pharmacoeconomics - Open.* 2025;9(3):433–43.
27. Hvidberg MF, Petersen KD, Davidsen M, Witt Udsen F, Frølich A, Ehlers L, et al. Catalog of EQ-5D-3L Health-Related Quality-of-Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks in Denmark. *MDM Policy Pract.* 2023;8(1):23814683231159023.
28. Jesky MD, Dutton M, Dasgupta I, Yadav P, Ng KP, Fenton A, et al. Health-Related Quality of Life Impacts Mortality but Not Progression to End-Stage Renal Disease in Pre-Dialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Observational Study. Shimomura T, red. *PLOS ONE.* 2016;11(11):e0165675.
29. Lee AJ, Morgan CL, Conway P, Currie CJ. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(11):1777–83.
30. Korsgaard S, Christiansen CF, Pedersen L, Sørensen HT, Schmidt M. Breaking Point Toward Decreasing Prevalence of Myocardial Infarction Owing to Relative Stronger Decrease in Incidence Than Increase in Survival Rate (A Danish Cohort Study [1994–2016]). *Am J Cardiol.* 2021;160:8–13.
31. Bellanca L, Linden S, Farmer R. Incidence and prevalence of heart failure in England: a descriptive analysis of linked primary and secondary care data – the PULSE study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):374.
32. Public Health England. Briefing document: First incidence of stroke. Estimates for England 2007 to 2016. 2018.
33. NICE. Single Technology Appraisal - Sparsentan for treating primary IgA nephropathy [ID6308], Committee Papers [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1074/documents/committee-papers>



## 12. Bilag

Tabel 45. Baselinekarakteristika for ITT-populationen.

|                                              | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|----------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Alder ved screening (år)</b>              |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                              | 28,2 (17,08)              | 23,6 (14,26)        |
| Median                                       | 19,0                      | 19,0                |
| Q1; Q3                                       | 15,0; 45,0                | 16,0; 26,0          |
| Min, max                                     | 12, 62                    | 12, 74              |
| <b>Aldersgrupper, n (%)</b>                  |                           |                     |
| 12-17 år                                     | 28 (44,4)                 | 27 (44,3)           |
| ≥18 år                                       | 35 (55,6)                 | 34 (55,7)           |
| <b>Køn, n (%)</b>                            |                           |                     |
| Kvinder                                      | 37 (58,7)                 | 33 (54,1)           |
| Mænd                                         | 26 (41,3)                 | 28 (45,9)           |
| <b>Race, n (%)</b>                           |                           |                     |
| Hvid                                         | 45 (71,4)                 | 46 (75,4)           |
| Asiatisk                                     | 9 (14,3)                  | 9 (14,8)            |
| Sort/Afrikansk-amerikansk                    | 1 (1,6)                   | 0                   |
| Amerikansk indfødt/Alaska indfødt            | 1 (1,6)                   | 0                   |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander    | 0                         | 0                   |
| Native Hawaiian or<br>Other Pacific Islander | 0                         | 0                   |
| Andre                                        | 7 (11,1)                  | 6 (9,8)             |
| <b>Etnicitet, n (%)</b>                      |                           |                     |
| Ikke hispanisk eller latino                  | 41 (65,1)                 | 47 (77,0)           |



|                                                       | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|-------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Hispanisk                                             | 15 (23,8)                 | 10 (16,4)           |
| Ikke rapporteret <sup>a</sup>                         | 6 (9,5)                   | 2 (3,3)             |
| Ukendt                                                | 1 (1,6)                   | 2 (3,3)             |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ), gennemsnit (SD) | 23,0 (5,2)                | 22,3 (4,6)          |

<sup>a</sup> Etnicitet er ikke rapporteret for alle deltagere, da indsamling af oplysninger om etnicitet ikke er tilladt i visse lande.

Forkortelser: C3, komplement 3; C3G, C3-glomerulopati; C3GN, C3-glomerulonefritis; DDD, dense deposit disease; eGFR, estimeret glomerulær filtrationsrate; GFR, glomerulær filtrationsrate; FMU, første morgenurin; IC-MPGN, immunkompleks membranoproliferativ glomerulonefritis; ITT, intention-to-treat; Q1, nedre kvartil; Q3, øvre kvartil; SD, standardafvigelse; uPCR, urin-protein-kreatinin-ratio.

