

Opsummering af
Medicinrådets
evidensgennemgang
vedrørende lægemidler til
paroksyttisk natlig
hæmoglobinuri (PNH)

Beh



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 behandlingsvejledninger

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. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling, og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

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

Medicinrådets opsummering (dette dokument) baseres på den senest opdaterede evidensgennemgang. Heri indgår den samlede kliniske vurdering af lægemidlerne samt det kliniske sammenligningsgrundlag, der viser dosis og behandlingsperiode for de ligestillede lægemidler. Dette danner sammen med en eventuel *omkostningsanalyse* baggrund for Medicinrådets *lægemiddelrekommandation* til regionerne.



I opsummeringen indplaceres lægemidlerne i en eller flere af følgende kategorier:

Anvend

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er klinisk ligestillede og dermed mulige førstevalgspræparater som standardbehandling til patientpopulationen i det kliniske spørgsmål.

Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen i det kliniske spørgsmål, der som minimum bør starte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i lægemiddelrekommandationen.

Overvej

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer *ikke* er at betragte som klinisk ligestillede med de lægemidler/behandlingsregimer, som er angivet under "anvend". Medicinrådet anbefaler derfor kun at anvende lægemidler/ behandlingsregimer angivet under "overvej", hvis det ikke er muligt at anvende mindst ét af de ligestillede lægemidler under "anvend".

Anvend ikke rutinemæssigt

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer angivet er forbundet med flere ulemper og færre positive effekter end lægemidlerne under "anvend" (og "overvej"). Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke rutinemæssigt" kun anvendes i særlige tilfælde.

Anvend ikke

Medicinrådet vurderer, at disse lægemidler/behandlingsregimer er forbundet med væsentlige ulemper. Derfor anbefaler Medicinrådet, at lægemidlerne angivet under "anvend ikke" ikke anvendes.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. februar 2025
-------------------------	------------------

Dokumentnummer	212849
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. februar 2025



Om opsummeringen

Denne opsummering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH), belyser følgende:

Klinisk spørgsmål 1: *Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til førstelinjebehandling af paroksyttisk natlig hæmoglobinuri?*

Opsummeringen er baseret på følgende dokumenter:

- Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH)

Dokumentet er tilgængeligt via [Medicinrådets hjemmeside](#).

Om paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden blodsygdom, som skyldes en erhvervet mutation i de bloddannende stamceller. Mutationen gør, at blodcellerne ikke kan beskytte sig mod kroppens komplementsystem, som er en del af det medfødte immunforsvar. Komplementsystemet opfatter blodcellerne som fremmede organismer og nedbryder dem derfor. Nedbrydning af blodceller (hæmolyse) medfører en række følgesygdomme og symptomer såsom anæmi (blodmangel), blod i urinen, træthed, smerter, synkebesvær og impotens. I nogle tilfælde udvikler patienterne potentielt dødelige blodpropper. Der er desuden risiko for knoglemarvssvigt. Sygdommen kan optræde i alle aldre, men debuterer hyppigst i voksenalderen. PNH findes i forskellige sværhedsgrader, og behandlingen kan derfor variere. En velbehandlet patient kan efter introduktion af behandling med komplementhæmning leve et næsten symptomfrit liv uden forkortet levetid. I Danmark estimeres det, at der findes ca. 60 patienter med PNH, heraf er ca. halvdelen i behandling med en komplementhæmmer. Der diagnosticeres ca. 3-4 nye patienter pr. år, og heraf vil ca. 2 kandidere til behandling med komplementhæmmere.

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 – eculizumab, ravulizumab, crovalimab og pegcetacoplan – som kan opdeles i to grupper på baggrund af, hvor i komplementkaskaden de hæmmer komplementproteinerne. Eculizumab, ravulizumab og crovalimab er såkaldte C5-hæmmere, mens pegcetacoplan er en såkaldt C3-hæmmer. Pegcetacoplan spiller altså en rolle i et tidligere trin i komplementkaskaden end C5-hæmmerne. Det betyder, at pegcetacoplan både kan hæmme intra- og ekstravaskulær hæmolyse, mens eculizumab, ravulizumab og crovalimab ved deres hæmning af C5, kun hæmmer den intravaskulære hæmolyse.



