

# Tillæg til Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til paroksyntisk natlig hæmoglobinuri

*Direkte indplacering af iptacopan*

# Tillæg



## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

## Om Medicinrådets behandlingsvejledninger og tillæg

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at vurdere, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

Dette dokument er et *tillæg til evidensgennemgangen* i form af en direkte indplacering af et nyt lægemiddel i behandlingsvejledningen.

For yderligere information se Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.

Dokumentoplysninger	
<b>Godkendelsesdato</b>	17. december 2025
<b>Ikrafttrædelsesdato</b>	17. december 2025
<b>Dokumentnummer</b>	233147
<b>Versionsnummer</b>	1.0



### Sagsoplysninger

Lægemiddel	Iptacopan (Fabhalta)
Indikation	Fabhalta er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri, som har hæmolytisk anæmi.
Lægemiddelfirma	Novartis
ATC-kode	L04AJ08

### Sagsbehandling

Proces	16-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	14. marts 2025
Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0)	18. juni 2025
Udkast til tillægget sendt til Amgros og virksomheden	6. november 2025
Rådets godkendelse af tillæg	17. december 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	26 uger (130 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende benign hæmatologi



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>5</b>
1.1	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri .....	7
1.2	Iptacopan .....	7
<b>2.</b>	<b>Metode</b> .....	<b>9</b>
2.1	Litteratur anvendt i vurderingen.....	9
2.2	Studie- og populationskarakteristika for APPOINT-PNH.....	9
2.3	MAIC-analyse .....	12
2.4	Medicinrådets vurdering af studie og population .....	13
2.5	Databehandling og analyse.....	13
<b>3.</b>	<b>Resultater</b> .....	<b>13</b>
3.1	Resultater pr. effektmål .....	14
3.2	Resultater vedr. iptacopan til komplementhæmmer-erfarne patienter .....	19
<b>4.</b>	<b>Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler</b> .....	<b>20</b>
<b>5.</b>	<b>Kriterier for anvendelse</b> .....	<b>21</b>
<b>6.</b>	<b>Referencer</b> .....	<b>22</b>
<b>7.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg</b> .....	<b>24</b>
<b>8.</b>	<b>Versionslog</b> .....	<b>25</b>
<b>9.</b>	<b>Bilag</b> .....	<b>26</b>

  Medicinrådet, 2025  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025



# Begreber og forkortelser

<b>CI:</b>	Konfidensinterval ( <i>confidence interval</i> )
<b>EMA:</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>EORTC-QLQ-C30:</b>	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30</i>
<b>FACIT-Fatigue:</b>	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue</i>
<b>LDH:</b>	Laktatdehydrogenase
<b>i.v.:</b>	Intravenøs infusion
<b>MAIC:</b>	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
<b>MAVE:</b>	<i>Major adverse vascular events</i>
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>NICE:</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>OR:</b>	Odds ratio
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PNH:</b>	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
<b>p.o.:</b>	Peroralt
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>SAE:</b>	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>serious adverse event</i> )
<b>s.c.:</b>	Subkutan injektion



# 1. Baggrund

Dette tillæg er udarbejdet som følge af Novartis' ansøgning vedr. vurdering af iptacopan. Medicinrådet har foretaget vurderingen vha. en direkte indplacering af iptacopan i [Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til paroksyttisk natlig hæmoglobinuri \(PNH\)](#).

Medicinrådet har tidligere vurderet, at lægemidlerne crovalimab, eculizumab, pegcetacoplan og ravulizumab er klinisk ligeværdige og kan ligestilles til behandling af komplementhæmmer-naive patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH).

I dette tillæg vurderes, om iptacopan kan ligestilles med de øvrige ligestillede lægemidler til behandling af patienter med PNH, der ikke tidligere er behandlet med komplementhæmmere.

*Klinisk spørgsmål: Er der klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne til behandling af komplementhæmmer-naive patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri?*

Vurderingen omfatter nedenstående population, intervention, komparatorer og effektmål.

## *Population*

Patienter  $\geq 18$  år med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri der ikke tidligere er behandlet med komplementhæmmere.

## *Intervention*

Iptacopan

## *Komparator*

Eculizumab

Pegcetacoplan

Ravulizumab

## *Effektmål*

De valgte effektmål fremgår af Tabel 1-1 og er beskrevet i detaljer i [protokollen](#).

Effektmålet samlet overlevelse vil ikke blive yderligere belyst, da de inkluderede studier ikke har data for dette effektmål.



**Tabel 1-1. Oversigt over effektmål**

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	-	-
Transfusionsuafhængighed	Vigtigt	Andel, der er transfusionsuafhængige over en periode på 6 mdr. eller længst mulig periode	20 procentpoint
Træthed	Vigtigt	Ændring fra baseline i total score på <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Subscale</i> (FACIT-F)	5 point
Hæmoglobinstabilisering	Vigtigt	Andel, der undgår et fald på $\geq 2$ g/dL (1,2mmol/L) i hæmoglobinniveauet fra baseline i fravær af blodtransfusion	20 procentpoint
LDH-normalisering	Vigtigt	Andel, der opnår et LDH-niveau på $\leq 250$ U/L	20 procentpoint
Uønskede hændelser	Vigtigt	Andel patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse	10 procentpoint
		Andel patienter, der oplever mindst én grad 3-4 uønsket hændelse	10 procentpoint
		Andel patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse	5 procentpoint
		Kvalitativ gennemgang med henblik på at vurdere alvorlighed, hyppighed og håndterbarhed af uønskede hændelser	-
Helbredsrelateret livskvalitet	Vigtigt	Ændring i livskvalitet fra baseline målt ved valideret generisk måleredskab, <i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30</i> (EORTC QLQ-C30)	10 point

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



## 1.1 Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden blodsygdom, som skyldes en erhvervet mutation i de bloddannende stamceller [1]. Mutationen gør, at blodcellerne ikke kan beskytte sig mod kroppens komplementsystem, som er en del af det medfødte immunforsvar. Komplementsystemet opfatter blodcellerne som fremmede organismer og nedbryder dem derfor [2]. Nedbrydning af blodceller (hæmolyse) medfører en række følgesygdomme og symptomer såsom anæmi (blodmangel), blod i urinen, træthed, smerter, synkebesvær og impotens. I nogle tilfælde udvikler patienterne potentielt dødelige blodpropper. Væksten af PNH-klonen er betinget af et immunologisk angreb i marven, hvor PNH-cellerne har en overlevelseshæmning. Der er derfor også en risiko for at der kan opstå aplastisk anæmi eller anden marvsvigt [1–4]. Sygdommen kan optræde i alle aldre, men debuterer hyppigst i voksenalderen [5]. PNH findes i forskellige sværhedsgrader, og behandlingen kan derfor variere. En velbehandlet patient kan efter introduktion af behandling med komplementhæmning leve et næsten symptomfrit liv uden forkortet levetid [1]. Dog viser to nyere danske studier en overdødelighed blandt PNH-patienter sammenlignet med den generelle danske befolkning [6,7].