**Tabel 46. Baseline karakteristik for ITT-populationen.**

|                                                                                                      | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Underliggende sygdom baseret på screeningsbiopsi, n (%)</b>                                       |                           |                     |
| C3G                                                                                                  | 51 (81,0)                 | 45 (73,8)           |
| C3GN                                                                                                 | 45 (71,4)                 | 41 (67,2)           |
| DDD                                                                                                  | 4 (6,3)                   | 4 (6,6)             |
| Uafklaret                                                                                            | 2 (3,2)                   | 0                   |
| IC-MPGN                                                                                              | 12 (19,0)                 | 16 (26,2)           |
| <b>Indikation angivet i sygdomsspecifikt sygehistoriskema, n (%)</b>                                 |                           |                     |
| C3G                                                                                                  | 47 (74,6)                 | 48 (78,7)           |
| C3GN                                                                                                 | 43 (68,3)                 | 43 (70,5)           |
| DDD                                                                                                  | 4 (6,3)                   | 4 (6,6)             |
| Uafklaret                                                                                            | 0                         | 1 (1,6)             |
| IC-MPGN                                                                                              | 16 (25,4)                 | 13 (21,3)           |
| <b>Tid siden diagnose (for ikke-transplanterede) eller seneste recidiv efter transplantation, år</b> |                           |                     |
| Alle, median (interval)                                                                              | 3,1 (0,3-18,4)            | 2,7 (0,0-18,6)      |



|                                                              | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Unge, median (interval)                                      | 3,8 (0,3-10,8)            | 2,7<br>(0,0-18,6)   |
| Voksne, median (interval)                                    | 2,8 (0,4-18,4)            | 2,9 (0,3-13,8)      |
| <b>Tidligere nyre transplantation, n (%)</b>                 | 5 (7,9)                   | 4 (6,6)             |
| <b>Potentielle risikofaktorer for<br/>C3G/IC-MPGN, n (%)</b> |                           |                     |
| Genetiske risikofaktorer                                     | 4 (6,3)                   | 10 (16,4)           |
| Autoantistoffer                                              | 12 (19,0)                 | 9 (14,8)            |
| Andre, n (%)                                                 | 8 (12,7)                  | 8 (13,1)            |
| <b>Sygdomsmanifestationer, n (%)</b>                         |                           |                     |
| Ødem                                                         | 45 (71,4)                 | 32 (52,5)           |
| Træthed                                                      | 16 (25,4)                 | 8 (13,1)            |
| Hæmaturi                                                     | 37 (58,7)                 | 39 (63,9)           |
| Forhøjet blodtryk                                            | 35 (55,6)                 | 29 (47,5)           |
| Hyperlipidæmi                                                | 24 (38,1)                 | 19 (31,1)           |
| Nefrotisk syndrom                                            | 32 (50,8)                 | 27 (44,3)           |
| Proteinuri                                                   | 58 (92,1)                 | 55 (90,2)           |
| Nedsat GFR                                                   | 21 (33,3)                 | 14 (23,0)           |
| <b>Baseline 24 timers uPCR (mg/g)</b>                        |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                              | 3954,73 (2887,646)        | 3290,13 (2357,499)  |
| Median                                                       | 3151,00                   | 2450,00             |
| Q1; Q3                                                       | 2019,00; 5164,00          | 1633,00; 4236,00    |
| Min; max                                                     | 631,0; 14624,0            | 730,0; 14351,0      |
| <b>Baseline-uPCR i tripliket FMU (mg/g)</b>                  |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                              | 3123,78 (2408,324)        | 2540,75 (2014,620)  |
| Median                                                       | 2389,22                   | 1815,56             |
| Q1; Q3                                                       | 1502,67; 3779,89          | 1156,44; 3009,56    |