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

I behandlingsvejledningen indgår de tre C5-hæmmere, eculizumab, ravulizumab og crovalimab, og C3-hæmmeren pegcetacoplan. De fire lægemidler sammenlignes indbyrdes med henblik på, om de kan ligestilles.



Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler

Medicinrådets kliniske vurdering af lægemidler er baseret på en samlet gennemgang af lægemidlernes effekt og sikkerhed og andre overvejelser om valg mellem lægemidlerne.

Medicinrådet vurderer, at der for alle fire lægemidler eculizumab, ravulizumab, crovalimab og pegcetacoplan ikke er dokumenteret klinisk betydende forskelle på deres effekt og sikkerhed, og de kan derfor betragtes som ligestillede.

På den baggrund placeres alle lægemidlerne i kategorien "anvend", jf. Tabel 1.

Efterlevelsesholdningsprocenten er sat til 80 %, da Medicinrådet vurderer, at størstedelen af patienterne vil kunne blive behandlet med 1. valget i lægemiddelrekommandationen, men giver samtidig mulighed for at tage individuelle patienthensyn.

Tabel 1. Medicinrådets indplacering af lægemidler til behandling af komplementhæmmer-naive patienter med paroxysmisk natlig hæmoglobinuri

Kategori	Lægemiddel og dosis
Anvend til 80 % af populationen*	Crovalimab Patienter med legemsvægt ≥ 40 kg til < 100 kg: <i>Opstartsdosis:</i> Dag 1: 1.000 mg i.v. Dag 2, 8, 15, 22: 340 mg s.c. <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> Dag 29 og derefter hver 4. uge: 680 mg s.c. Patienter med legemsvægt ≥ 100 kg: <i>Opstartsdosis:</i> Dag 1: 1.500 mg i.v. Dag 2, 8, 15, 22: 340 mg s.c. <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> Dag 29 og derefter hver 4. uge: 1.020 mg s.c.
	Eculizumab** Voksne ≥ 18 år: <i>Opstartsdosis:</i> 600 mg i.v. 1 gang ugentligt i 4 uger <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> 900 mg i.v. hver 14. dag +/- 2 dage Hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt, kan infusionsintervallet nedsættes til 13 eller 12 dage. Alternativt øges dosis til 1200 mg hver 14. dag***



Kategori	Lægemiddel og dosis
	Pegcetacoplan <i>Opstartsdosis:</i> 1.080 mg s.c. to gange/uge på 1. og 4. dag (+ nuværende dosis af enten eculizumab eller ravulizumab i 4 uger) <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> 1.080 mg s.c. to gange/uge på 1. og 4. dag (pegcetacoplan alene). Responderer patienten ikke tilstrækkeligt, kan dosis eskaleres til 1.080 mg tre gange/uge****
	Ravulizumab Patienter med legemsvægt ≥ 40 kg: <i>Opstartsdosis eller ved skifte fra eculizumab</i> (2 uger efter sidste dosis af eculizumab): - 2.400 mg i.v. for ≥ 40 til < 60 kg - 2.700 mg i.v. for ≥ 60 til < 100 kg - 3.000 mg i.v. for ≥ 100 kg <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> Hver 8. uge, startende 2 uger efter opstartsdosis: - 3.000 mg i.v. for ≥ 40 til < 60 kg - 3.300 mg i.v. for ≥ 60 til < 100 kg - 3.600 mg i.v. for ≥ 100 kg
Overvej	-
Anvend ikke rutinemæssigt	-
Anvend ikke	-

Forkortelser: i.v. intravenøs infusion; s.c. subkutan injektion

*Procentsatsen beskriver den andel af patientpopulationen, der som minimum bør opstarte behandling med det lægemiddel, der bliver førstevalg i rekommandationen.