Det estimeres, at der findes ca. 60 patienter med PNH i Danmark, heraf er ca. halvdelen i behandling med en komplementhæmmer. Patienter, der ikke er kandidater til behandling med komplementhæmmer, behandles typisk med antikoagulan og folinsyre. Der diagnosticeres ca. 3-4 nye patienter pr. år, og heraf vil ca. 2 kandidere til behandling med komplementhæmmere.

Komplementhæmmere er en behandlingsmulighed for patienter med symptomer, som kan tilskrives PNH, dvs. til patienter med væsentlig nedsat livskvalitet som følge af anæmi, regelmæssige transfusionsbehov, hyppige hæmolyseanfald ledsaget af eventuelle smerter og til patienter med trombosetendens og påvirkede organsystemer. Der findes på nuværende tidspunkt fire komplementhæmmere på markedet, der er vurderet af Medicinrådet – eculizumab, ravulizumab, crovalimab og pegcetacoplan. Eculizumab, ravulizumab og crovalimab er såkaldte C5-hæmmere (distale hæmmere), mens pegcetacoplan er en såkaldt C3-hæmmer (proksimal hæmmer) [8]. Behandling med komplementhæmmere er livslang, medmindre patienten transplanteres eller der sker et spontant svind af PNH-klonen.

## 1.2 Iptacopan

Iptacopan er en proksimal komplementhæmmer, som er rettet mod faktor B i komplementsystemet, og som selektivt hæmmer den alternative signalvej (der findes tre signalveje i komplementsystemet: klassisk, lektin og alternativ). Hæmning af faktor B i den alternative signalvej i komplementkaskaden forhindrer aktivering af den alternative C3-konvertase (C3bBb) og den efterfølgende dannelse af C5-konvertase således, at både C3-medieret ekstravaskulær hæmolyse og terminal komplement-medieret intravaskulær hæmolyse kontrolleres. Denne virkningsmekanisme afviger fra de øvrige komplementhæmmere. Med iptacopan sker hæmningen i den løkke, der er vist i venstre side af Figur 1-1, men hvis komplementaktiveringen sker uden om denne løkke via den klassiske eller lektin signalvejen bliver den ikke hæmmet, hvilket kan give anledning til

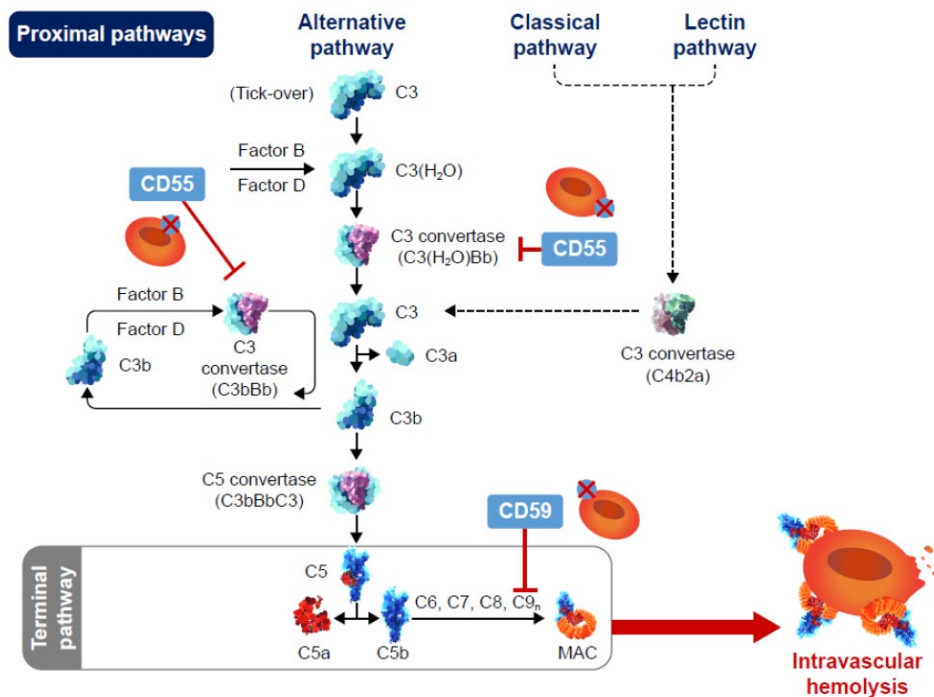




hæmolyseanfald ved fx infektion. Dette er dog en teoretisk overvejelse fra Medicinrådet, som kræver studier med længere opfølgning for at blive bekræftet.

Den anbefalede dosis er 200 mg administreret oralt to gange dagligt. For at reducere risikoen for infektion forudsættes, at patienten mindst to uger inden opstart af behandling er vaccineret mod kapselbærende bakterier, herunder *Neisseria meningitidis* og *Streptococcus pneumoniae*. Det anbefales desuden, at patienten vaccineres mod *Haemophilus influenzae* type B [9].

Iptacopan fik markedsføringsgodkendelse i EMA den 17. maj 2024. Det har yderligere indikation til den kroniske nyresygdom komplement 3 glomerulopati. EMA har givet lægemidlet status af *orphan medicine*.



Figur 1-1. Komplementsystemet blandt PNH-patienter der ikke er behandlet med komplementhæmmere [10]



## 2. Metode

### 2.1 Litteratur anvendt i vurderingen

I forbindelse med udarbejdelse af behandlingsvejledningen for PNH udførte Medicinrådet en systematisk litteratursøgning efter primærstudier for lægemidlerne crovalimab, eculizumab, pegcetacoplan og ravulizumab. Ansøger har ikke udført yderligere litteratursøgning i forbindelse med den direkte indplacering af iptacopan. Litteraturen på området er sparsom og derfor blev det vurderet ikke at være nødvendigt.

Ansøger har indsendt dokumentation for effekt og sikkerhed af iptacopan i form af to studier, APPOINT-PNH og APPLY-PNH [10], som ligger til grund for markedsføringstilladelsen i EMA. APPOINT-PNH er udført i en komplementhæmmer-naiv population, mens APPLY-PNH er udført blandt komplementhæmmer-erfarne PNH-patienter. APPLY-PNH anvendes ikke til at besvare det kliniske spørgsmål vedr. komplementhæmmer-naive patienter, men inkluderes i Medicinrådets vurdering af mulighed for skift mellem komplementhæmmere (se afsnit 3.2). Desuden er Study 301 [11] vedr. effekten af eculizumab vs. ravulizumab samt PRINCE-studiet [12] vedr. pegcetacoplan vs. kontrol (*supportive care only*) inkluderet. Både Study 301 og PRINCE-studiet er udført i en komplementhæmmer-naiv population.

Ansøger har ikke inkluderet data vedr. den distale C5-hæmmer crovalimab, da den har samme virkningsmekanisme som eculizumab og ravulizumab og er ligestillet med disse. Medicinrådet accepterer denne tilgang og vurderer, at dokumentationen er udarbejdet i overensstemmelse med Medicinrådets metoder og kan danne grundlag for nærværende tillæg. Medicinrådet har derfor ikke lavet yderligere litteratursøgning eller udført supplerende analyser.