|                                                                    | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| Min; max                                                           | 713,6; 11418,0            | 783,4; 10439,0      |
| <b>Baseline-uPCR I triplikat FMU<br/>efter gruppe (g/g), n (%)</b> |                           |                     |
| ≥3 g/g                                                             | 24 (38.1)                 | 16 (26.2)           |
| 1 to <3 g/g                                                        | 34 (54.0)                 | 39 (63.9)           |
| <1 g/g                                                             | 5 (7.9)                   | 6 (9.8)             |
| <b>Baseline eGFR (mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>                   |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 78,5 (34,12)              | 87,3 (37,05)        |
| Median                                                             | 78,0                      | 91,0                |
| Q1; Q3                                                             | 47,0; 106,0               | 52,0; 122,0         |
| Min; max                                                           | 25; 161                   | 24; 156             |
| <b>Baseline eGFR efter gruppe, n (%)</b>                           |                           |                     |
| <60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                     | 21 (33,3)                 | 20 (32,8)           |
| ≥60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>                                     | 42 (66,6)                 | 41 (67,2)           |
| <b>Baseline-serumkreatin (mg/dL)</b>                               |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 1,143 (0,5721)            | 1,101 (0,6474)      |
| Median                                                             | 0,990                     | 0,820               |
| Q1; Q3                                                             | 0,680; 1,560              | 0,660; 1,320        |
| Min; max                                                           | 0,45; 2,71                | 0,43; 3,01          |
| <b>Baseline serum C3 (mg/dL)</b>                                   |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                                                    | 60,635 (45,7332)          | 56,311 (35,5540)    |
| Median                                                             | 60,000                    | 60,000              |
| Q1; Q3                                                             | 15,000; 100,000           | 20,000; 80,000      |
| Min; max                                                           | 10,00; 160,00             | 10,00; 130,00       |
| <b>C3c farvning, OOM, n (%)</b>                                    |                           |                     |
| 0                                                                  | 0                         | 0                   |



|                                     | Pegcetacoplan<br>(n = 63) | Placebo<br>(n = 61) |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------|
| 1                                   | 0                         | 0                   |
| 2                                   | 12 (19,0)                 | 10 (16,4)           |
| 3                                   | 51 (81,0)                 | 51 (83,6)           |
| <b>Baseline-serumalbumin (g/dL)</b> |                           |                     |
| Gennemsnit (SD)                     | 3,310 (0,6055)            | 3,387 (0,6976)      |
| Median                              | 3,350                     | 3,400               |
| Q1; Q3                              | 2,950; 3,750              | 2,950; 3,900        |
| Min; max                            | 1,80; 4,55                | 1,90; 4,75          |

Forkortelser: C3, complement 3; C3G, C3 glomerulopathy; C3GN, C3 glomerulonephritis; DDD, dense deposit disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GFR, glomerular filtration rate; FMU, first-morning urine; IC-MPGN, immune-complex membranoproliferative glomerulonephritis; ITT, intent-to-treat; OOM, orders of magnitude; SD, standard deviation; uPCR, urine protein creatinine ratio.



## 13. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende Nyresygdomme

| Forperson                                                                | Indstillet af                                             |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Cecilie Lyngsø<br><i>Overlæge</i>                                        | Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Nefrologisk Selskab |
| Medlemmer                                                                | Udpeget af                                                |
| Sarah Kelddal<br><i>Afdelingslæge</i>                                    | Region Nordjylland                                        |
| Dinah Sherzad Khatir<br><i>Overlæge</i>                                  | Region Midtjylland                                        |
| Michael Dyrehauge Schultz<br><i>Afdelingslæge</i>                        | Region Syddanmark                                         |
| Marianne Camilla Bertelsen<br>(næstforperson)<br><i>Ledende overlæge</i> | Region Hovedstaden                                        |
| Henrik Horwitz<br><i>Overlæge</i>                                        | Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi                     |
| Louise Moreau Kaa<br><i>Farmaceut</i>                                    | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse                   |
| Anni Sørensen<br><i>Chefsygeplejerske</i>                                | Dansk Sygepleje Selskab                                   |
| Thomas Bo Drivsholm*<br><i>Speciallæge, lektor</i>                       | Dansk Selskab for Almen Medicin                           |
| Mads Aage Kristensen*<br><i>Praktiserende læge, lektor</i>               | Dansk Selskab for Almen Medicin                           |
| Morten Buus Jørgensen*<br><i>Afdelingslæge</i>                           | Inviteret af forpersonen                                  |
| Per Wittenhagen<br><i>Overlæge</i>                                       | Inviteret af forpersonen                                  |
| Michael Anthonius Buksti<br><i>Patient/patientrepræsentant</i>           | Danske Patienter                                          |
| Katrine Maigaard<br><i>Patient/patientrepræsentant</i>                   | Danske Patienter                                          |

\* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.



## 14. Versionslog

| Version | Dato              | Ændring                   |
|---------|-------------------|---------------------------|
| 1.0     | 2. september 2026 | Godkendt af Medicinrådet. |

**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)