**Gravide patienter med PNH kan alene behandles med eculizumab.

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

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

Baggrund for den samlede vurdering af lægemidler

Evidensgrundlaget

Evidensgennemgangen inkluderer tre randomiserede studier og en *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC)-analyse som det primære evidensgrundlag for vurderingen af lægemidler til komplementhæmmer-naive PNH-patienter. De tre randomiserede studier omfatter direkte sammenligninger for hhv. eculizumab vs. ravulizumab, pegcetacoplan vs. standardbehandling og crovalimab vs. eculizumab. I MAIC-analysen sammenlignes pegcetacoplan indirekte med eculizumab og ravulizumab. Dertil kommer tre randomiserede studier, der beskriver skift mellem lægemidlerne. Resultaterne



vedrørende lægemidlernes effekt og sikkerhed er baseret på naive sammenligninger mellem studierne, da der ikke direkte sammenlignelige data for alle lægemidler.

Samlet set vurderes de randomiserede studier at være af moderat kvalitet.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

I fravær af data for det kritiske effektmål samlet overlevelse er det ikke muligt at vise, om der er forskel mellem de enkelte lægemidler hvad angår overlevelse. De øvrige, vigtige effektmål har vægtet ligeligt i sammenligningen af lægemidlerne.

På baggrund af resultaterne for effektmålene transfusionsuafhængighed, træthed, hæmoglobinstabilisering, LDH-normalisering og livskvalitet vurderer Medicinrådet, at lægemidlerne ravulizumab, eculizumab og crovalimab er sammenlignelige og kan betragtes som klinisk ligeværdige. Ud fra resultaterne af MAIC-analysen vurderer Medicinrådet, at der ikke er tilstrækkelig evidens for en bedre effekt af pegcetacoplan sammenlignet med eculizumab og ravulizumab.

Medicinrådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne for lægemidlerne er sammenlignelige og håndterbare, og at behandlingerne generelt er veltolererede med en lav forekomst af alvorlige hændelser.

Andre overvejelser

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. Efterlevelsescprocenten 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 eculizumab til hhv. ravulizumab, crovalimab eller pegcetacoplan, mens nye data viser, at skift fra C3-hæmmere til C5-hæmmere muligvis kan medføre en risiko for gennembrudshæmolyse og ekstravaskulær hæmolyse. Der bør følges op på denne risiko ved systematisk dataopsamling.

Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Kriterier for opstart af behandling

Behandling med komplementhæmmere bør være forbeholdt patienter med alvorlig sygdom, dvs. med daglige betydelige gener, alvorlige komplikationer og/eller organmanifestationer. Dette omfatter:

- Patienter med et konstant regelmæssigt transfusionsbehov, som ikke skyldes knoglemarvsdefekt
- Patienter med hyppige svære hæmolyseanfald
- Patienter med hyppige anfald af abdominalsmerter, som kan tilskrives PNH
- Patienter med dokumenteret eller forværret trombotetendens, som ikke kan forklares på anden vis efter udredning



- Patienter med påvirkede organsystemer

Det forudsættes, at patienten mindst to uger inden opstart af behandling med en komplementhæmmer er blevet vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, og at vaccinationsstatus regelmæssigt vedligeholdes. Patienter < 18 år, der behandles med ravulizumab, skal derudover vaccineres mod *Haemophilus influenzae* og pneumokok-infektioner, mens alle patienter, der behandles med pegcetacoplan også skal vaccineres mod *Haemophilus influenzae* og *Streptococcus pneumoniae*. Forskellene i vaccinationsplaner er betinget af forskelle i leverandørernes produktresuméer.

Monitorering af effekt og bivirkninger

Behandlingseffekten monitoreres løbende med standardblodprøver 6 – 12 gange årligt og klinisk kontrol minimum en gang om året, herunder flowcytometrisk kontrol af størrelsen af PNH klonen vha. en blodprøve. Ved opstart af behandling udføres hyppigere kontrol efter individuel vurdering af behov. Ved skift mellem lægemidler udføres også en tættere monitorering med blodprøvetagning ca. en gang om måneden indtil tilstrækkelig effekt er opnået. I hele kontrolforløbet er der særligt fokus på risikoen for gennembrudshæmolyse.

Kriterier for skift mellem lægemidler

Ved manglende effekt af behandlingen eller hvis patienten oplever uacceptable bivirkninger, men har effekt af behandlingen, kan skift til et andet lægemiddel overvejes. I begge tilfælde bør rækkefølgen i rekommandationen så vidt muligt følges. Dog bør skiftet altid foretages ud fra en vurdering af, hvad der findes klinisk og sikkerhedsmæssigt forsvarligt samt om fordelene ved et skift overstiger ulemperne.