### 2.2 Studie- og populationskarakteristika for APPOINT-PNH

Evidensgrundlaget for iptacopan til komplementhæmmer-naive patienter er det kliniske studie APPOINT-PNH. I det følgende beskrives APPOINT-PNH i nærmere detaljer, jf. Tabel 2-1.

De relevante komparative studier er Study 301 og PRINCE, som er beskrevet i [Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til paroksyttisk natlig hæmoglobinuri \(PNH\)](#).



Tabel 2-1. Oversigt over APPOINT-PNH-studiet

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Relevante effektmål
APPOINT-PNH [NCT04820530]	Komplementhæmmer-naive patienter med et gennemsnitligt hæmoglobinniveau < 10 g/dL (6,2mmol/L) og med LDH-niveau > 1,5 x øvre grænse for normalniveauet samt ingen tegn på knoglemarvssvigt	Iptacopan 200 mg to gange dagligt	Ingen	Transfusionsuafhængighed Træthed Hæmoglobinstabilisering LDH-normalisering Uønskede hændelser Helbredsrelateret livskvalitet

APPOINT-PNH er et *single arm*, fase 3 studie vedr. effekt og sikkerhed af iptacopan blandt patienter, der ikke tidligere er behandlet med en komplementhæmmer. Studiet blev udført i perioden 2021-2022 og inkluderede patienter fra 12 centre i 8 lande, heraf hovedparten fra Asien.

Studiet inkluderede patienter  $\geq 18$  år med PNH (bekræftet ved, at mindst 10 % af de røde og hvide blodlegemer tilsammen var påvirkede, påvist ved flowcytometri), med et gennemsnitligt hæmoglobinniveau < 10 g/dL (6,2mmol/L) og uden laboratiemæssige tegn på knoglemarvssvigt. Desuden var det et krav, at patienterne havde et laktat dehydrogenase (LDH)-niveau > 1,5 gange den øvre grænse for normalområdet, og at de var vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* og *Haemophilus influenzae*.

Studiet havde en screeningsperiode på 8 uger, en behandlingsperiode på 24 uger og en forlængelsesperiode på 24 uger.

Det primære effektmål var en stigning i hæmoglobinniveau på mindst 2 g/dL (1,2 mmol/L) fra baseline i fravær af blodtransfusioner mellem dag 14 og dag 168 målt ved mindst tre ud af fire vurderinger mellem dag 126 og 168. Dette effektmål blev vurderet vha. en estimeret andel af personer, der havde respons baseret på flere imputerede datasæt. Den nedre grænse for det tosidede 95 % konfidensinterval blev sammenlignet med en foruddefineret tærskelværdi på 15 %, der var baseret på indirekte estimering af hæmoglobinrespons i to studier af C5-hæmmere - TRIUMPH [3] og Study 301 [11]. De estimerede andele afspejler sandsynligheden for, at kriterierne for effektmålet blev opfyldt i studiepopulationerne.

Sekundære effektmål omfattede et hæmoglobinniveau på mindst 12 g/dL (7,4mmol/L) uden blodtransfusion, transfusionsuafhængighed (defineret som ikke at modtage blodtransfusion og ikke at opfylde de protokoldefinerede kriterier for transfusion mellem dag 14 og 168), ændringer fra baseline i hæmoglobinniveau, træthed målt vha. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-Fatigue), absolut retikulocytal, procentvis ændring fra baseline i LDH, forekomst af gennembrudshæmolyse (defineret ved opfyldelse af ét af to kliniske kriterier: fald i



hæmoglobinniveau  $\geq 2$  g/dL (1,2mmol/L) eller PNH-symptomer som udtalt hæmoglobinuri, hæmolytisk krise, dysfagi eller andre klinisk signifikante tegn eller symptomer relateret til PNH samt forhøjet LDH-niveau ( $\geq 1,5$  gange den øvre grænse for normalområdet)), større vaskulære hændelse (*major adverse vascular events, MAVE*) og sikkerhed (vurderet mellem dag 1 og dag 168).

I alt gennemgik 52 patienter screening til studiet. Blandt dem deltog 40 patienter og gennemførte behandlingsperioden på 24 uger, mens 39 patienter overgik til forlængelsesperioden.

Baselinekarakteristika fremgår af Tabel 2-2. Ved baseline var det gennemsnitlige hæmoglobinniveau 8,2 g/dL (5,1 mmol/L), og det gennemsnitlige LDH-niveau var 1698,8 U/L (normalniveau < 250 U/L). I alt havde 70 % af patienterne modtaget transfusioner i 6 måneder op til den påbegyndte forsøgsbehandling.

**Tabel 2-2. Baselinekarakteristika for patienter inkluderet i APPOINT-PNH**

Karakteristika	Iptacopan (N = 40)
Alder – år (SD)	42.1±15.9
Andel kvinder - antal (%)	17 (42)
Race - antal (%)	
Hvid	12 (30)
Asiatisk	27 (68)
Sort	1 (2)
<i>Body mass index</i>	
Gennemsnit (SD)	24.7±3.3
Median	24.4 (18.9-35.7)
Tid siden diagnose – år (SD)	4.7±5.5
Blodtransfusioner	
Antal patienter med transfusioner (%)	28 (70)
Gennemsnitligt antal transfusioner (SD)	3.1±2.1
Median antal transfusioner	2 (1-8)
Hæmoglobin – g/dL	
Gennemsnit (SD)	8.2±1.1
Median	8.1 (5.8-10.0)
FACIT-Fatigue score	
Gennemsnit (SD)	32.8±10.2
Median	34.3 (13-51)
Absolut reticulocytal - $\times 10^9/L$	
Gennemsnit (SD)	154.3 (63.7)
Median	139 (59-325)
LDH – U/L	



Karakteristika	Iptacopan (N = 40)
Gennemsnit (SD)	1698.8±683.3
Median	1582 (522-3244)
LDH > 1.5×ULN - antal (%)	40 (100)
Total bilirubin — µmol/L	
Gennemsnit (SD)	28.7±14.9
Median	27 (8-78)
Total PNH RBC klonstørrelse - %	
Gennemsnit (SD)	42.7±21.2
Median	40.3 (9.0-92.9)
Total PNH granulocyt klonstørrelse - %	
Gennemsnit (SD)	86.1±18.6
Median	92.5 (1.0-99.5)
Major adverse vascular events - antal (%)	5 (12)
≥ 1 tilfælde af aplastisk anæmi - antal (%)	16 (40)

Forkortelser: LDH: laktat dehydrogenase; RBC: red blood cell; SD: standard deviation (standardafvigelse); ULN: upper limit of normal (øvre grænse for normalområdet).

## 2.3 MAIC-analyse

Da APPOINT-PNH er et *single arm* studie, har ansøger, på Medicinrådets opfordring, indsendt resultater fra en *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse mellem APPOINT-PNH og Study 301. Denne blev anvendt i forbindelse med vurderingen af iptacopan foretaget af *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) i England i 2024 [14]. MAIC-analysen anvender individuelle patientdata fra APPOINT-PNH og data på summarisk niveau for ravulizumab og eculizumab fra Study 301. Før analysen blev data for effektmålene fra APPOINT-PNH justeret for at matche definitionerne i Study 301, hvor det var muligt. Justeringsfaktorerne omfattede alder, køn, andel der var transfusionsuafhængige de seneste 12 måneder, baseline LDH og MAVE. Det var ikke muligt at justere for baseline hæmoglobin.

Den indirekte sammenligning blev foretaget for centrale effektmål, der var inkluderet i begge studier; ændring fra baseline i LDH, transfusionsfrihed og ændring fra baseline i FACIT-Fatigue-score.

Tabel 9-1 og Tabel 9-2 i Bilag 1 viser en sammenligning af studie- og patientkarakteristika for MAIC-analysen mellem APPOINT-PNH og Study 301. Heraf fremgår, at studierne overordnet set er sammenlignelige. Dog var andelen, der var transfusionsfri 12 måneder før studiestart højere i APPOINT-PNH end i Study 301, mens andelen med MAVE-historik var lavere for patienter behandlet med iptacopan sammenlignet med patienter i Study 301 behandlet med eculizumab.



## 2.4 Medicinrådets vurdering af studie og population

En væsentlig svaghed ved APPOINT-PNH er, at det er designet som et *single-arm* studie. Dog er det foruddefinerede succeskriterium for det primære effektmål baseret på simuleringer udledt af tidligere studier af C5-hæmmere, og den fastsatte tærskel på 15 % for den nedre grænse af 95 % konfidensintervallet blev overskredet med en faktor på mere end fem, hvilket øger tiltroen til studiets resultater.

Medicinrådet vurderer, at baselinekarakteristika i APPOINT-PNH stemmer tilstrækkeligt overens med baselinekarakteristika i andre studier af komplementhæmmere til patienter med PNH og med karakteristika blandt danske patienter. Det bemærkes, at der er en overvægt af asiatiske patienter i studiet, og at der kan være en anden tolerans og komplikationsrate i en primært kaukasiske population. Derudover er forekomsten af aplastisk anæmi generelt høj i Asien. Forekomsten af aplastisk anæmi i APPOINT-PNH er dog sammenlignelig med en generel PNH-population, og andelen af asiatiske patienter giver derfor ikke anledning til bekymring.

Der er forskel på definitionen af effektmål og på populationens størrelse samt udvalgte patientkarakteristika i de studier, der indgår i MAIC-analysen. Desuden medfører MAIC-analysens manglende justering for baseline hæmoglobin, at resultaterne bør fortolkes med forsigtighed. Da analysen kun omfatter to af de fem effektmål fra behandlingsvejledningen (transfusionsafhængighed og træthed) vil resultaterne fra MAIC-analysen kun blive anvendt som supplement til de naive sammenligninger.

## 2.5 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af lægemidler er direkte sammenligninger i randomiserede kliniske studier (RCT). Der findes ikke studier, der sammenligner iptacopan direkte med andre lægemidler til komplementhæmmer-naive PNH-patienter, og det er ikke meningsfuldt at forbinde studierne i et netværk eller anvende andre indirekte sammenligninger. Derfor er evidensgennemgangen baseret på naive sammenligninger af iptacopan med eculizumab, ravulizumab og pegcetacoplan. Dette er i overensstemmelse med den metode, der er anvendt i behandlingsvejledningen for PNH.

Som supplement til de naive sammenligninger vil der blive præsenteret resultater fra MAIC-analysen mellem APPOINT-PNH-studiet og Study 301.

# 3. Resultater

I det følgende gennemgås resultaterne fra APPOINT-PNH, Study 301 og PRINCE blandt komplementhæmmer-naive patienter for de enkelte effektmål. Hvor det er muligt, suppleres der med resultater fra MAIC-analysen.



### 3.1 Resultater pr. effektmål

#### Transfusionsuafhængighed

I APPOINT-PNH blev transfusionsuafhængighed defineret som den marginale andel (udtrykt i procent) af deltagere, der ikke havde behov for transfusioner mellem dag 14 og dag 168. De øvrige studier havde tilsvarende definitioner.

Resultaterne er vist i Tabel 3-1.

**Tabel 3-1. Resultater for effektmålet transfusionsuafhængighed**

Studie	Sammenligning	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
APPOINT-PNH	iptacopan	98 (92; 100)	-
	ravulizumab	73,6 (65,9; 81,3)	Absolut forskel: 7,5
Study 301	vs.	vs.	Beregnet absolut forskel:
	eculizumab	66,1 (57,7; 74,6)	6,8 (-4,7; 18,1)
PRINCE	pegcetacoplan	91,4	Absolut forskel: 85,8
	vs.	vs.	Beregnet absolut forskel:
	<i>best supportive care</i>	5,6	72,4 (55,8; 89,0) $p < 0,0001$
MAIC-analyse	iptacopan	78,6	
	vs.	Vs.	
	ravulizumab	73,5	OR = 1,32 (0,47; 3,73), $p = 0,6011$
	eller eculizumab	eller 66,1	OR = 1,88 (0,67; 5,28), $p = 0,2281$

Forkortelser: CI, *confidence interval* (konfidensinterval); MAIC, *matched-adjusted indirect comparison*; OR: odds ratio.

Andelen af patienter, der opnåede transfusionsuafhængighed med iptacopan, var 98 % (95 % CI: 92-100) og dermed højere end med ravulizumab og eculizumab (hhv. 73,6 % og 66,1 %) og på samme niveau som for pegcetacoplan (91,4 %).

MAIC-analysen af iptacopan vs. ravulizumab eller eculizumab viste en højere andel af patienter, der opnåede transfusionsuafhængighed med iptacopan (78,6 %) sammenlignet med ravulizumab (73,5 %, OR: 1,32 (95 % CI: 0,47; 3,73) og eculizumab (66,1 %, OR: 1,88 (95 % CI: 0,67; 5,28)). Dog var forskellene ikke statistisk signifikante.

#### *Medicinrådets vurdering af effektmålet transfusionsuafhængighed*

Resultaterne indikerer, at iptacopan reducerer behovet for transfusioner i samme grad som pegcetacoplan, og numerisk mere end eculizumab og ravulizumab, men forskellene er ikke statistisk signifikante.

#### Træthed (fatigue)

Træthed blev defineret som gennemsnitlig ændring i FACIT-Fatigue score fra baseline til uge 24 i APPOINT-studie. Tilsvarende definitioner blev anvendt i de øvrige studier.



Resultatene er vist i Tabel 3-2.

**Tabel 3-2. Resultater for effektmålet fatigue**

Studie	Sammenligning	Estimat, point (95 % CI)	Forskel (95 % CI)	
<b>APPOINT-PNH</b>	Iptacopan	10,8 (8,7; 12,8)	-	
<b>Study 301</b>	ravulizumab	7,1 (5,6; 8,6)	Absolut forskel: 0,7 (-1,2; 2,6)	
	vs.	vs.		
	eculizumab	6,4 (4,9; 8,0)		
<b>PRINCE</b>	pegcetacoplan	7,8 (SE: 1,2)	Absolut forskel: 4,5 (-0,2; 9,2), p = 0,0610	
	vs.	vs.		
	<i>best supportive care</i>	3,3 (SE: 2,1)		
<b>MAIC-analyse</b>	Iptacopan	10,85 (7,23; 14,47)	3,78 (-1,38; 8,94), p = 0,1514	
	vs.	vs.		
	ravulizumab eller eculizumab	7,07 (5,55; 8,60) eller		4,45 (-0,72; 9,62), p = 0,0918
		6,40 (4,84; 7,96)		

Forkortelser: CI, confidence interval (konfidensinterval); MAIC, matched-adjusted indirect comparison; SE: standard error (standardfejl).

Den gennemsnitlige ændring i FACIT-Fatigue scoren var højere for iptacopan sammenlignet med pegcetacoplan, ravulizumab og eculizumab med forskelle i ændringen mellem 3,0 og 4,4 point. MAIC-analysen viste, at forskellene mellem iptacopan og hhv. ravulizumab og eculizumab ikke var statistisk signifikante. Det må formodes, at baselineværdien har en betydning for, hvor meget patienterne rykker sig i løbet af studiet, men der findes ikke oplysninger om patienternes baselineniveau i Study 301 vedr. eculizumab vs. ravulizumab. Dette bidrager til resultaternes usikkerhed.

#### *Medicinerådets vurdering af effektmålet træthed*

Den gennemsnitlige ændring i FACIT-fatigue score er til iptacopans fordel. Forskellen mellem iptacopan og hhv. eculizumab og ravulizumab er dog ikke statistisk signifikant.

#### **Hæmoglobinstabilisering**

Effektmålet blev defineret forskelligt i studierne. I APPOINT-PNH blev det defineret som en stigning i hæmoglobin på  $\geq 2$  g/dL (1,2 mmol/dL), mens det i PRINCE blev defineret som undgåelse af et fald i hæmoglobinniveau på  $> 1$  g/dL (0,6 mmol/dL) og i Study 301 som undgåelse af et fald på  $\geq 2$  g/dL (1,2 mmol/dL). Desuden var der den forskel mellem studierne, at ikke-anæmiske patienter kunne inkluderes i Study 301, hvorimod APPOINT-PNH og PRINCE kun inkluderede anæmiske patienter. På den baggrund kan studierne resultater ikke sammenlignes en til en.

Resultaterne er vist i Tabel 3-3.





**Tabel 3-3. Resultater for effektmålet hæmoglobinstabilisering**

Studie	Sammenligning	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
APPOINT-PNH	iptacopan	92 (82; 100)	-
Study 301	ravulizumab	68,0 (59,8; 76,2)	Absolut forskel: 3,5
	vs.	vs.	Beregnet absolut forskel:
	eculizumab	64,5 (55,9; 73,0)	2,9 (-8,8; 14,6)
PRINCE	pegcetacoplan	85,7	Absolut forskel: 85,7
	vs.	vs.	Beregnet absolut forskel:
	<i>best supportive care</i>	0	73,1 (57,2; 89,0), p < 0,0001

Forkortelser: CI: *confidence interval* (konfidensinterval).

Andelen af patienter, der opnåede en *stigning* i hæmoglobin var 92 % ved behandling med iptacopan (primært endepunkt). APPOINT-PNH viser desuden, at den estimerede procentdel af patienter, der havde et hæmoglobinniveau på  $\geq 12$  g/dL ( $\geq 7,5$  mmol/L) mellem dag 126 og 168, uden der blev givet transfusioner i perioden fra dag 14 til 168, var 63 % (95 % CI: 48; 78) (sekundært endepunkt, data ikke vist). Andelen af patienter, der undgik et *fald* i hæmoglobin var højere for pegcetacoplan end for eculizumab og ravulizumab. Da definitionen af effektmålet varierer mellem studierne, og ingen statistisk analyse har påvist en signifikant forskel mellem iptacopan og de øvrige lægemidler, betragtes effekten af iptacopan som værende på niveau med komparatorerne.

#### *Medicinrådets vurdering af effektmålet hæmoglobinstabilisering*

Forskellen i studierne definition af effektmålet vanskeliggør en sammenligning af resultaterne, men overordnet betragtes effekten af iptacopan på hæmoglobinstabilisering at være på niveau med de øvrige lægemidler. Desuden medfører den korte opfølgningstid i alle 3 studier, at det er svært at vurdere langtidsstabilisering af hæmoglobin, og resultaterne skal derfor fortolkes med forsigtighed.

#### **LDH-normalisering**

Studierne definitioner af effektmålet LDH-normalisering var ikke identiske. Særligt adskiller definitionen i APPOINT-PNH sig væsentligt, da dette studie accepterer LDH-niveauer op til 1,5 gange den øvre grænse for normalområdet.

Resultaterne for effektmålet er vist i Tabel 3-4.

**Tabel 3-4. Resultater for effektmålet LDH-normalisering**

Studie	Sammenligning	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
APPOINT-PNH	iptacopan	95	-
Study 301	ravulizumab	53,6 (45,9; 61,2)	Absolut forskel: 4,2
	vs.	vs.	Relativ forskel: OR: 1,2 (0,8; 1,8)
	eculizumab	49,4 (41,7; 57,0)	



Studie	Sammenligning	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
PRINCE	pegcetacoplan	65,7	Absolut forskel: 65,7
	vs.	vs.	Beregnet absolut forskel:
	<i>best supportive care</i>	0	55,9 (36,8; 75,0), $p < 0,0001$

Forkortelser: CI, *confidence interval* (konfidensinterval); OR, odds ratio.

I APPOINT-PNH-studiet opnåede 95 % af de patienter, der blev behandlet med iptacopan, det definerede effektmål, hvilket er væsentligt mere end for pegcetacoplan (65,7 %), ravulizumab (53,6 %) og eculizumab (49,4 %). Det bør dog forventes, at andelen er højere, da definitionen i APPOINT-PNH inkluderer responsniveauer mellem normalområdet og op til 1,5 gange den øvre grænse for normalt LDH-niveau. I virksomhedens kliniske studierapport er desuden oplyst, at andelen af patienter med normaliseret LDH ved dag 168 i APPOINT-studiet var 42,5 % [15], hvilket er lavere end i de andre studier.

#### Medicinerådets vurdering af effektmålet LDH-normalisering

Iptacopan medfører, at en større andel får et normalt LDH-niveau sammenlignet med de øvrige lægemidler ud fra definitionen af effektmålet i APPOINT-PNH. Grundet forskelle i definitionen af effektmålet er det vanskeligt at sammenligne på tværs af studierne, og resultaterne skal derfor fortolkes med forsigtighed.

#### Helbredsrelateret livskvalitet

Der var oplysninger om helbredsrelateret livskvalitet målt vha. *European Organization of Research and Treatment of Cancer 30-item Core Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) *global health score*. I Study 301 og PRINCE var effektmålet defineret som den gennemsnitlige ændring fra baseline til hhv. dag 183 og uge 26. I APPOINT-PNH var det defineret som gennemsnitsværdien af den gennemsnitlige ændring for besøgene på dag 126, 140, 154 og 168.

Resultaterne er vist i Tabel 3-5.

**Tabel 3-5. Resultater for effektmålet helbredsrelateret livskvalitet**

Studie	Sammenligning	Estimat, point (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
APPOINT-PNH	iptacopan	24,4 (20,8; 27,9)	-
Study 301	ravulizumab	13,2 (SD: 21,4)	Absolut forskel: 0,3
	vs.	vs.	
	eculizumab	12,9 (SD: 21,8)	
PRINCE	pegcetacoplan	18,9 (SE: 2,9)	Absolut forskel: 21,8 (9,4; 34,2)
	vs.	vs.	
	<i>best supportive care</i>	-2,9 (SE: 5,7)	

Forkortelser: CI: *confidence interval* (konfidensinterval); SE: *standard error* (standardfejil); SD: *standard deviation* (standardafvigelse).



Den gennemsnitlige ændring i helbredsrelateret livskvalitet var størst for iptacopan efterfulgt af pegcetacoplan. Der er dog ikke udført en statistisk analyse, der kan påvise en signifikant forskel mellem lægemidlerne hvad angår helbredsrelateret livskvalitet.

#### Medicinrådets vurdering af effektmålet helbredsrelateret livskvalitet

Iptacopan medfører en øget generel livskvalitet (*global health score*) for patienterne sammenlignet med de øvrige lægemidler. Det bemærkes, at resultaterne for alle de subdomæner, der udgør værktøjets samlede score (*global health score*), ikke kendes for alle studier. Fortolkningen af resultaterne er yderligere vanskeliggjort af, at baseline-værdien for iptacopan ikke er oplyst.

#### Uønskede hændelser

Resultater vedr. uønskede hændelser for hhv. APPOINT-PNH, Study 301 og PRINCE er vist i Tabel 3-6.

**Tabel 3-6. Resultater for uønskede hændelser**

Lægemiddel	APPOINT-PNH	Study 301		PRINCE	
	Iptacopan (N = 40)	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 121)	Pegcetacoplan (N = 46)	Best supportive care (N = 18)
Mindst én uønsket hændelse, n (%)	37 (92,5)	110 (88,0)	105 (86,8)	33 (71,7)	12 (66,7)
SAE, n (%)	4 (10,0)	11 (8,8)	9 (7,4)	4 (8,7)	3 (16,7)
Dødsfald, n (%)	0	0	0	1 (2,2)	1 (5,6)
MAVE, (%)	0	2 (1,6)	1 (0,8)	0	NR
Behandlingsophør pga. uønsket hændelse, n (%)	0	0	1 (0,8)	0	0
Covid-19 infektion, n (%)	6 (15,0)	-	-	NR	NR
Hovedpine, n (%)	11 (27,5)	45 (36,0)	40 (33,1)	3 (6,5)	0
Infektion i øvre luftveje, n (%)	5 (12,5)	13 (10,4)	7 (5,8)	NR	NR
Alvorlig infektion, n (%)	1 (2,5)	2 (1,6)	4 (3,3)	0	0
Ledsmerter, n (%)	0	8 (6,4)	8 (6,6)	3 (6,5)	0
Svimmelhed, n (%)	1 (2,5)	9 (7,2)	7 (5,8)	5 (10,9)	0
Feber, n (%)	NR	6 (4,8)	13 (10,7)	4 (8,7)	0
Hypokaliæmi, n (%)	NR	6 (4,8)	6 (5,0)	6 (13,0)	2 (11,1)
Injektionsrelateret reaktion, n (%)	NR	NR	NR	14 (30,4)	NR

Forkortelser: MAVE: major adverse vascular events; NR: Not reported; SAE: serious adverse events.



Resultaterne vedr. uønskede hændelser fra APPOINT-PNH-studiet opsummeres i det følgende. I alt 37 patienter (92 %) i APPOINT-PNH oplevede mindst én uønsket hændelse i løbet af den 24-ugers behandlingsperiode. De hyppigst rapporterede hændelser var hovedpine (28 %), covid-19-infektion (15 %), infektion i de øvre luftveje (12 %) samt diarré, kvalme, mavesmerter og svimmelhed. Der var generelt tale om milde eller moderate uønskede hændelser, og hovedpinerne forsvandt inden for en uge. Alvorlige uønskede hændelser (*serious adverse events* – SAE) forekom hos 10 % af patienterne og omfattede covid-19-infektion, grå stær, type 2-diabetes og bakteriel lungebetændelse. For sidstnævnte blev der ikke identificeret nogen årsagsorganisme, og hændelsen blev vurderet til ikke at være relateret til iptacopan.

Ingen uønskede hændelser førte til afbrydelse af behandlingen med iptacopan. Der var ingen tilfælde af MAVE, gennembrudshæmolyse eller hæmolytiske hændelser i APPOINT-PNH, og der blev ikke registreret nogen dødsfald.

Ingen af studierne havde tilfælde af meningokokinfektion.

#### *Medicinerådets vurdering af uønskede hændelser*

Andelen med uønskede hændelser var marginalt højere ved behandling med iptacopan end med de øvrige lægemidler, men overordnet set vurderer Medicinerådet, at sikkerhedsprofilerne er sammenlignelige og håndterbare. Behandling med iptacopan er generelt veltolereret med en lav frekvens af alvorlige hændelser. Der er væsentlig længere erfaring med at anvende eculizumab og ravulizumab end iptacopan, og det er ikke på nuværende tidspunkt muligt at vurdere langtidssikkerheden for iptacopan. Opfølgningstiden i APPOINT-PNH er relativt kort og det er uvist hvornår på året, patienterne indgår, hvilket gør det vanskeligt at vurdere sæsonvariationer og risikoen for gennembrudshæmolyse. Desuden kan der være en risiko for, at sjældne hændelser forbundet med iptacopan ikke er opfanget på nuværende tidspunkt. Endelig er der tale om en selekteret population, hvilket kan medføre, at nogle typer af hændelser ikke vil være opfanget, og at billedet i klinisk praksis kan være et andet.

## 3.2 Resultater vedr. iptacopan til komplementhæmmer-erfarne patienter

I det følgende gennemgås studier, der undersøger behandling med iptacopan til komplementhæmmer-erfarne patienter, med henblik på at vurdere muligheden for skift af behandling til iptacopan blandt patienter, der tidligere er behandlet med en C5-hæmmer.

APPLY-PNH [10] er et fase 3, randomiseret, *open-label* kontrolleret studie, der sammenligner effekt og sikkerhed af iptacopan vs. C5-hæmmer (eculizumab eller ravulizumab). Studiet er designet til at påvise iptacopans superioritet over for behandling med en C5-hæmmer. I alt blev 97 patienter randomiseret til iptacopan (N = 62) eller C5-hæmmer (N = 35) med en behandlingsperiode på 24 uger. Effektmålene transfusionsafhængighed, træthed og hæmoglobinstabilisering samt sikkerhed blev vurderet. Resultaterne er vist i Tabel 9-3 i Bilag 2. Samlet set viser resultaterne, at iptacopan er superiort til C5-hæmmer for de undersøgte effektmål blandt patienter, der



tidligere er behandlet med en C5-hæmmer bestemt ud fra statistisk signifikans. Behandling med iptacopan og C5-hæmmer var sammenlignelig hvad angår sikkerhed.

En forankret indirekte sammenligning (Buchers metode) af iptacopan vs. pegcetacoplan til komplementhæmmer-erfarne patienter baseret på studierne APPLY-PNH og PEGASUS er blevet publiceret for nyligt (2025) [16]. I PEGASUS [17], et fase 3, randomiseret, *open-label* kontrolleret studie, vurderes effekt og sikkerhed af pegcetacoplan (N = 41) vs. eculizumab (N = 39) blandt komplementhæmmer-erfarne patienter baseret på en behandlingsperiode på 16 uger. I publikationen vurderes baselinekarakteristika i de to studier, APPLY-PNH og PEGASUS, at være sammenlignelige. Den indirekte sammenligning inkluderer kun et af de relevante effektmål: træthed. Virksomheden har desuden foretaget en naiv sammenligning af effektmålene transfusionsuafhængighed, træthed og hæmoglobinstabilisering. Resultaterne er vist i Tabel 9-4 i Bilag 3. Effekten af iptacopan og pegcetacoplan på transfusionsuafhængighed og træthed var sammenlignelig, mens effekten på hæmoglobinstabilisering ikke kunne sammenlignes. Sikkerhedsprofilerne for iptacopan og pegcetacoplan var overordnet set sammenlignelige fraset injektionsrelaterede reaktioner og flere tilfælde af gennembrudshæmolyse forbundet med pegcetacoplan.

Medicinerådet vurderer, at skiftestudierne rummer en række usikkerheder, som kan have betydning for tolkningen af resultaterne. Studierne er ublindede, hvilket især kan påvirke de patientrapporterede effektmål (FACIT-Fatigue) og vurderingen af sikkerhed. Studierne omfatter en relativt begrænset størrelse og kort opfølgningstid og har forskellige definitioner af hæmoglobinstabilisering. Desuden blev der kun foretaget en statistisk sammenligning af effektmålet træthed. Resultaterne bør derfor fortolkes med forsigtighed.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at patienter med PNH sikkert og effektivt kan skiftes fra en distal C5-hæmmer til den proksimale hæmmer iptacopan. Skift fra iptacopan til enten en distal C5-hæmmer eller en anden proksimal-hæmmer er endnu ikke undersøgt, og derfor bør der være en særlig opmærksomhed på, om dette kan give anledning til problemer. Skift mellem komplementhæmmere er beskrevet yderligere i [Opsummering af Medicinerådets evidensgennemgang vedr. lægemidler til PNH](#).

## 4. Medicinerådets kliniske vurdering af lægemidler

Den samlede indplacering af lægemidlerne kan ses i [Opsummering af Medicinerådets evidensgennemgang vedr. lægemidler til PNH](#). Heri fremgår også det kliniske sammenligningsgrundlag for de ligestillede lægemidler samt strategi for en eventuel opdatering af omkostningsanalysen.

Medicinerådet vurderer, at iptacopan har mindst lige så god effekt som de distale C5-hæmmere eculizumab og ravulizumab og den proksimale C3-hæmmer pegcetacoplan. Det antages, at effekten af iptacopan også er sammenlignelig med den distale C5-



hæmmer crovalimab, der har samme virkningsmekanisme som eculizumab og ravulizumab og er ligestillet med disse. Iptacopan har desuden en sikkerhedsprofil, der er håndterbar og sammenlignelig med de øvrige komplementhæmmere. På den baggrund ligestilles iptacopan med crovalimab, eculizumab, ravulizumab og pegcetacoplan og indplaceres i kategorien ”anvend”.

Valget af behandling beror på en individuel vurdering og foretages af patient og kliniker i fællesskab. Faktorer som sygdommens individuelle præsentation, alder, komorbiditet, kontraindikationer og patientpræferencer, fx i forhold til risiko for specifikke bivirkninger eller administrationsvejen, bør tages i betragtning ved valget af behandling.

De primære forskelle mellem komplementhæmmerne er administrationsvejen (p.o., s.c. eller i.v.) og administrationsfrekvensen. Desuden kan nogle af lægemidlerne administreres af patienten selv i eget hjem. Det er Medicinrådets vurdering, at de fleste vil betragte dette som en fordel, men der vil også være patienter, som enten ikke er i stand til selv at administrere lægemidlerne eller som vil foretrække, at lægemidlerne administreres af en sundhedsprofessionel.

Efterlevelseshøjden i den kliniske rækkefølge af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle patienthensyn til dette.

Resultater fra studierne vedr. skift af behandling tyder på, at patienter med PNH sikkert og effektivt kan skiftes fra en distal C5-hæmmer til iptacopan. Skift fra iptacopan til en C5-hæmmer eller en anden proksimal-komplementhæmmer er ikke velundersøgt og bør derfor foretages med forsigtighed og tæt opfølgning.

## 5. Kriterier for anvendelse

For iptacopan gælder de samme overvejelser som for de øvrige lægemidler vedr. opstart, skift, seponering, dosisjustering samt monitorering af behandling. Disse overvejelser er beskrevet i opsummeringen af evidensgennemgangen.



## 6. Referencer

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primer.* 2017;3.
2. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology.* 2016;2016(1):208–16.
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2006;355(12):1233–43.
4. Dansk Hæmatologisk Selskab. Dansk guidelines for behandling af patienter med paroxystisk nokturn hæmoglobinuria [internet]. 2013 [citeret 6. maj 2024]. Tilgængelig fra:  
<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fhematology.dk%2Findex.php%2Fvejledninger%2Fkliniske%2F2012-11-06-06-19-26%2F60-pnh%2Ffile&wdOrigin=BROWSELINK>
5. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, Brooksbank GL, Richards SJ, Cullen M, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Sustained efficacy and improved survival. *Blood.* 2011;117(25):6786–92.
6. Rich C, Wilson K, Olsen J, Pedersen M, Frederiksen H. The disease burden of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in Denmark: Epidemiology, survival, healthcare resource utilization, costs, treatment gaps, and labor market attachment. *Eur J Haematol.* 2024;112(3):412–23.
7. Sørensen AL, Lund Hansen D, Frederiksen H. Early Mortality in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Cureus.* 2023;15(10):e47225.
8. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. *Am J Hematol.* 2023;98 Suppl 4:S20–32.
9. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Iptacopan. 2025.
10. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, Han B, Scheinberg P, Maciejewski JP, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2024;390(11):994–1008.
11. Lee JW, de Fontbrune FS, Lee LWL, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: The 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530–9.
12. Wong RSM, Navarro-Cabrera JR, Comia NS, Goh YT, Idrobo H, Kongkabpan D, et al. Pegcetacoplan controls hemolysis in complement inhibitor-naïve patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv.* 2023;7(11):2468–78.



13. Risitano AM, de Castro C, Han B, Kulasekararaj A, Maciejewski JP, Scheinberg P, et al. Patient-reported improvements in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with iptacopan from 2 phase 3 studies. *Blood Adv.* 2025;9(8):1816–26.
14. NICE. Single technology appraisal. Iptacopan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Committee Paper. 2024.
15. Novartis. APPOINT-PNH Clinical study report. 2023.
16. Peffault de Latour R, Kulasekararaj A, Dingli D, Wilson K, Wojciechowski P, Hakimi Z, et al. Anchored Indirect Treatment Comparison Finds Comparable Effects of Pegcetacoplan and Iptacopan in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria. *Eur J Haematol.* 2025;115(2):125–33.
17. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med.* 2021;384(11):1028–37.





## 7. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg. [Læs mere her.](#)

Patienter/patientrepræsentanter deltager i vurderingerne af sager inden for det sygdomsområde, de er udpeget til at deltage i.

Medicinerådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi	
Forperson	Indstillet af
<b>Dennis Lund Hansen</b> <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
<b>Peter Buur van Kooten Niekerk</b> <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
<b>Mikkel Helleberg Dorff (næstforperson)*</b> <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
<b>Sarah Birgitte Carlsen</b> <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
<b>Ane Hornbæk Mortensen</b> <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<b>Mathilde Kirkegaard Møhring</b> <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<b>Susan Marie Thorpe</b> <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<b>Sara Marie Offersen*</b> <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

\*Har ikke deltaget i vurderingen af iptacopan.



## 8. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet.



## 9. Bilag

### Bilag 1. Sammenligning af studie- og patientkarakteristika for MAIC-analyse mellem APPOINT-PNH og Study 301

**Table 9-1. Sammenligning af studiekarakteristika for APPOINT-PNH og Study 301**

	APPOINT-PNH	Study 301
Studieperiode	2021-2022	2016-2018
Interventioner	Iptacopan (N=40)	Ravulizumab (N=125) Eculizumab (N=121)
Population	≥ 18 år PNH-diagnose LDH > 1,5 × øvre grænse for normalområdet Hæmoglobin < 10 g/dL Komplementhæmmer-naive	≥ 18 år PNH-diagnose LDH ≥ 1,5 × øvre grænse for normalområdet Kropsvægt ≥ 40 kg PNH-relaterede tegn eller symptomer Komplementhæmmer-naive
Rapporterede effektmål, der blev anvendt i MAIC-analysen	Effektmål tilpasset komparator studie	Ændring fra baseline i LDH Transfusionsuafhængighed Ændring fra baseline i FACIT-Fatigue
Studiets varighed	Primær analyse: 24 uger	Primær analyse: 26 uger
Studie anvendt til	Iptacopan data til MAIC-analyse	Komparatordata til MAIC-analyse

**Table 9-2. Sammenligning af patientkarakteristika for APPOINT-PNH og Study 301**

	APPOINT-PNH	Study 301	
Intervention	Iptacopan (N = 40)	Ravulizumab (N = 125)	Eculizumab (N = 125)
Alder – gennemsnit, år (SD)	42,1 (15,9)	44,8 (15,2)	46,2 (16,2)
Andel kvinder, n (%)	17 (42,5)	60 (48,0)	52 (43,0)
Hæmoglobin – gennemsnit, g/dL (SD)	8,2 (1,1)	9,4 (1,5)	9,6 (1,7)
LDH – gennemsnit, U/L (SD)	1698,8 (683,3)	1633,5 (778,8)	1578,3 (727,1)
Absolut reticulocytal – gennemsnit, x10 <sup>9</sup> /L (SD)	154,3 (63,7)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Andel transfusionsfri 12 måneder før, n (%)	13 (32,5)	23 (18,4)	21 (17,4)
Andel med aplastisk anæmi, n (%)	16 (40)	Ikke oplyst	Ikke oplyst
Andel med MAVe, n (%)	5 (12,5)	17 (13,6)	25 (20,7)

Forkortelser: LDH: laktat dehydrogenase; MAVe: major adverse vascular events; SD: standard deviation (standardafvigelse)



## Bilag 2. Resultater fra APPLY-PNH

**Tabel 9-3. Oversigt over resultater fra APPLY-PNH blandt komplementhæmmer-erfarne patienter [10]**

	Iptacopan (N = 62)	Eculizumab eller ravulizumab (N = 35)	Forskel
Transfusionsuafhængighed	95 % (95 % CI: 88; 100)	26 % (95 % CI: 12; 42)	69 %-point (95 % CI: 51; 84), p < 0,001
Træthed, ændring (LSMD) i FACIT-Fatigue score	8,6 point (95 % CI: 6,7; 10,5)	0,3 point (95 % CI: -2,2; 2,8)	8,3 point (95 % CI: 5,3; 11,3), p < 0,001
Hæmoglobinstabilisering	82 % (95 % CI: 73; 90)	2 % (95 % CI: 1; 4)	80 %-point (95 % CI: 71; 88), p < 0,001
Mindst én uønsket hændelse, n (%)	51 (82)	28 (80)	2 %-point
SAE, n (%)	6 (10)	5 (14)	4 %-point

Forkortelser: CI: Confidence interval; LSMD: Least square mean difference; SAE: serious adverse events.

## Bilag 3. Sammenligning af iptacopan og pegcetacoplan blandt komplementhæmmer-erfarne patienter

**Tabel 9-4. Sammenligning af resultater fra APPLY-PNH [10] og PEGASUS [17] blandt komplementhæmmer-erfarne patienter [16]**

	APPLY-PNH Iptacopan (N = 62)	PEGASUS Pegcetacoplan (N = 41)	Forskel
Transfusionsuafhængighed	95 % (95 % CI: 88; 100)	85 %	Absolut forskel: 10 %-point
Træthed, ændring (LSMD) i FACIT-Fatigue score	8,6 point (95 % CI: 6,7; 10,5)	9,2 point (SE +/- 1,6)	Absolut forskel: -3,57 (95 % CI: -12,73; 5,60)
Hæmoglobinstabilisering*	82 % (95 % CI: 73; 90)	34,1 %	Ikke sammenligneligt
Mindst én uønsket hændelse, n (%)	51 (82)	36 (88)	6 %-point
SAE, n (%)	6 (10)	7 (17)	7 %-point

Forkortelser: CI: Confidence interval; LSMD: Least square mean difference; SAE: serious adverse events; SE: Standard error.

\*Effekt målet er defineret forskelligt i de to studier: I APPLY-PNH blev det defineret som en stigning i hæmoglobin på  $\geq 2$  g/dL (1,2 mmol/dL). I PEGASUS blev det defineret som andelen, der nåede normalisering af hæmoglobin i fravær af blodtransfusion.

**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)