Nye data peger på, at skift fra C3-hæmmere til C5-hæmmere kan medføre en risiko for gennembrudshæmolyse og ekstravaskulær hæmolyse, hvilket bør tages med i overvejelserne på trods af, at datagrundlaget er spinkelt. Ved skift mellem C5-hæmmere bør der desuden være opmærksomhed på udvikling af *transient immune complex reactions*.

I tilfælde af ændrede lægemiddelpriser og nyt rekommanderet førstevalg anbefaler Medicinrådet at skifte så mange patienter som muligt efter hver udbudsrunde til det billigste lægemiddel i kategorien "anvendt", hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig er forbundet med væsentlige besparelser. Ved skift alene på baggrund af lægemiddelpris bør besparelsen ved lægemiddeludgifterne som minimum opveje ulemperne for patient og klinik samt de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet. Desuden bør det ved planlægning af udbud tilstræbes, at der foretages skift så sjældent som muligt.

Kriterier for seponering

Behandling med komplementhæmmere forventes at være livslang, og i tilfælde af manglende effekt eller toksicitet bør et skift til en anden komplementhæmmer overvejes.

**Kriterier for dosisjustering**

Dosiseskalering af eculizumab er muligt, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt på behandlingen, men i praksis vil man sandsynligvis overveje et behandlingsskifte. Hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt på behandling med pegcetacoplan, kan dosisintervallet ændres fra to til tre gange ugentligt.



Medicinrådets kliniske sammenligningsgrundlag

I det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet beskrevet de inkluderede lægemidler i kategorien "anvend" med dosis og antal doseringer over den relevante tidsperiode.

Perioden for sammenligningen er fastlagt til 78- ugers (18 måneder) behandling inkl. opstartsperiode. Tidsperioden er valgt, da behandlingen forventes at være livslang, og da perioden omfatter omkostninger forbundet med både opstartsbehandling og vedligeholdelsesbehandling. Gennemsnitvægten for en patient er sat til 75 kg.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Tabel 2 nedenfor.

Tabel 2. Klinisk sammenligningsgrundlag for lægemidler kategoriseret under "anvend" til behandling af patienter med paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Samlet mængde
Crovalimab	<i>Opstartsdosis:</i>	78 uger	1.000 mg i.v.
	Dag 1: 1.000 mg i.v.		13.940 mg s.c
	Dag 2, 8, 15, 22: 340 mg s.c.		
	<i>Vedligeholdelsesdosis:</i>		
	Dag 29 og derefter hver 4. uge: 680 mg s.c.		
Eculizumab	<i>Opstartsdosis:</i>	78 uger	35.250 mg i.v.
	600 mg i.v. 1 gang ugentligt i 4 uger		
	<i>Vedligeholdelsesdosis:</i>		
	900 mg i.v. hver 14. dag +/- 2 dage		



Lægemiddel	Sammenligningsdosis	Sammenligningsperiode	Samlet mængde
Pegcetacoplan	<i>Opstartsdosis:</i> 1.080 mg s.c. to gange/uge på 1. og 4. dag (+ nuværende dosis af enten eculizumab eller ravulizumab i 4 uger) <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> 1.080 mg s.c. to gange/uge på 1. og 4. dag (pegcetacoplan alene).	78 uger	168.480 mg s.c.
Ravulizumab	<i>Opstartsdosis:</i> 2.700 mg i.v. <i>Vedligeholdelsesdosis:</i> 3.300 mg i.v. hver 8. uge, startende 2 uger efter opstartsdosis	78 uger	34.050 mg i.v.

Forkortelser: i.v. intravenøs infusion; s.c. subkutan injektion

Omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation

På baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag har Medicinrådet udarbejdet en omkostningsanalyse, der belyser de behandlingsrelaterede omkostninger mellem lægemidlerne. Omkostningsanalysen udgør grundlaget for lægemiddelrekommandationen, hvor de ligestillede lægemidler rangeres efter totalomkostninger (behandlingsrelaterede omkostninger + lægemiddelomkostninger).

Forventet opdatering af behandlingsvejledningen

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



Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk