

Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til paroksyskisk natlig hæmoglobinuri (PNH)

Medicinrådets behandlingsvejledning

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.

I *Medicinrådets evidensgennemgang* (dette dokument) er datagrundlaget og resultaterne nærmere beskrevet. Medicinrådet tager i analyserne udgangspunkt i en protokol, der er godkendt af Rådet tidligere. I evidensgennemgangen tager Medicinrådet blandt andet stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*, som kan findes på [Medicinrådets hjemmeside](#).



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 219111

Versionsnummer 1.2

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. maj 2025



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	5
1. Baggrund	6
2. Introduktion	6
2.1 Paroksystematisk natlig hæmoglobinuri	6
2.2 Behandling af paroksystematisk natlig hæmoglobinuri	8
2.3 Lægemidlerne	8
3. Metoder	11
3.1 Kliniske spørgsmål.....	11
3.1.1 Klinisk spørgsmål 1.....	11
3.1.2 Effektmål	12
3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	13
3.2.1 Litteratursøgning.....	13
3.2.2 Udvalgte af litteratur	14
3.3 Dataekstraktion.....	15
3.4 Databehandling og analyse	15
3.5 Protokolafvigelse	16
4. Resultater	16
4.1 Evidensgrundlag.....	16
4.1.1 Identificeret litteratur	16
4.1.2 Studie- og populationskarakteristika	18
4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1	18
4.2.1 Resultater pr. effektmål	18
4.3 Overvejelser vedr. skift mellem lægemidler	27
4.4 Kvalitetsvurdering af evidensen.....	28
4.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	29
4.6 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne	30
4.7 Klinisk sammenligningsgrundlag.....	30
5. Kriterier for anvendelse	31
5.1 Kriterier for opstart af behandling	31
5.2 Monitorering af effekt og bivirkninger	31
5.3 Kriterier for skift mellem lægemidler.....	31
5.4 Kriterier for seponering	32
5.5 Kriterier for dosisjustering	32
6. Referencer	33
7. Sammensætning af fagudvalg	36



8.	Versionslog	37
9.	Bilag.....	38
	Bilag 1: Søgestrengene	38
	Bilag 2: Prismadiagram.....	44
	Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier	45
	Bilag 4: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for skiftestudier.....	49
	Bilag 5: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser	51
	Bilag 6: Risiko for bias.....	53



Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval (<i>confidence interval</i>)
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30</i>
FACIT:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>
LDH:	Laktatdehydrogenase
i.v.:	Intravenøs infusion
MAIC:	<i>Matching-adjusted indirect comparison</i>
MAVE:	<i>Major adverse vascular events</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	Odds ratio
PNH:	Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>randomized controlled trial</i>)
SAE:	Alvorlig uønsket hændelse (<i>severe adverse event</i>)
s.c.:	Subkutan injektion



1. Baggrund

Evidensgennemgangen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi, fordi Medicinrådet den 31. august 2022 besluttede at udarbejde en behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til paroksyttisk natlig hæmoglobinuri.

Baggrunden for Medicinrådets beslutning er, at:

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

2. Introduktion

2.1 Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

Paroksyttisk natlig hæmoglobinuri (PNH) er en sjælden blodsygdom, som skyldes en erhvervet mutation i de bloddannende stamceller [1]. Mutationen gør, at blodcellerne ikke kan beskytte sig mod kroppens komplementsystem, som er en del af det medfødte immunforsvar. Komplementsystemet opfatter blodcellerne som fremmede organismer og nedbryder dem derfor [2].

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

PNH kan opdeles i tre typer afhængigt af den kliniske manifestation [4,5]:

1. Klassisk PNH, som er karakteriseret ved:

- Intravaskulær hæmolyse (forhøjet koncentration af umodne blodceller (retikulocytter), laktatdehydrogenase (LDH) og bilirubin samt lav koncentration af hæmoglobin).
- Ingen tegn på knoglemarvssvigt.



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

I behandlingsvejledningen for PNH vil der ikke blive skelnet mellem disse tre typer, da det ikke er afgørende for, om man kan modtage behandling eller ej. Behandling med komplementhæmmere er dog primært relevant for patienter med klassisk PNH.

Diagnosen af PNH forsinkes ofte, fordi sygdommen præsenterer sig med varierende kliniske symptomer [6], og det kan tage fra knap 2 år til mere end 5 år at stille den korrekte diagnose [7]. Der kan opstå mistanke om PNH, hvis patienten har symptomer på intravaskulær hæmolyse (forhøjet koncentration af umodne blodceller, trombose, Coombs'-negativ hæmolyse og hæmoglobinuri) uden kendt årsag. Diagnosen stilles typisk med en kombination af blodprøver, flow cytometri for at detektere manglende eller dysfunktionelle proteiner i blodets celler og hæmolyseprøver [8].

Den mediane overlevelse var for 20 år siden ca. 10 år efter sygdomsdebut [9]. Den hyppigste dødsårsag var tromboser og følger heraf, og patienternes livskvalitet var stærkt negativt påvirket af mavesmerter og træthed. Siden introduktionen af lægemidler, som hæmmer komplementsystemet, er levetiden steget, således at sygdommen for langt de fleste patienters vedkommende i dag ikke er forbundet med markant forkortet levetid [1].

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

Sygdommen kan forekomme i alle aldre, men for de flestes vedkommende starter den i voksenalderen [10]. Et nyt retrospektivt dansk studie, der inkluderede registerdata fra 2005-2021, fandt en prævalens på 62 patienter i 2021, heraf var 20 behandlet med komplementhæmmere. Kønsfordelingen var ligelig, og den mediane alder ved diagnosetidspunktet var 48,6 år. Man observerede en stigende prævalens igennem den observerede tidsperiode og en gennemsnitlig årlig incidens på 2,8 patienter i perioden 2011-2020 [11]. Den stigende prævalens er sandsynligvis et udtryk for den øgede overlevelse i populationen. Et andet nordisk epidemiologisk studie, som bl.a. inkluderede danske patienter, der blev undersøgt for PNH i Region Hovedstaden mellem 2011 og 2016, fandt 2,05 tilfælde pr. en million individer [12]. Den præcise forekomst af de tre typer af PNH er usikker, da subkliniske tilfælde ikke er systematisk registreret med en diagnosekode.



2.2 Behandling af paroksyttisk natlig hæmoglobinuri

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

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 [13].

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

2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår i nedenstående Tabel 2-1. Behandlingsvejledningen omfatter tre C5-hæmmere, eculizumab, ravulizumab og crovalimab, og C3-hæmmeren pegcetacoplan.



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

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
L04AA25	Eculizumab* (Soliris)	Voksne og børn med PNH	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, startende fra uge 5 Hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt, kan infusionsintervallet nedsættes til 13 eller 12 dage. Alternativt øges dosis til 1200 mg hver 14. dag**	C5-hæmmer
L04AA43	Ravulizumab (Ultomiris)	Voksne og børn med PNH	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 startdosis: - 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	C5-hæmmer
L04AJ07	Crovalimab (Piasky)	Voksne og børn ≥ 12 år med en legemsvægt ≥ 40 kg med PNH	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.	C5-hæmmer



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Administration og dosering	Virknings- mekanisme
			<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.	
L04AA54	Pegcetacoplan (Aspaveli)	Voksne patienter ≥ 18 år med PNH	<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***	C3-hæmmer

Forkortelser: EMA: *European Medicines Agency*; i.v.: intravenøs infusion, PNH: paroksyttisk natlig hæmoglobinuri, s.c.: subkutan injektion.

*Gravide patienter med PNH kan alene behandles med eculizumab.

**Afspejler dansk klinisk praksis, men er ikke i overensstemmelse med produktresuméet [4].

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



C5-hæmmerne må anvendes til både børn og voksne, crovalimab dog først fra 12 år, mens pegcetacoplan først må anvendes, når patienten er ≥ 18 år. I behandlingsvejledningen inkluderes kun voksne patienter ≥ 18 år med PNH. Eculizumab må som den eneste komplementhæmmer anvendes til gravide. Derudover anvendes eculizumab i dansk klinisk praksis også som engangsdosis ved gennembrudshæmolyse på grund af den korte halveringstid. Medmindre andet fremgår, er oplysningerne i Tabel 2-1.baseret på produktresuméerne fra EMA for de fire lægemidler [14–17].

Det estimeres, at der findes ca. 60 patienter med PNH i Danmark, heraf er ca. halvdelen kandidater til behandling med en komplementhæmmer. Der diagnosticeres ca. 3-4 nye patienter pr. år, heraf vil ca. 2 kandidere til behandling med en komplementhæmmer. I dag er ca. 25-30 patienter i behandling med enten eculizumab eller ravulizumab i Danmark (heraf ca. 2/3 i eculizumab-behandling). Der er tale om livslange behandlinger, såfremt patienterne opnår tilstrækkelig effekt og tolererer behandlingerne. Ved manglende effekt af behandling med eculizumab eller ravulizumab anvendes pegcetacoplan. Kun få komplementhæmmer-erfarne patienter (< 5) er opstartet i behandling med pegcetacoplan, siden det blev anbefalet til disse patienter af Medicinrådet i november 2023. Ingen komplementhæmmer-naive patienter er opstartet i behandling med pegcetacoplan, siden det blev anbefalet til disse patienter i august 2024.

3. Metoder

I [protokollen](#) er metoder for evidensgennemgangen beskrevet nærmere.

Den systematiske litteraturgennemgang tager afsæt i det kliniske spørgsmål, der blev fastsat i protokollen, og som fremgår af afsnit 3.1. Med udgangspunkt i dette har Medicinrådet foretaget en systematisk søgning efter og screening af litteratur, hvilket er beskrevet i afsnit 3.2. Ekstraktion af data for de valgte effektmål er beskrevet i afsnit 3.3 og de anvendte analyser er beskrevet i afsnit 3.4. En kvalitetsvurdering af evidensen fremgår af afsnit 4.4. Resultaterne danner grundlag for den samlede kliniske vurdering af, hvorvidt lægemidlerne kan ligestilles.

3.1 Kliniske spørgsmål

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

3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidlerne til behandling af komplementhæmmer-naive patienter med paroxysmisk natlig hæmoglobinuri?



Population

Patienter ≥ 18 år med paroksysatisk natlig hæmoglobinuri der ikke tidligere er behandlet med komplementhæmmere.

Interventioner

Crovalimab

Eculizumab

Pegcetacoplan

Ravulizumab.

Komparator

Lægemedlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 3.1.2

3.1.2 Effektmål

De effektmål, som Medicinrådet definerede i protokollen, fremgår af Tabel 3-1.

Effektmålene er nærmere beskrevet i [protokollen](#).

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

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Samlet overlevelse	Kritisk	-	-
Transfusionsuafhængighed	Vigtigt	Andel, der er transfusionsuafhængige over en periode på 6 mdr. eller længst mulig periode	20 procentpoint
Træthed	Vigtigt	Ændring fra baseline i total score på <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Subscale</i> (FACIT-Fatigue)	5 point
Hæmoglobinstabilisering	Vigtigt	Andel, der undgår et fald på ≥ 2 g/dl i hæmoglobinniveauet fra baseline i fravær af blodtransfusion	20 procentpoint
LDH-normalisering	Vigtigt	Andel, der opnår et LDH-niveau på ≤ 250 U/L	20 procentpoint



Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
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.

3.2 Litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

3.2.1 Litteratursøgning

Medicinrådet har udført en systematisk litteratursøgning efter primærstudier.

Primærstudier

Der er søgt efter primærartikler iht. afsnit 6.1 i [protokollen](#). Søgningen for lægemidlerne eculizumab, ravulizumab og pegcetacoplan blev foretaget i september 2024 i følgende databaser: PubMed, Embase og CENTRAL. Desuden blev der søgt på conferenceabstracts fra *American Society of Hematology Annual Meeting* (ASH) 2023 i Embase og CENTRAL og hånd søgt efter abstracts med opfølgende data fra *European Hematology Association Hybrid Congress* 2023 og 2024 samt ASH 2024. I november 2024 blev der lavet en ekstra søgning på primærartikler vedr. crovalimab. Kun abstracts med opfølgende relevante data fra et randomiseret klinisk studie (RCT) inkluderet som fuldtekstkilde blev taget i betragtning.

De anvendte søgestrengene fremgår af Bilag 1: Søgestrengene.



Systematiske oversigtsartikler

Omfanget af primærlitteratur er begrænset, og nogle af de lægemidler, der indgår, er så nye, at de ikke forventes at indgå i en eksisterende oversigtsartikel eller metaanalyse. Derudover forhindrer den begrænsede tilgængelighed af studier med direkte sammenligninger af de relevante lægemidler muligheden for at udføre metaanalyser. Derfor er der ikke søgt efter systematiske oversigtsartikler.

Kliniske retningslinjer

Der er ikke søgt efter kliniske retningslinjer, da behandlingsvejledningen vedrører få lægemidler, og det er veletableret, hvilke lægemidler patienter med PNH behandles med og hvornår.

Virksomhedsbidrag

Litteraturbidrag fra virksomheder med markedsføringstilladelse for relevante lægemidler blev inkluderet iht. afsnit 6.3 i [protokollen](#).

3.2.2 Udvælgelse af litteratur

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

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Population	Patienter ≥ 18 år med paroxysmisk natlig hæmoglobinuri	Patienter < 18 år med paroxysmisk natlig hæmoglobinuri
Intervention	En eller flere af disse: • Eculizumab • Ravulizumab • Crovalimab • Pegcetacoplan	
Komparator	Placebo eller en eller flere af disse: • Eculizumab • Ravulizumab • Crovalimab • Pegcetacoplan	
Effektmål (<i>outcomes</i>)	En eller flere af disse: • Samlet overlevelse • Transfusionsafhængighed • Træthed • Hæmoglobinstabilisering • LDH-normalisering • Uønskede hændelser • Helbredsrelateret livskvalitet	



Inklusionskriterier		Eksklusionskriterier
Studiedesign	Randomiserede kontrollerede studier	• Observationelle studier • Sundhedsøkonomiske analyser • Ikke-systematiske (narrative) reviews • Abstracts, editorials, letters m.m. • Single-arm studier

To personer screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract-niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved fortsat tvivl om egnethed blev artiklen screenet på fuldtekstniveau af to personer.

Virksomhedsbidrag blev screenet efter samme kriterier som kilder identificeret i litteratursøgningen.

Udvælgelse af litteratur fremgår af Bilag 2: Prismadiagram.

3.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af én person og kontrolleret uafhængigt af en anden person. Ekstraktion af data fra primærartikler blev foretaget på baggrund af effektmålene beskrevet i afsnit 3.1.2.

3.4 Databehandling og analyse

Det stærkeste evidensgrundlag for sammenligninger af interventioner er direkte sammenligninger i RCT'er. Der er ikke direkte sammenlignende studier, der inkluderer alle lægemidler, og det er ikke meningsfuldt at forbinde studierne i et netværk eller benytte andre indirekte sammenligninger. Derfor er evidensgennemgangen baseret på naive sammenligninger af lægemidlerne. I Tabel 3-2 er analysemetoden beskrevet for effektmålene. Effektmålet samlet overlevelse indgår ikke i nogle af de inkluderede studier og fremgår derfor ikke af tabellen.



Tabel 3-2. Overblik over analysemetode til besvarelse af det kliniske spørgsmål

Analysemetode	Argumentation	Effektmål og øvrige mål
Naiv sammenligning	Der er ikke direkte sammenlignelige data for alle lægemidler. Derfor er lægemidlerne vurderet ud fra naive sammenligninger.	Transfusionsuafhængighed Træthed Hæmoglobinstabilisering LDH-normalisering Uønskede hændelser Helbredsrelateret livskvalitet

Litteraturen bliver gennemgået i afsnit 4, hvor der under hvert effektmål bliver foretaget en gennemgang af resultaterne fra de inkluderede studier. Hvis data tillader det, præsenteres resultaterne i en tabel med relative og/eller absolutte forskelle samt p-værdier. Alternativt vil resultaterne blive beskrevet i teksten. Under hvert effektmål er der lavet en samlet vurdering.

Den kvalitative litteraturgennemgang vil sammen med afsnit 4.5 om andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler og fagudvalgets kliniske vurdering danne grundlag for den kliniske rækkefølge af lægemidlerne.

3.5 Protokolafvigelse

I protokollen var der lagt op til et afsnit om andenlinjebehandling (behandling af komplementhæmmer-erfarne patienter). Dette afsnit er erstattet med et afsnit om overvejelser og studier vedr. skift mellem lægemidler (afsnit 4.3).

4. Resultater

I de følgende afsnit er den fundne litteratur, studiekarakteristika og resultater beskrevet. Den kliniske ligestilling bygger på en samlet vurdering af effektmålene samt andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.

4.1 Evidensgrundlag

I nedenstående præsenteres det samlede resultat af litteraturgennemgangen.

4.1.1 Identifieret litteratur

Der blev identificeret 401 primærartikler og abstracts og seks virksomhedsbidrag. Efter fjernelse af dubletter var der 267 kilder, der blev screenet på titel- og abstractniveau. Heraf blev 26 kilder inkluderet til screening på fuldtekstniveau, og syv af disse blev



inkluderet. Blandt disse er inkluderet fire studier til besvarelse af det kliniske spørgsmål og tre studier, der er relevante ift. skift. En systematisk oversigtsartikel og meta-analyse af Lee et al. vedr. komplementhæmmere til PNH-patienter [18] blev også identificeret ved søgning på primærartikler. Den blev ekskluderet, da undersøgelsen kun omfattede ét RCT med direkte sammenligning af de relevante lægemidler, og da crovalimab ikke indgik i undersøgelsen. Der var ingen conferenceabstracts af relevans for besvarelse af det kliniske spørgsmål. De fire studier udgør det primære evidensgrundlag for behandlingsvejledningen og fremgår af Tabel 4-1 sammen med oplysninger om, hvilke effektmål studierne dækker. Medicinrådets vurderingsrapport vedr. pegcetacoplan til komplementhæmmer-naive patienter [19] og Medicinrådets vurderingsrapport vedr. crovalimab [20] vil også indgå i vurderingen. De tre studier vedr. skift af behandling bliver gennemgået i afsnit 4.3.

Tabel 4-1. Oversigt over inkluderede studier

Studie	Intervention vs. komparator	Effektmål						
		Samlet overlevelse	Transfusions- uafhængighed	Træthed	Hæmoglobin- stabilisering	LDH-normalisering	Uønskede hændelser	Helbredsrelateret livskvalitet
Study 301 Lee et al. 2019 [21]	Ravulizumab vs. eculizumab	-	X	X	X	X	X	X
PRINCE Wong et al. 2023 [22]	Pegcetacoplan vs. standard- behandling	-	X	X	X	X	X	X
MAIC-analyse Wong et al. 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	Pegcetacoplan vs. eculizumab/ ravulizumab	-	X	X	X	X	-	X
COMMODORE 2 Röth et al. 2024 [24]	Crovalimab vs. eculizumab	-	X	X	X	X	X	X

MAIC: Matching-adjusted indirect comparison

Data vedr. helbredsrelateret livskvalitet fra COMMODORE 2-studiet er upublicerede og derfor ikke fagfællebedømt. Oplysningerne er blevet sendt af virksomheden til Medicinrådet i forbindelse med vurderingen af crovalimab. Virksomheden har accepteret, at data kan offentliggøres samtidig med, at Medicinrådet offentliggør behandlingsvejledningen. Der henvises til [Medicinrådets principper for anvendelse af upublicerede data](#) for yderligere oplysninger.



4.1.2 Studie- og populationskarakteristika

En detaljeret oversigt over studie- og populationskarakteristika for de inkluderede studier kan ses i Tabel 9-1 (Bilag 3).

Studierne er publiceret i perioden fra 2019 til 2024. Der er to RCT med direkte sammenligninger af hhv. ravulizumab vs. eculizumab og crovalimab vs. eculizumab. Dertil kommer et RCT, hvor pegcetacoplan sammenlignes med standardbehandling og endelig en uforankret MAIC (*matching-adjusted indirect comparison*)-analyse, hvor pegcetacoplan sammenlignes indirekte med eculizumab og ravulizumab.

De tre RCT er open-label, fase 3, multicenter studier. Antallet af deltagere i studierne varierer fra 18 i det mindste studie (PRINCE [22]) til 135 i det største studie (COMMODORE 2 [24]). I et studie oplyses median-alderen (hhv. 36 og 38 år i de to arme [24]), mens de øvrige studier oplyser den gennemsnitlige alder, der varierer fra 42,2 år i pegcetacoplan-armen til 49,1 år blandt dem, der modtog standardbehandling af PRINCE-studiet [22]. I alle studier er der en lille overvægt af mandlige patienter (50,7 til 57,0 %). Mht. etnicitet er flertallet af patienterne i alle studier på nær eculizumab-armen i Study 301 [21] asiater med en andel fra 47,1 % til næsten 90 % blandt patienter, der modtog standardbehandling i PRINCE-studiet [22]. Den primære behandlingsperiode er 24 uger i COMMODORE 2-studiet og 26 uger i de øvrige studier.

Vurderingen af pegcetacoplan er, ud over PRINCE-studiet, baseret på en uforankret MAIC-analyse, hvor der indgår individdata fra PRINCE-studiet og aggregerede data fra Study 301. Der blev udført separate analyser for hhv. eculizumab og ravulizumab. I hver analyse blev patienterne fra PRINCE-studiet tildelt vægte, så de blev sammenlignelige med komparator ift. følgende baselinekarakteristika: gennemsnitsalder ved første infusion af studiebehandling, køn, asiatisk etnicitet og baseline *European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Score 30* (EORTC QLQ-C30, *global health score*). Efter vægtningen var studierne baselinekarakteristika mere sammenlignelige, men det var ikke muligt at justere for alle variable, bl.a. komorbiditet, tid siden PNH-diagnose og antal blodtransfusioner. Desuden medførte vægtningen, at den effektive stikprøvestørrelse for pegcetacoplan blev reduceret fra 35 til hhv. 22 ved sammenligning med eculizumab og 24 ved sammenligning med ravulizumab.

4.2 Resultater for klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydelige forskelle på lægemidlerne til behandling af komplementhæmmer-naive patienter med paroxysmisk natlig hæmoglobinuri?

4.2.1 Resultater pr. effektmål

Neden for er resultaterne af det kritiske og de vigtige effektmål gennemgået samt Medicinrådets vurdering heraf.



Samlet overlevelse (kritisk)

Ingen af de inkluderede studier havde data på effektmålet samlet overlevelse, hvorfor det ikke vil blive yderligere belyst i evidensgennemgangen.

Transfusionsuafhængighed (vigtigt)

Alle de inkluderede studier havde resultater vedr. effektmålet transfusionsuafhængighed, som havde samme definition i alle studierne. Resultaterne er vist i Tabel 4-2

Tabel 4-2. Resultater for effektmålet transfusionsuafhængighed

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
Study 301 Lee et al., 2019 [21]	ravulizumab vs. eculizumab	Andel der opnåede transfusionsuafhængighed, defineret som andelen der forblev transfusionsfrie og ikke havde behov for transfusion indtil dag 183*	73,6 (65,9; 81,3) vs. 66,1 (57,7; 74,6)	Absolut forskel: 7,5 Vægtet relativ forskel: 6,8 (-4,7; 18,1)
PRINCE Wong et al. 2023 [22]	pegcetacoplan vs. standardbehandling	Andel der opnåede transfusionsuafhængighed, defineret som ingen transfusioner indtil uge 26	91,4 vs. 5,6	Absolut forskel: 85,8 Relativ forskel: 72,4 (55,8; 89,0) p < 0,0001
MAIC-analyse Wong et al. 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	pegcetacoplan vs. eculizumab pegcetacoplan vs. ravulizumab	Se hhv. Study 301 og PRINCE	92,2 (72,3; 98,2) vs. 66,1 (57,0; 74,5) 94,4 vs. 73,6	Absolut forskel: 26,1 (12,4; 39,9) p = 0,0002 Absolut forskel: 20,8 (9,6; 31,9) p = 0,0003
COMMODORE 2 Röth et al. 2024 [24]	crovalimab vs. eculizumab	Andel der opnåede transfusionsuafhængighed, defineret som ingen transfusioner med pakgede røde blodceller fra baseline til uge 25	65,7 (56,9; 73,5) vs. 68,1 (55,7; 78,5)	Absolut forskel: -2,4 Vægtet relativ forskel: -2,8 % (-15,7; 11,1)

*Grænsen for transfusionsbehov var sat til en hæmoglobinværdi ≤ 9 g/dL med kliniske tegn eller symptomer af tilstrækkelig sværhedsgrad til at berettige en transfusion, eller en hæmoglobinværdi ≤ 7 g/dL uanset tilstedeværelse af kliniske tegn eller symptomer



I den direkte sammenligning af ravulizumab og eculizumab i Study 301 var andelen, der opnåede transfusionsuafhængighed, lidt større i ravulizumab-armen end i eculizumab-armen, men forskellen var ikke statistisk signifikant eller klinisk relevant. Resultaterne fra PRINCE-studiet viste en betydelig forskel på effekten af pegcetacoplan vs. standardbehandling for opnåelse af transfusionsuafhængighed. I MAIC-analysen, der sammenlignede pegcetacoplan med hhv. eculizumab og ravulizumab, var der en større andel der opnåede transfusionsuafhængighed blandt patienter behandlet med pegcetacoplan end blandt patienter behandlet med eculizumab og ravulizumab. Den absolutte forskel for begge sammenligninger var større end den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) på 20 procentpoint men med brede konfidensintervaller. Endelig var der en sammenlignelig effekt af crovalimab og eculizumab ift. at opnå transfusionsuafhængighed i COMMODORE 2-studiet.

Medicinrådets vurdering af effektmålet transfusionsuafhængighed

Ud fra resultaterne fra Study 301 og COMMODORE 2-studiet vurderer Medicinrådet, at der ikke er kliniske forskelle i effekten af ravulizumab, eculizumab og crovalimab hvad angår transfusionsuafhængighed. Resultaterne fra MAIC-analysen viser, at pegcetacoplan i højere grad reducerer transfusionsbehovet end eculizumab og ravulizumab, men effektforskellen er forbundet med usikkerhed.

Træthed (vigtigt)

Der var resultater fra alle studier vedr. træthed, og effektmålet var defineret på samme måde. Resultaterne er vist i Tabel 4-3.

Tabel 4-3. Resultater for effektmålet træthed

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
Study 301	ravulizumab	Gennemsnitlig ændring* af FACIT-Fatigue score fra baseline til dag 183	7,1 (5,6; 8,6)	Absolut forskel: 0,7 (-1,2; 2,6)
Lee et al., 2019 [21]	vs.		vs.	
	eculizumab		6,4 (4,9; 8,0)	
PRINCE	pegcetacoplan	Gennemsnitlig ændring* af FACIT-Fatigue score fra baseline til uge 26	7,8 (SE: 1,2)	Absolut forskel: 4,5 (-0,2; 9,2) p = 0,0610
Wong et al. 2023 [22]	vs.		vs.	
	standardbehandli ng		3,3 (SE: 2,1)	
MAIC-analyse	pegcetacoplan	Se hhv. Study 301 og PRINCE	10,0	Absolut forskel: 3,6 (-1,5; 8,7) p = 0,1667
Wong et al. 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	vs.		vs.	
	eculizumab		6,4	Absolut forskel: 2,7 (-2,4; 7,8) p = 0,2973
	pegcetacoplan		9,8	
	vs.		vs.	
	ravulizumab		7,1	



Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
COMMODORE 2	crovalimab	Gennemsnitlig ændring af FACIT-Fatigue score fra baseline til uge 25	7,8 (6,5; 9,1)	Absolut forskel: 2,6 (0,7; 4,6)
Röth et al. 2024 [24]	vs. eculizumab		vs. 5,2 (3,4; 6,9)	

**Least square mean change*

Den gennemsnitlige ændring af FACIT-Fatigue scoren var generelt lavest for eculizumab på tværs af studierne (fra 5,2 i COMMODORE 2 til 6,4 i Study 301), efterfulgt af ravulizumab, pegcetacoplan og crovalimab med en score på hhv. 7,1 i Study 301, 7,8 i PRINCE-studiet og 7,8 i COMMODORE 2-studiet. Ud fra de absolutte forskelle, der er beregnet i de enkelte studier, var der ikke statistisk signifikant eller klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne ift. effektmålet træthed.

Medicinerådets vurdering af effektmålet træthed

Medicinerådet vurderer, at lægemidlerne er sammenlignelige hvad angår effekten på træthed målt vha. FACIT-Fatigue scoren.

Hæmoglobinstabilisering (vigtigt)

Alle studier rapporterede resultater vedr. effektmålet hæmoglobinstabilisering. Effektmålet var defineret som undgåelse af fald i hæmoglobinniveauet, men faldet var sat til > 1 g/dl i PRINCE-studiet og ≥ 2 g/dl i Study 301 og COMMODORE 2-studiet. Resultaterne er vist i Tabel 4-4.

Tabel 4-4. Resultater for effektmålet hæmoglobinstabilisering

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
Study 301	ravulizumab	Andel med undgåelse af et ≥ 2 g/dl fald i hæmoglobinniveau i fravær af transfusioner fra baseline til dag 183	68,0 (59,8; 76,2)	Absolut forskel: 3,5
Lee et al., 2019 [21]	vs. eculizumab		vs. 64,5 (55,9; 73,0)	Relativ forskel: 2,9 (-8,8; 14,6)
PRINCE	pegcetacoplan	Andel med undgåelse af et > 1 g/dl fald i hæmoglobinniveau i fravær af transfusioner fra baseline til uge 26	85,7	Absolut forskel: 85,7
Wong et al. 2023 [22]	vs. standardbehandling		vs. 0	Relativ forskel: 73,1 (57,2; 89,0) $p < 0,0001$
MAIC-analyse	pegcetacoplan	Se hhv. Study 301 og PRINCE	92,2	Absolut forskel: 27,7
	vs. eculizumab		vs. 64,5	



Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat, % (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
Wong et al. 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	pegcetacoplan		94,4	(13,9; 41,5) p = 0,0001
	vs.		vs.	Absolut
	ravulizumab		68,0	forskel: 26,4 (14,8; 37,9) p < 0,0001
COMMODORE 2 Röth et al. 2024 [24]	crovalimab	Andel med undgåelse af et ≥ 2 g/dl fald i hæmoglobinniveau i	63,4 (54,6; 71,5)	Absolut forskel: 2,5
	vs.	fravær af	vs.	Vægtet relativ
	eculizumab	transfusioner fra baseline til uge 25	60,9 (48,4; 72,2)	forskel: 2,2 (-11,4; 16,3)

Et fald på > 1 g/dl er mindre markant end et fald på ≥ 2 g/dl og medfører, at der skal mindre til at påvise en forskel mellem intervention og komparator. Dette forhold kan have påvirket resultaterne. Andelen der undgik et fald i hæmoglobinniveauet var i størrelsesordenen 60,9 til 64,5 % for eculizumab i hhv. COMMODORE 2-studiet og Study 301, 63,4 % for crovalimab (COMMODORE 2), 68,0 % for ravulizumab (Study 301) og 85,7 % for pegcetacoplan i PRINCE-studiet. Resultaterne fra Study 301 og COMMODORE 2-studiet viste en mindre relativ forskel på effekten af hhv. ravulizumab vs. eculizumab og crovalimab vs. eculizumab, hvad angår hæmoglobinstabilisering. MAIC-analysen viste, at der var en større andel med hæmoglobinstabilisering blandt patienter behandlet med pegcetacoplan sammenlignet med patienter behandlet med hhv. eculizumab og ravulizumab. Den absolutte forskel var > 20 procentpoint for begge sammenligninger, men konfidensintervallerne var brede.

Medicinrådets vurdering af effektmålet hæmoglobinstabilisering

Medicinrådet vurderer, at der ikke er kliniske forskelle i effekten af ravulizumab, eculizumab og crovalimab hvad angår hæmoglobinstabilisering. MAIC-analysen viser en større grad af hæmoglobinstabilisering ved behandling med pegcetacoplan sammenlignet med eculizumab og ravulizumab, men resultaterne er behæftet med usikkerhed. Endvidere var den fastsatte grænse for hæmoglobinstabilisering i PRINCE-studiet mindre end for de øvrige studier, hvorfor det vurderes, at resultaterne skal fortolkes med forsigtighed.

LDH-normalisering (vigtigt)

Alle studier havde resultater for effektmålet LDH-normalisering, men definitionerne var ikke helt enslydende. Resultaterne er vist i Tabel 4-5.

**Tabel 4-5. Resultater for effektmålet LDH-normalisering**

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat (95 % CI)	Forskel (95 % CI)
Study 301	ravulizumab	Andel med hæmolyse målt som LDH-normalisering (ULN, 246 U/L) fra dag 29 til 183	53,6 (45,9; 61,2)	Absolut forskel: 4,2
Lee et al., 2019 [21]	vs. eculizumab		vs. 49,4 (41,7; 57,0)	Relativ forskel: OR: 1,2 (0,8; 1,8)
PRINCE	pegcetacoplan	Andel med LDH-normalisering (< 226 U/L) ved uge 26 i fravær af blodtransfusioner	65,7	Absolut forskel: 65,7
Wong et al. 2023 [22]	vs. standardbehandling		vs. 0	Relativ forskel: 55,9 (36,8; 75,0) p < 0,0001
MAIC-analyse	pegcetacoplan		71,6	Absolut forskel: 26,6 (5,1; 48,1)
Wong et al. 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	vs. eculizumab		vs. 45,0	p = 0,0154
	pegcetacoplan	Se hhv. Study 301 og PRINCE	74,9	Absolut forskel: 25,9 (6,4; 45,5)
	vs. ravulizumab		vs. 49,0	p = 0,0093
COMMODORE 2	crovalimab	Andel med hæmolysekontrol målt som centralt LDH $\leq 1,5 \times$ ULN fra uge 5 til uge 25	79,3 (72,9; 84,5)	Absolut forskel: 0,3
Röth et al. 2024 [24]	vs. eculizumab		vs. 79,0 (69,7; 86,0)	Relativ forskel: OR: 1,0 (0,6; 1,8)

ULN: *Upper limit of normal*

Grundet forskelle i definitioner er det vanskeligt at sammenligne resultaterne fra studierne på tværs. Derfor lægges der primært vægt på sammenligningerne mellem lægemidlerne i de enkelte studier. En lidt større andel af patienter behandlet med ravulizumab end eculizumab opnåede LDH-normalisering i Study 301, men den absolutte forskel mellem de to behandlingsarme var ikke klinisk relevant, og forskellen var heller ikke statistisk signifikant (OR: 1,2; 95% CI: 0,8; 1,8). PRINCE-studiet viste en større effekt af pegcetacoplan sammenlignet med standardbehandling ift. LDH-normalisering. Når pegcetacoplan blev sammenlignet med hhv. eculizumab og ravulizumab i MAIC-analysen sås en forskel i effekten på > 20 procentpoint til fordel for pegcetacoplan, men konfidensintervallerne var meget brede. Endelig viste resultaterne fra COMMODORE 2-studiet, at effekten af crovalimab og eculizumab ift. LDH-normalisering, målt som andelen med hæmolysekontrol, var sammenlignelig.



Medicinrådets vurdering af LDH-normalisering

En sammenligning af resultater vedr. LDH-normalisering på tværs af studierne skal foretages med forsigtighed pga. forskelle i studierne definitioner. Ud fra resultaterne fra Study 301 og COMMODORE 2-studiet vurderer Medicinrådet, at der ikke er klinisk forskel mellem effekten af eculizumab, ravulizumab og crovalimab ift. LDH-normalisering. Ifølge MAIC-analysen medfører pegcetacoplan, at en relativt større andel får et normalt LDH-niveau sammenlignet med eculizumab og ravulizumab, men resultaterne er usikre og det vurderes, at de skal fortolkes med forsigtighed.

Uønskede hændelser (vigtigt)

Alle studier rapporterede data vedr. uønskede hændelser. Resultaterne for Study 301, PRINCE-studiet og COMMODORE 2-studiet er vist i Tabel 9-3 (Bilag 5) og bliver beskrevet i det følgende. Resultaterne fra MAIC-analysen er baseret på opgørelser direkte fra Study 301 og PRINCE-studiet og vil ikke blive gennemgået.

Andelen af uønskede hændelser svingede fra 66,7 % for standardbehandling i PRINCE-studiet til 88,0 % for ravulizumab i Study 301. Kun COMMODORE 2-studiet rapporterede andelen af grad 3-5 hændelser, som var højere for eculizumab (34,8 %) end crovalimab (17,8 %). De øvrige studier angav, at de uønskede hændelser generelt var milde eller moderate. For ca. 1/3 af patienterne i COMMODORE 2-studiet blev der rapporteret uønskede hændelser relateret til behandlingen og dette sås både for behandling med crovalimab og eculizumab. Til sammenligning var andelen med uønskede hændelser relateret til behandlingen 28,3 % for pegcetacoplan-armen i PRINCE-studiet, mens dette ikke var oplyst blandt patienter, der fik standardbehandling, eller i Study 301. Andelen med alvorlige uønskede hændelser (SAE) svingede fra 7,4 % for eculizumab-armen i Study 301 til 16,7 % for standardbehandling-armen i PRINCE-studiet. I COMMODORE 2-studiet var andelen med SAE 13,0 % i eculizumab-armen.

I PRINCE-studiet var der to dødsfald, et i hver studiearm. Begge tilfælde blev vurderet ikke at være relateret til behandlingen. Der blev rapporteret tre dødsfald i COMMODORE 2-studiet, to i crovalimab-armen og et i eculizumab-armen, som ikke var relateret til behandlingen. Ingen dødsfald blev rapporteret i Study 301.

Der var tre *major adverse vascular events* (MAVE) i Study 301, to i ravulizumab-armen og en i eculizumab-armen. I COMMODORE 2-studiet var der to MAVE, én i hver arm, som medførte dødsfald. Der blev ikke rapporteret nogen MAVE i PRINCE-studiet.

I Study 301 var der én patient i eculizumab-armen, der stoppede behandlingen pga. en uønsket hændelse. I COMMODORE 2-studier var der én patient både i crovalimab-armen (0,7 %) og i eculizumab-armen (1,4 %), der oplevede en uønsket hændelse, som førte til afbrydelse af behandlingen i den primære sikkerhedsperiode. Der blev ikke foretaget afbrydelse af behandlingen pga. uønskede hændelser i PRINCE-studiet.

Den hyppigst rapporterede uønskede hændelse i Study 301 var hovedpine (36,0 % og 33,1 % i hhv. ravulizumab- og eculizumab-armen). Øvrige uønskede hændelser omfattede infektion i de øvre luftveje, ledsmerter, svimmelhed, feber og hypokaliæmi. De mest almindelige uønskede hændelser i pegcetacoplan-armen af PRINCE-studiet omfattede hypokaliæmi, svimmelhed, feber, hovedpine og ledsmerter. Desuden var



injektionsrelaterede reaktioner hyppige blandt patienter behandlet med pegcetacoplan (30,4 %). I COMMODORE 2-studiet var infusionsrelaterede reaktioner den hyppigste uønskede hændelse, der forekom hos hhv. 15,6 % i crovalimab-armen og 13,0 % i eculizumab-armen. Dette inkluderede ikke injektionsrelaterede reaktioner, som forekom blandt 5,2 % i crovalimab-armen og ingen i eculizumab-armen. Øvrige hyppige uønskede hændelser omfattede hovedpine, infektion i de øvre luftveje, hypokaliæmi, feber, hypokalcæmi, reduceret neutrofilantal og reduceret antal hvide blodlegemer.

Ingen af studierne havde tilfælde med meningokok-infektion. Study 301 rapporterede øvrige alvorlige infektioner hos 1,6 % i ravulizumab-gruppen og 3,3 % i eculizumab-gruppen, mens alvorlige infektioner forekom hos 3,0 % i crovalimab-armen og 7,2 % i eculizumab-armen i COMMODORE 2-studiet. Der var ingen alvorlige infektioner i PRINCE-studiet.

Medicinerådets vurdering af uønskede hændelser

Medicinerådet vurderer, at sikkerhedsprofilerne for lægemidlerne er sammenlignelige og håndterbare. Behandlingerne er generelt veltolererede, hvilket ses ved den lave frekvens af alvorlige hændelser. Pegcetacoplan og crovalimab kan give injektionsrelaterede reaktioner, mens de øvrige lægemidler kan være forbundet med infusionsrelaterede reaktioner. Der er væsentlig længere erfaring med at behandle med eculizumab og ravulizumab sammenlignet med pegcetacoplan og crovalimab. Det er ikke på nuværende tidspunkt muligt at udtale sig om langtidssikkerhed for pegcetacoplan og crovalimab, og der er risiko for, at sjældne hændelser ikke er opfanget på nuværende tidspunkt.

Helbredsrelateret livskvalitet (vigtigt)

Der var oplysninger om livskvalitet, defineret som den gennemsnitlige ændring fra baseline til hhv. dag 183 og uge 26 målt vha. EORTC QLQ-C30 *global health score*, i Study 301 og PRINCE-studiet, som også blev anvendt i MAIC-analysen. Resultater fra COMMODORE 2-studiet vedr. livskvalitet er ikke publiceret men blev sendt til Medicinerådet i forbindelse med vurderingen af crovalimab. Virksomheden har accepteret, at disse data kan offentliggøres i forbindelse med behandlingsvejledningen. I COMMODORE 2-studiet blev livskvalitet defineret som den gennemsnitlige ændring fra baseline til uge 25 målt vha. EORTC QLQ-C30 *global health scores*. Resultaterne fra alle studier er vist i Tabel 4-6.

Tabel 4-6. Resultater for livskvalitet

Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat	Forskel (95 % CI)
Study 301	ravulizumab	Gennemsnitlig	13,2 (SD: 21,4)	Absolut forskel: 0,3
Lee et al., 2019 [21]	vs.	ændring i EORTC QLQ-C30 <i>global health score</i> fra baseline til dag 183	vs.	
	eculizumab		12,9 (SD: 21,8)	



Studie	Sammenligning	Definition af effektmål	Estimat	Forskel (95 % CI)
PRINCE Wong et al. 2023 [22]	pegcetacoplan vs. standardbehandli ng	Gennemsnitlig ændring* i EORTC QLQ-C30 <i>global health score</i> fra baseline til uge 26	18,9 (SE: 2,9) vs. -2,9 (SE: 5,7)	Absolut forskkel: 21,8 (9,4; 34,2)
MAIC-analyse Wong et al. 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	pegcetacoplan vs. eculizumab pegcetacoplan vs. ravulizumab	Se hhv. Study 301 og PRINCE	25,4 vs. 12,9 26,1 vs. 13,2	Absolut forskkel: 12,5 (2,6; 22,4) p = 0,0133 Absolut forskkel: 12,9 (3,3; 22,6) p = 0,0087
COMMODORE 2 Röth et al. 2024 [24]	crovalimab vs. eculizumab	Gennemsnitlige ændring i EORTC QLQ-C30 <i>global health score</i> fra baseline til uge 25	13,4 (95% CI: 10,1; 16,7) vs. 9,9 (95% CI: 4,8; 14,8)	Absolut forskkel: 3,5

*Least square mean change

Den mindste klinisk relevante forskel vedr. *global health score status* er undersøgt hos patienter med bryst- eller lungekræft, hvor en lille ændring er defineret som 5-10 point, en moderat ændring er 10-20 point, og en stor ændring er > 20 point [25].

Resultaterne fra Study 301 viste en moderat ændring i livskvaliteten ved behandling med ravulizumab og eculizumab. Der var ikke beregnet en forskel i effekten for de to lægemidler, men estimerne tyder på, at ravulizumab og eculizumab er sammenlignelige hvad angår livskvalitet. I PRINCE-studiet sås en stor ændring i livskvalitet for patienter behandlet med pegcetacoplan. MAIC-analysen viste, at pegcetacoplan medfører en øget livskvalitet sammenlignet med eculizumab og ravulizumab i en størrelsesorden, der er moderat og klinisk relevant, dog var konfidensintervallerne brede.

COMMODORE 2-studiet viste en moderat forbedring af livskvaliteten i begge behandlingsarme, der overordnet set var sammenlignelig. Crovalimab medførte en større ændring i global health score sammenlignet med eculizumab, dog ikke i en størrelsesorden, der var klinisk relevant.



Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at livskvalitet målt vha. EORTC QLQ-C30 *global health score* dækker funktioner, der kan være relevante for patienter med PNH. Dog kan der gå nogle informationer tabt ved kun at beskrive den generelle livskvalitet frem for de funktioner og symptomer, der dækkes af de enkelte subdomæner i EORTC QLQ-C30, herunder fx fysisk funktion, fatigue og smerter. Desuden er alle studierne multicenterstudier, der er gennemført i mange forskellige lande, hvor det forventes, at opfattelsen af livskvalitet varierer betydeligt, ligesom det ublindede studiedesign vanskeliggør fortolkningen af resultaterne.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at lægemidlerne ravulizumab, eculizumab og crovalimab er sammenlignelige hvad angår livskvalitet. Pegcetacoplan medfører en øget livskvalitet sammenlignet med ravulizumab og eculizumab, men resultaterne er forbundet med usikkerhed.

4.3 Overvejelser vedr. skift mellem lægemidler

I litteratursøgningen blev der identificeret tre RCT, der sammenligner lægemidler til behandling af PNH blandt komplementhæmmer-erfarne patienter. De fremgår af Tabel 9-2 (Bilag 4) og vil blive gennemgået i det følgende med henblik på at vurdere muligheden for skift mellem lægemidlerne.

I Study 302 blev effekt og sikkerhed af ravulizumab vs. eculizumab sammenlignet blandt patienter, der tidligere var behandlet med eculizumab. Resultaterne viste, at ravulizumab var non-inferiørt til eculizumab for alle effektmål. Sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler var sammenlignelige. Samlet konkluderer studiet, at patienter med PNH sikkert og effektivt kan skiftes fra eculizumab administreret hver 2. uge til ravulizumab administreret hver 8. uge [26].

I PEGASUS-studiet blandt patienter, der tidligere var behandlet med eculizumab, blev pegcetacoplan sammenlignet med eculizumab ift. effekt og sikkerhed. Resultaterne viste, at patienter behandlet med pegcetacoplan opnåede forbedringer af hæmoglobin-niveauet, reduceret behov for blodtransfusioner og reduceret træthed målt vha. FACIT-Fatigue sammenlignet med patienter behandlet med eculizumab. Sikkerhedsprofilerne for de to lægemidler var sammenlignelige bortset fra, at reaktioner på injektionsstedet kun forekom blandt patienter behandlet med pegcetacoplan som følge af den subkutane administrationsform [27]. Ifølge Medicinerådets vurderingsrapport kan resultaterne for eculizumab i PEGASUS-studiet anvendes som proxy for effekten af ravulizumab [28].

COMMODORE-1 studiet sammenlignede crovalimab med eculizumab blandt patienter, der tidligere var behandlet med eculizumab. Det primære formål var at evaluere sikkerhed og tolerabilitet, mens effektmål kun blev undersøgt eksplorativt pga. begrænset statistisk styrke. Samlet viste resultaterne, at effekten af crovalimab og eculizumab var sammenlignelig. Ligeledes var sikkerhedsprofilerne overordnet set ens. Dog gav crovalimab flere injektions- og infusionsrelaterede reaktioner end eculizumab som følge af administrationsvejen. Endelig opstod *transient immune complex reactions* blandt patienter, der skiftede fra eculizumab til crovalimab, men hovedparten af



reaktionerne var milde eller moderate og blev håndteret uden ændringer i behandlingen [29].

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. PEGASUS-studiet og COMMODORE 1-studiet inkluderer ca. 80 patienter i alt, og i PEGASUS-studiet er sammenligningen baseret på kun 16 ugers opfølgning. Resultaterne for effekten er ikke forbundet med stor statistisk usikkerhed på trods af den begrænsede studiestørrelse, men de bør fortolkes med forsigtighed.

I relation til skift mellem komplementhæmmere peger nye data på, at skift fra en C3-hæmmer til en C5-hæmmer kan være problematisk og skal håndteres med forsigtighed. I en korrespondance rapporteres data fra et klinisk studie, hvor tre PNH-patienter behandles med faktor D-hæmmeren vemircopan, som er en proksimal komplementhæmmer, der forebygger C3-medieret ekstravaskulær hæmolyse [30]. Pga. ophør af studiet før det planlagte tidspunkt blev patienterne tvunget til at stoppe behandlingen og skifte til C5-hæmmeren ravulizumab. Umiddelbart herefter blev der registreret et kraftigt fald i hæmoglobin-niveauet hos alle patienterne. Resultaterne rejser en bekymring for, at seponering af en C3-hæmmer og efterfølgende skift til en C5-hæmmer kan udgøre en risiko for gennembrudshæmolyse og ekstravaskulær hæmolyse som følge af et skift fra proksimal til terminal komplementhæmning. Sidstnævnte hænger bl.a. sammen med ændret amplifikation ned gennem kaskaden. Resultaterne flugter med grundvidenskabelig viden om komplementsystemet og PNH, og synes at bekræfte en teoretisk antagelse. Dog er de baseret på et spinkelt datagrundlag, og det kræver flere og større studier at få dem verificeret. Der bør derfor følges op på denne potentielle risiko ved systematisk dataopsamling.

4.4 Kvalitetsvurdering af evidensen

I dette afsnit gennemgås kvalitetsvurderingen af evidensen med henblik på at vurdere, hvilke forbehold og usikkerheder der er bag Medicinrådets samlede vurdering af lægemidlerne. Medicinrådet har foretaget en kvalitetsvurdering af de tre randomiserede studier blandt komplementhæmmer-naive patienter, hvorfra estimerne er anvendt til at besvare det kliniske spørgsmål. Risiko for bias i de enkelte studier er vurderet vha. [Cochrane Risk of Bias tool 2.0](#) [31] og fremgår af Bilag 6: Risiko for bias. Desuden vil usikkerheden vedr. MAIC-analysen blive gennemgået.

I alle studierne blev der udført en direkte sammenligning mellem lægemidlerne (Study 301 og COMMODORE 2-studiet) eller lægemiddel og kontrol-gruppe (PRINCE-studiet). Studierne blev gennemført med den planlagte populationsstørrelse, hvilket medførte, at der var tilstrækkelig statistisk styrke til at vurdere effekten af lægemidlerne overfor hinanden. I Study 301, COMMODORE 2-studiet samt pegcetacoplan-armen i PRINCE-studiet gennemførte størstedelen af patienterne den planlagte behandlingsperiode. Kun 1/3 af kontrollerne i PRINCE-studiet gennemførte hele behandlingsperioden, idet over halvdelen skiftede til behandling med pegcetacoplan.



Fordelingen af baselinekarakteristika mellem de to randomiserede arme i Study 301 og COMMODORE 2-studiet var sammenlignelig fraset en større andel af asiatiske patienter i eculizumab-armen end crovalimab-armen i COMMODORE 2. I PRINCE-studiet var baselinekarakteristika delvist sammenlignelige, idet patienterne i pegcetacoplan-armen var yngre, færre havde haft aplastisk anæmi og en lavere andel havde modtaget ≥ 4 transfusioner 12 måneder før studiets begyndelse, mens en højere andel af patienterne i kontrolgruppen var asiater. Disse forskelle kan have introduceret en risiko for bias i sammenligningen af studiearmene i de respektive studier.

Der var tale om ublindede studier, og tildelingen af behandling var derfor kendt af både studiepersonale og patienter. Ved målingen og vurderingen af de objektive effektmål transfusionsfrihed, hæmoglobinstabilisering og LDH-normalisering vurderes den manglende blinding at have begrænset betydning. Derimod kan det ublindede studiedesign have introduceret usikkerhed i forhold til opgørelserne af FACIT-Fatigue, sikkerhed og livskvalitet.

Der er flere usikkerheder forbundet med resultaterne fra MAIC-analysen. Selvom der er anvendt vægtning for at sikre sammenlignelighed mellem studiepopulationerne, ligner de ikke hinanden på alle parametre, hvilket introducerer en risiko for bias. Desuden medførte vægtningen en reduktion i den effektive stikprøvestørrelse for pegcetacoplan, hvorfor resultaterne er baseret på et spinkelt datagrundlag. De skal derfor fortolkes med forsigtighed.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at der er nogle usikkerheder forbundet med studierne resultater, og at evidensens kvalitet er moderat.

4.5 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Medicinrådet har i protokollen beskrevet andre overvejelser, som kan have betydning for valget mellem lægemidler.

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 (i.v. eller s.c.) 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 medicinen eller som vil foretrække, at medicinen administreres af en sundhedsprofessionel. Efterlevelseshøjden i den kliniske rækkefølge af lægemidler giver mulighed for, at der kan tages individuelle patientensyn til dette.



4.6 Vurdering af ligestilling af lægemidlerne

I nedenstående afsnit er det beskrevet, hvordan resultaterne vedr. effekt og sikkerhed, kvaliteten af evidensen samt andre overvejelser er anvendt til at vurdere, om og hvilke lægemidler som kan ligestilles.

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 en samlet vurdering 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.

Resultaterne fra MAIC-analysen viste en klinisk relevant forskel mellem pegcetacoplan og hhv. eculizumab og ravulizumab mht. effektmålene transfusionsuafhængighed, hæmoglobinstabilisering, LDH-normalisering og livskvalitet til fordel for pegcetacoplan, mens der ikke var forskel mellem lægemidlerne mht. effekten på træthed. Dog var MAIC-analysen forbundet med væsentlige usikkerheder og manglende statistisk styrke, og derfor 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. Behandlingerne er generelt veltolererede med en lav forekomst af alvorlige hændelser. Pegcetacoplan og crovalimab kan give injektionsrelaterede reaktioner, mens de øvrige lægemidler kan være forbundet med infusionsrelaterede reaktioner.

På baggrund af ovenstående vurderer Medicinrådet, at alle fire lægemidler kan ligestilles og de indplaceres i kategorien "anvend".

Medicinrådets indplacering af lægemidlerne fremgår af Medicinrådets *Opsummering af evidensgennemgangen*.

Ved ændringer i den kliniske ligestilling af lægemidlerne, fx på baggrund af en ny evidensgennemgang, udarbejdes en ny version af opsummeringen.

4.7 Klinisk sammenligningsgrundlag

For lægemidler, der er klinisk ligestillede som mulige førstevalgspræparater, har Medicinrådet vurderet, hvilke doser og behandlingsvarigheder det er relevant at sammenligne.

Det kliniske sammenligningsgrundlag fremgår af Medicinrådets *Opsummering af evidensgennemgangen*.



5. Kriterier for anvendelse

Øvrige forhold vedrørende behandling af PNH har ikke påvirket den kliniske ligestilling af lægemidler men beskriver fagudvalgets vurdering af hensigtsmæssig klinisk praksis.

5.1 Kriterier for opstart af behandling

Ifølge de nationale kliniske retningslinjer [4] bør behandling med komplementhæmmere 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 trombosetendens, som ikke kan forklares på anden vis efter udredning
- Patienter med påvirkede organsystemer

For at nedsætte risikoen for infektioner forudsættes det, at patienten mindst to uger inden opstart af behandling med en komplementhæmmer er vaccineret mod *Neisseria meningitidis*, og at vaccinationsstatus regelmæssigt vedligeholdes. Inden opstart af behandling bør det desuden sikres, at patienten er vaccineret mod *Haemophilus influenzae* og *Streptococcus pneumoniae* [14–17].

5.2 Monitorering af effekt og bivirkninger

Behandlingseffekten monitoreres løbende med standardblodprøver 6 – 12 gange årligt og klinisk kontrol minimum én 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, defineret som pludseligt opståede symptomer på intravaskulær hæmolyse. Gennembrudshæmolyse kan være invaliderende for patienten og potentielt forbundet med alvorlige og akutte komplikationer, som kræver indlæggelse og i nogle tilfælde blodtransfusion eller ekstra dosis af komplementhæmmer [11].

5.3 Kriterier for skift mellem lægemidler

Generelt er bivirkningsprofilerne for alle lægemidlerne milde. Hvis en patient oplever uacceptable bivirkninger, men har effekt af behandlingen, kan skift til et andet lægemiddel overvejes. Ligeledes kan skift til et andet lægemiddel overvejes ved manglende effekt af behandlingen. 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 skifte overstiger ulemperne.

Resultaterne fra skiftestudierne omtalt i afsnit 4.3 tyder på, at patienter med PNH sikkert og effektivt kan skiftes fra eculizumab til hhv. ravulizumab, crovalimab eller pegcetacoplan, mens øvrige skift mellem lægemidlerne ikke er undersøgt. Dog tyder nye data 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 muligheden for at udvikle *transient immune complex reactions*.

I tilfælde af ændrede lægemiddelpriiser og nyt rekommanderet førstevalg anbefaler Medicinrådet at skifte så mange patienter som muligt efter hver udbudsrunde til det billigste lægemiddel i kategorien ”anvend”, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig er forbundet med væsentlige besparelser. Et skift kan indebære ekstra sygehusbesøg til oplæring af patienten i administration af et nyt lægemiddel og evt. nye rutiner i forbindelse med dosering samt kontrol/blodprøver. Ved skift alene på baggrund af lægemiddelpriis bør besparelsen ved lægemiddeludgifterne derfor 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.

5.4 Kriterier for seponering

Medicinrådet er ikke bekendt med resultater fra seponeringsforsøg, og fra klinisk praksis er der kun begrænset erfaring med seponering. Behandling med komplementhæmmere forventes at være livslang, og i tilfælde af manglende effekt eller toksicitet bør et skift til en anden komplementhæmmer overvejes.

5.5 Kriterier for dosisjustering

Dosiseskalerings af eculizumab er muligt, hvis patienten ikke responderer tilstrækkeligt på behandlingen. I dansk klinisk praksis forventes det, at man sjældent vil dosisskalere med eculizumab, da omkostningerne ved eculizumab derved bliver højere og medfører flere administrationer for patienterne. I stedet vil man sandsynligvis overveje at skifte behandling. Erfaringerne med pegcetacoplan er begrænsede, men i et opfølgingsstudie [32] opereres med en øget dosis på 1080 mg pegcetacoplan tre gange ugentligt frem for to gange ugentligt. Denne praksis, som er i overensstemmelse med produktresuméet for pegcetacoplan [16], finder ifølge fagudvalget også anvendelse i Danmark og kan have betydning for omkostningerne ved anvendelse af lægemidlet.



6. Referencer

1. Hill A, Dezern AE, Kinoshita T, Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3.
2. Parker CJ. Update on the diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology*. 2016;2016(1):208–16.
3. Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al. The Complement Inhibitor Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(12):1233–43.
4. Dansk Hæmatologisk Selskab. Dansk guidelines for behandling af patienter med paroxystisk nokturn hæmoglobinuria [internet]. 2013 [citeret 6. maj 2024]. Tilgængelig fra:
<https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fhematology.dk%2Findex.php%2Fvejledninger%2Fkliniske%2F2012-11-06-06-19-26%2F60-pnh%2Ffile&wdOrigin=BROWSELINK>
5. Fattizzo B, Ireland R, Dunlop A, Yallop D, Kassam S, Large J, et al. Clinical and prognostic significance of small paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in myelodysplastic syndrome and aplastic anemia. *Leukemia*. 2021;35(11):3223–31.
6. Szlendak U, Budziszewska B, Spychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of pathophysiology, diagnosis, and treatment. Bd. 132, *Polish Archives of Internal Medicine*. Medycyna Praktyczna Cholerzyn; 2022.
7. Mitchell R, Salkeld E, Chisolm S, Clark M, Shammo J. Path to diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: the results of an exploratory study conducted by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders utilizing an internet-based survey. *SM Clin Med Oncol* [internet]. 2017;1(1):1001. Tilgængelig fra:
<https://www.researchgate.net/publication/331412219>
8. Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, Chin-Yee I, Grewal K, Grossman J, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry. Bd. 102, *European Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. s. 36–52.
9. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie J V. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253–8.
10. 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.
11. 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.

12. Korkama E-S, Overgaard U, Tjønnfjord E, Vikman M, Ahmadi A. The incidence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cell clones in the Nordic countries. HemaSphere 2. 2018;109–10.
13. Panse J. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Where we stand. Am J Hematol. 2023;(December 2022):1–13.
14. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Eculizumab. 2021;116–30.
15. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Ravulizumab. 2021;116–30.
16. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Pegcetacoplan. 2022;1–40.
17. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Crovalimab. 2024.
18. Lee J, Lee H, Kim S, Suh HS. Efficacy of complement inhibitors for patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic review and meta-analysis. Bd. 14, Therapeutic Advances in Hematology. SAGE Publications Ltd; 2023.
19. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. pegcetacoplan til behandling af paroksyttisk natlig haemoglobinuri til patienter med hæmolytisk anæmi (1. linjebehandling). 2024.
20. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. crovalimab til behandling af paroksyttisk natlig haemoglobinuri (PNH). 2025.
21. 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.
22. 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.
23. Wong R, Fishman J, Wilson K, Yeh M, Al-Adhami M, Zion A, et al. Comparative Effectiveness of Pegcetacoplan Versus Ravulizumab and Eculizumab in Complement Inhibitor-Naïve Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: A Matching-Adjusted Indirect Comparison. Adv Ther. 2023;40(4):1571–89.
24. Röth A, He G, Tong H, Lin Z, Wang X, Chai-Adisaksopha C, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 2 trial: Crovalimab versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria naive to complement inhibition. Am J Hematol. 2024;99(9):1768–77.
25. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. Bd. 16, J Clin Oncol. 1998.



26. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, Langemeijer S, Wells R, Gonzalez-Fernandez FA, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: The 302 study. *Blood*. 2019;133(6):540–9.
27. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):1028–37.
28. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pegcetacoplan til behandling af paroksyskisk natlig haemoglobinuri. 2023.
29. Scheinberg P, Clé DV, Kim JS, Nur E, Yenerel MN, Barcellini W, et al. Phase 3 randomized COMMODORE 1 trial: Crovalimab versus eculizumab in complement inhibitor-experienced patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. 2024;99(9):1757–67.
30. Risitano AM, Frieri C, Marano L, Urciuoli E, Sanseverino A, Nannelli C, et al. Massive hemolysis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria after switching from proximal complement inhibitor to anti-C5 therapy: A lesson not to be forgotten. *American Journal of Hematology*. John Wiley and Sons Inc; 2024.
31. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.3. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., red. 2022.
32. Griffin M, Kelly RJ, Panse J, De Castro C, Szer J, Horneff R, et al. Management of acute breakthrough hemolysis with intensive pegcetacoplan dosing in patients with PNH. *Blood Adv*. 2024;8(7):1776–86.



7. Sammensætning af fagudvalg

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

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi	
Forperson	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Hæmatologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
<i>Deltager ikke</i>	Region Nordjylland
Dennis Lund Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Mikkel Helleberg Dorff (næstforperson) <i>Ledende overlæge</i>	Region Sjælland
Sarah Birgitte Carlsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Nina Toft* <i>Læge</i>	Inviteret af forpersonen
Marianne Hoffmann* <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
Anders Vidstrup <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Ann Kjersgaard Meldal <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Eva Birgitte Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden

*Har ikke deltaget i arbejdet med behandlingsvejledningen.



8. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.2	21. maj 2025	Præcisering af vaccination forud for opstart af behandling, s. 31
1.1	21. marts 2025	Tilføjelse vedr. eculizumab i Tabel 2-1: startende fra uge 5
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgning efter primærartikler for eculizumab, ravulizumab og pegcetacoplan

Embase, søgning den 13. september 2024

Nr.	Søgetermer	Resultater
1	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti OR 'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria':ti OR pnh:ti OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/mj	4892
2	'ravulizumab':ti,ab OR ultomiris:ti,ab OR 'ravulizumab'/mj	594
3	'eculizumab':ti,ab OR soliris:ti,ab OR 'eculizumab'/mj	5975
4	pegcetacoplan:ti,ab OR asperveli:ti,ab OR 'pegcetacoplan'/mj	347
5	#1 AND #2	314
6	#1 AND #3	1337
7	#1 AND #4	190
8	#5 OR #6 OR #7	1390
9	'randomized controlled trial'/exp	842881
10	'controlled clinical trial'/de	443769
11	random*:ti,ab,tt	2107894
12	'randomization'/de	99645
13	'intermethod comparison'/de	309914
14	placebo:ti,ab,tt	382525
15	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	655646
16	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	2980928
17	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	117767
18	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	287791
19	'double blind procedure'/de	223118
20	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34115
21	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	130214
22	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	485566
23	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	520681
24	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	490501
25	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	293408
26	'human experiment'/de	671189
27	trial:ti,tt	440276



28	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	6758116
29	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3445
30	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	405347
31	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	295803
32	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	19707
33	'random field*':ti,ab,tt	3065
34	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1678
35	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1213874
36	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	54274
37	'update review':ab	147
38	(databases NEAR/5 searched):ab	75499
39	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1269563
40	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2671285
41	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	4592621
42	#28 NOT #41	5974701
43	#8 AND #42	447
44	'study 301':ti,ab,kw OR 'study301':ti,ab,kw OR nct02946463:ti,ab,kw OR 'nct 02946463':ti,ab,kw	267
45	'prince':ti,ab,kw OR nct04085601:ti,ab,kw OR 'nct 04085601':ti,ab,kw	6171
46	ravulizumab:ti,ab OR ultomiris:ti,ab OR eculizumab:ti,ab OR soliris:ti,ab OR pegcetacoplan:ti,ab OR asperveli:ti,ab	6139
47	(#44 OR #45) AND #46	93
48	((('long term' NEAR/3 (safety OR effic*)):ti,ab) OR (('follow up' NEAR/3 study):ti,ab) OR 'open label extension':ti,ab OR 'post hoc analysis':ti,ab	186786
49	#8 AND #48	111
50	#43 OR #47 OR #49	491
51	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5224842
52	#50 AND #51 AND [2022-2024]/py	86
53	#50 NOT #51	116



PubMed, søgning den 13. september 2024

Nr.	Søgetermer	Resultater
1	"paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[Title] OR "paroxysmal nocturnal haemoglobinuria"[Title] OR PNH[Title]	2,698
2	"eculizumab"[Title/Abstract] OR "soliris"[Title/Abstract] OR "ravulizumab"[Title/Abstract] OR "ultomiris"[Title/Abstract] OR "pegcetacoplan"[Title/Abstract] OR "aspaveli"[Title/Abstract]	2,866
3	#1 AND #2	519
4	random*[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]	4,217,350
5	review[ti] OR case report[ti]	1,053,871
6	#4 NOT #5	4,048,577
7	#3 AND #6	87
8	"study 301"[tiab] OR "study301"[tiab] OR nct02946463[tiab] OR "nct 02946463"[tiab]	118
9	"prince"[Title/Abstract] OR "nct04085601"[Title/Abstract] OR "nct 04085601"[Title/Abstract]	4,117
10	ravulizumab[Title/Abstract] OR ultomiris[Title/Abstract] OR eculizumab[Title/Abstract] OR soliris[Title/Abstract] OR pegcetacoplan[Title/Abstract] OR aspaveli[Title/Abstract]	2,866
11	(#8 OR #9) AND #10	19
12	"long-term efficacy"[Title/Abstract:~3] OR "long-term safety"[Title/Abstract:~3] OR "follow-up study"[Title/Abstract:~3] OR "open label extension"[Title/Abstract:~0] OR "post-hoc analysis"[Title/Abstract:~0]	132,047
13	#3 AND #12	33
14	(#7 OR #11 OR #13) NOT medline[sb]	18

CENTRAL (Wiley platform), søgning den 17. september 2024

No.	Query	Resultater
1	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:ti or "paroxysmal nocturnal haemoglobinuria":ti or pnh:ti	307
2	(eculizumab or soliris):ti,ab	516
3	(ravulizumab or ultomiris):ti,ab	211
4	(pegcetacoplan or aspaveli):ti,ab	161
5	#2 or #3 or #4	660
6	#1 AND #5	257
7	clinicaltrials gov:so	267116
8	NCT*:au	264403
9	trialsearch:so	262660
10	review:ti,pt	5265
11	#7 or #8 or #9 or #10	535129
12	#6 not #11	216
13	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	247486



14	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49539
15	annual meeting:ab	14157
16	#13 or #14 or #15	295343
17	#12 not #16 in Trials	65
18	#12 and #16 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	43

EHA 2023, <https://library.ehaweb.org/>, 17. september 2024: 15 hits

EHA 2024, <https://library.ehaweb.org/>, 17. september 2024: 16 hits

Søgning efter primærartikler for crovalimab, den 8. november 2024

Embase

Nr.	Søgetermer	Resultater
1	'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria':ti OR 'paroxysmal nocturnal haemoglobinuria':ti OR pnh:ti OR 'paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/mj	4916
2	crovalimab:ti,ab OR piasky:ti,ab OR 'crovalimab'/mj	81
3	#1 AND #2	50
4	'randomized controlled trial'/exp	850846
5	'controlled clinical trial'/de	444144
6	random*:ti,ab,tt	2126464
7	'randomization'/de	99941
8	'intermethod comparison'/de	310811
9	placebo:ti,ab,tt	384682
10	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	659045
11	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	3008314
12	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	119072
13	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	289497
14	'double blind procedure'/de	224868
15	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	34415
16	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	131016
17	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	489214
18	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	524997
19	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	494998
20	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	294544
21	'human experiment'/de	675125
22	trial:ti,tt	444838



23	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	6810129
24	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3490
25	'cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	412430
26	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	301299
27	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	19823
28	'random field*':ti,ab,tt	3090
29	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1695
30	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1228377
31	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	54990
32	'update review':ab	148
33	(databases NEAR/5 searched):ab	76731
34	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1275131
35	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2684251
36	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	4631821
37	#23 NOT #36	6017988
38	#3 AND #37	35
39	(commodore:ti,ab,kw OR nct04432584:ti,ab,kw OR 'nct 04432584':ti,ab,kw OR nct04434092:ti,ab,kw OR 'nct 04434092':ti,ab,kw) AND #2	25
40	#38 OR #39	38
41	'conference abstract'/de OR 'conference abstract':it	5258210
42	#40 AND #41	33
43	#40 NOT #41	5
44	#40 AND #41 AND [2022-2024]/py	13

PubMed

Nr.	Søgetermer	Resultater
1	"paroxysmal nocturnal hemoglobinuria"[Title] OR "paroxysmal nocturnal haemoglobinuria"[Title] OR PNH[Title]	272



2	"crovalimab"[Title/Abstract] OR "piasky"[Title/Abstract]	24
3	#1 AND #2	16
4	random*[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]	4,263,745
5	review[ti] OR case report[ti]	1,070,401
6	#4 NOT #5	4,091,476
7	(#3 AND #6) NOT medline[sb]	0

CENTRAL (Wiley platform)

Nr.	Søgetermer	Resultater
1	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria:ti or "paroxysmal nocturnal haemoglobinuria":ti or pnh:ti	314
2	(crovalimab or piasky):ti,ab	49
3	#1 AND #2	27
4	clinicaltrials gov:so	271412
5	NCT*:au	268699
6	trialssearch:so	268271
7	review:ti,pt	5297
8	#4 or #5 or #6 or #7	545065
9	#3 not #8	17
10	("conference abstract" or "conference proceeding"):pt	249832
11	(abstract or conference or congress or meeting or proceeding* or symposium):so,ti	49688
12	annual meeting:ab	14189
13	#10 or #11 or #12	297831
14	#9 not #13 in Trials	2
15	#9 and #13 with Publication Year from 2022 to 2024, in Trials	9

Søgning efter abstracts for crovalimab

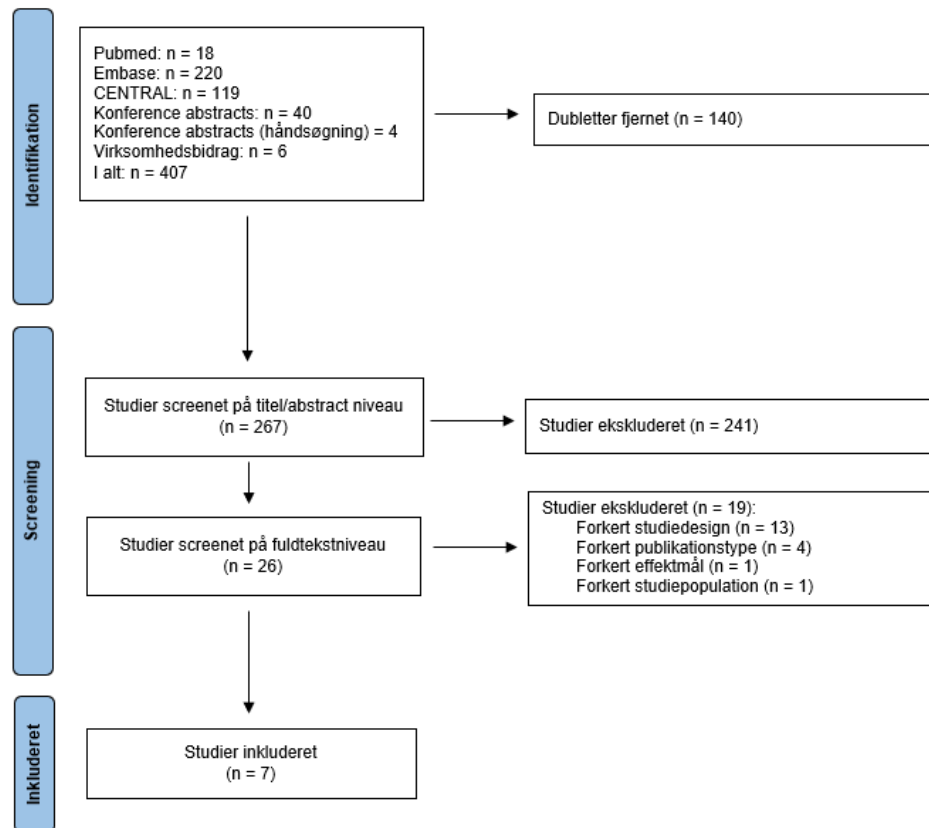
EHA 2023+2024, <https://library.ehaweb.org/>, 10. november 2024: 9 hits

ASH 2024, håndsøgning på [66th ASH Annual Meeting](#), 4 hits



Bilag 2: Prismadiagram

Søgning september – november 2024



Fra: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (<http://www.prisma-statement.org/>)



Bilag 3: Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Tabel 9-1. Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for inkluderede studier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
Study 301 NCT02946463 Lee, 2019 [21]	Ravulizumab N: 125 Gennemsnitlig alder v. første infusion, år: 44,8 (SD: 15,2) Andel mænd: 52,0 % Andel asiater: 57,6 %	Eculizumab N: 121 Gennemsnitlig alder v. første infusion, år: 46,2 (SD: 16,2) Andel mænd: 57,0 % Andel asiater: 47,1 %	RCT Opel-label Fase 3 Multicenter	Patienter blev inkluderet, hvis de var ≥ 18 år, havde en PNH-diagnose bekræftet ved højfølsom flowcytometri, en kropsvægt ≥ 40 kg og hvis der kunne påvises sygdomsaktivitet på screeningstidspunktet, herunder et LDH-niveau $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ og forekomst af ≥ 1 PNH-relaterede tegn eller symptomer i den seneste 3 måneder. Patienter i igangværende eller tidligere behandling med en komplementhæmmer blev ekskluderet	Transfusionsuafhængighed ¹ LDH-normalisering ¹ Ændring i LDH ² Ændring i FACIT-Fatigue ² Gennembrudshæmolyse ² Hæmoglobinstabilisering ² Ændring i frit C5 ²	26 uger



PRINCE NCT04085601 Wong, 2023 [22]	Pegcetacoplan N: 35 Gennemsnitlig alder, år: 42,2 (22-67) Andel mænd: 54,3 % Andel asiater: 65,7 %	Standardbehandling³ N: 18 Gennemsnitlig alder, år: 49,1 (20-74) Andel mænd: 55,6 % Andel asiater: 88,9 %	RCT Opel-label Fase 3 Multicenter	Patienter blev inkluderet, hvis de var ≥ 18 år, havde en PNH-diagnose bekræftet ved højfølsom flowcytometri, hæmoglobinniveau < 13,6 g/dL for mænd og < 12,0 g/dL for kvinder og LDH-niveau ≥1,5 x ULN. Patienter behandlet med eculizumab eller ravulizumab inden for 3 måneder efter screening blev ekskluderet	Hæmoglobinstabilisering ¹ Ændring i LDH ¹ Hæmoglobinrespons ² Ændring i reticulocytal ² Ændring i hæmoglobin-niveau ² Andel der fik blodtransfusion/ havde et fald i hæmoglobin > 2 g/dL ² Transfusionsuafhængighed ² Antal blodtransusoiner ² Ændring i FACIT-Fatigue ² Ændring i EORTC QLQ-C30 (<i>global health status</i>) ² Normalisering af absolut reticulocytal ² Andel med klinisk relevant ændring i FACIT-Fatigue ² Hæmoglobinnormalisering ² LDH-normalisering ²	26 uger
---	---	--	--	---	---	---------



MAIC-analyse Wong, 2023; Medicinrådet 2024 [19,23]	Pegcetacoplan Efter vægtning ift. eculizumab: N: 22 Gennemsnitlig alder v. første infusion, år: 46,2 (SD: 13,6) Andel mænd: 57,0 % Andel asiater: 47,1 Efter vægtning ift. ravulizumab: N: 24 Gennemsnitlig alder v. første infusion, år: 44,8 (SD: 13,4) Andel mænd: 52,0 % Andel asiater: 57,6 %	Eculizumab , efter vægtning: N: 121 Gennemsnitlig alder v. første infusion, år: 46,2 (SD: 16,2) Andel mænd: 57,0 % Andel asiater: 47,1 Ravulizumab , efter vægtning: N: 125 Gennemsnitlig alder v. første infusion, år: 44,8 (SD: 15,2) Andel mænd: 52,0 % Andel asiater: 57,6	Indirekte sammenligning af data fra to RCT (hhv. Study 301 og PRINCE)	Patienter inkluderet i MAIC-analysen var ≥ 18 år, havde ikke tidligere modtaget komplement- hæmmerbehandling, havde et absolut neutrofiltal $> 500/\text{mm}^3$ og et tilstrækkeligt antal blodplader ($> 50.000/\text{mm}^3$ i PRINCE-studiet og $> 30.000/\text{mm}^3$ i Study 301) ved screening og havde ikke modtaget knoglemarvs-transplantation. PRINCE-undersøgelsen ekskluderede patienter, der havde fået behandling med en hvilken som helst komplementhæmmer inden for 3 måneder før screening. Study 301 ekskluderede patienter med nuværende eller tidligere komplementhæmmerbehandling	Ændring i LDH-niveau LDH-normalisering Tid til første LDH-normalisering Hæmoglobinstabilisering Transfusionsuafhængighed Antal blodtransfusioner Gennembrudshæmolyse Andel med MAVÉ Ændring i FACIT-Fatigue Ændring i EORTC QLQ-C30 (fysisk funktion, fatigue og <i>global health score</i>)	26 uger
--	--	---	--	--	--	---------



COMMODORE 2 NCT04434092 Röth, 2024 [24]	Crovalimab N: 135 Median alder, år: 36 (18-76) Andel mænd; 57,0 % Andel asiater: 63,7 %	Eculizumab N: 69 Median alder, år: 38 (17-78) Andel mænd; 50,7 % Andel asiater: 73,9 %	RCT Opel-label Fase 3 Multicenter	Patienter blev inkluderet i den randomiserede del, hvis de var ≥ 18 år, havde en kropsvægt ≥ 40 kg og hvis der kunne påvises sygdomsaktivitet på screeningstidspunktet, herunder et LDH-niveau $\geq 2 \times \text{ULN}$ og forekomst af ≥ 1 PNH-relaterede tegn eller symptomer i den seneste 3 måneder. Patienter i igangværende eller tidligere behandling med en komplementhæmmer blev ekskluderet	Hæmolysekontrol ¹ Transfusionsuafhængighed ¹ Gennembrudshæmolyse ² Hæmoglobinnormalisering ² Ændring i FACIT-Fatigue ²	24 uger
LDH: laktat dehydrogenase; MAIC: <i>matching-adjusted indirect comparison</i> ; MAVE: <i>major adverse vascular events</i> ; SD: <i>standard deviation</i> (standardafvigelse); ULN: <i>upper limit of normal</i> (den øvre grænse af normalen) ¹ Primære effektmål ² Sekundære effektmål ³ Blodtransfusioner, kortikosterioder, B12 vitamintilskud, folinsyretilskud og jernbehandling						



Bilag 4. Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for skiftestudier

Tabel 9-2. Oversigt over studie- og baselinekarakteristika for skiftestudier

Studie	Intervention	Komparator	Studiedesign	Studiepopulation	Effektmål	Primære behandlingsperiode
Study 302 NCT03056040 Kulasekararaj, 2019 [26]	Ravulizumab N: 97	Eculizumab N: 98	RCT Opel-label Fase 3 Multicenter	Voksne patienter (≥ 18 år) med en kropsvægt > 40 kg med en dokumenteret PNH-diagnose bekræftet ved højfølsom flowcytometri og som var klinisk stabile på eculizumab-behandling blev inkluderet. Patienterne skulle have modtaget eculizumab-behandling ≥ 6 måneder før studiestart, have et LDH-niveau $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ (246 U/L) ved screening, og være vaccineret mod <i>Neisseria meningitidis</i> < 3 år siden. Patienter med en LDH-værdi $> 2 \times \text{ULN}$ 6 måneder før dag 1, MAVE inden for 6 måneder før dag 1, trombocytaltal $30 \times 10^9/\text{L}$, neutrofilantal $< 0,5 \times 10^9/\text{L}$, tidligere knoglemarvstransplantation eller <i>Neisseria meningitidis</i>-infektion blev ekskluderet	Ændring i LDH-niveau¹ Andel med gennembrudshæmolyse² Ændring i FACIT-Fatigue² Transfusionsuafhængighed² Hæmoglobinstabilisering²	26 uger



PEGASUS NCT03500549 Hillmen, 2021 [27]	Pegcetacoplan N: 41	Eculizumab N: 39	RCT Opel-label Fase 3 Multicenter	Voksne patienter (≥18 år) diagnosticeret med PNH ved højfølsom flowcytometri med et hæmoglobinniveau < 10,5 g/dl og som havde modtaget eculizumab-behandling i mindst 3 måneder før screeningen blev inkluderet. Patienter med tidligere knoglemarvs-transplantation blev ekskluderet.	Ændring i hæmoglobinniveau ¹ Transfusionsuafhængighed ² Ændring i reticulocytaltal ² Ændring i LDH-niveau ² Ændring i FACIT-Fatigue ²	16 uger
COMMODORE 1³ NCT04432584 Scheinberg, 2024 [29]	Crovalimab N: 42	Eculizumab N: 42	RCT Opel-label Fase 3 Multicenter	Voksne patienter (≥18 år) med en kropsvægt ≥40 kg diagnosticeret med PNH ved højfølsom flowcytometri, der var behandlet med eculizumab ≥24 uger før den første administration af crovalimab, havde et LDH-niveau ≤ 1,5 ULN ved screening, trombocyt-tal > 30.000/mm ³ og neutrofil-tal > 500/mm ³ blev inkluderet. Patienter med MAVE < 6 måneder før undersøgelsens start, <i>Neisseria meningitidis</i> -infektion < 6 måneder før screening og op til den første administration af studiemedicin blev ekskluderet.	Sikkerhed ¹ Eksplorative effektmål: Hæmolysekontrol Transfusionsuafhængighed Gennembrudshæmolyse Hæmoglobinstabilisering Ændring i FACIT-Fatigue Patientpræferencer	24 uger

LDH: laktat dehydrogenase; MAVE: *major adverse vascular events*; ULN: *upper limit of normal* (den øvre grænse af normalen)

¹Primære effektmål

²Sekundære effektmål

³For de eksplorative effektmål var der oplysninger for hhv. 39 og 37 patienter



Bilag 5: Oversigt over rapporterede uønskede hændelser

Tabel 9-3. Oversigt over rapporterede uønskede hændelser

Studie	Study 301 [21]		PRINCE [22]		COMMODORE 2 [24]	
Behandling	Ravulizumab (N = 125)	Ecilizumab (N = 125)	Pegcetacoplan (N = 46)*	Standardbehandling (N = 18)	Crovalimab (N = 135)	Ecilizumab (N = 69)
Uønskede hændelser i alt, n (%)	110 (88,0)	105 (86,8)	33 (71,7)	12 (66,7)	105 (77,8)	55 (79,7)
Uønskede hændelser relateret til behandling, n (%)	i.o.	i.o.	13 (28,3)	i.o.	45 (33,3)	24 (34,8)
Grad 3-5 uønskede hændelser, n (%)	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.	24 (17,8)	17 (24,6)
SAE i alt, n (%)	11 (8,8)	9 (7,4)	4 (8,7)	3 (16,7)	14 (10,4)	9 (13,0)
Dødsfald i alt, n (%)**	0	0	1 (2,2)	1 (5,6)	2 (1,5)	1 (1,4)
MAVE i alt, n (%)***	2 (1,6)	1 (0,8)	0	i.o.	1 (0,7)	1 (1,4)
Seponering pga. uønsket hændelse, n (%)	0	1 (0,8)	0	0	1 (0,7)	1 (1,4)
Hovedpine, n (%)****	45 (36,0)	40 (33,1)	3 (6,5)	i.o.	18 (13,3)	6 (8,7)
Infektion i øvre luftveje, n (%)*****	13 (10,4)	7 (5,8)	1 (2,2)	2 (11,1)	11 (8,1)	9 (13,0)
Alvorlige infektioner, n (%)	2 (1,6)	4 (3,3)	0	0	4 (3,0)	5 (7,2)
Ledsmerter, n (%)	8 (6,4)	8 (6,6)	3 (6,5)	0	i.o.	i.o.



Svimmelhed, n (%)	9 (7,2)	7 (5,8)	5 (10,9)	0	i.o.	i.o.
Feber, n (%)	6 (4,8)	13 (10,7)	4 (8,7)	0	12 (8,9)	7 (10,1)
Hypokaliæmi, n (%)	6 (4,8)	6 (5,0)	6 (13,0)	2 (11,1)	15 (11,0)	9 (13,0)
Hypokalcæmi, n (%)	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.	8 (5,9)	7 (10,1)
Infusionsrelateret reaktion, n (%)	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.	21 (15,6)	9 (13,0)
Injektionsrelateret reaktion, n (%)	i.o.	i.o.	14 (30,4)	i.o.	7 (5,2)	0
Reduceret neutrofiltal, n (%)	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.	17 (12,6)	7 (10,1)
Reduceret antal hvide blodlegemer, n (%)	i.o.	i.o.	i.o.	i.o.	16 (11,9)	7 (10,1)

i.o.: ikke oplyst; MAVE: *Major Adverse Vascular Events*; SAE: *Severe adverse events* (alvorlige uønskede hændelser)

*Omfatter de oprindelige 35 patienter randomiseret til pegcetacoplan og yderligere 11 patienter, der krydsede over fra eculizumab til pegcetacoplan

**Ingen af de rapporterede dødsfald blev vurderet at være relateret til behandlingen

***Oplysning for pegcetacoplan stammer fra MAIC-analysen af Wong et al., 2023 [23]

****COMMODORE: Hovedpine rapporteres som et symptom på infusionsrelateret reaktion

*****PRINCE: Oplysninger stammer fra clinicaltrials.gov



Bilag 6: Risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2.0](#).

Vurdering af risiko for bias: Study 301, Lee et al., 2019 [21]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Fra artiklen: <i>Patients were stratified into 6 groups based on transfusion history (0, 1-14, or > 14 units of packed red blood cells in the 1 year before the first dose of study drug) and LDH screening level (1,5 to < 3 times the upper limit of normal [ULN] or $\geq 3 \times$ ULN). Patients within each of the 6 groups were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive ravulizumab or eculizumab</i> Fordelingen af baselinekarakteristika var sammenlignelig mellem lægemidlerne: <i>There were no noteworthy differences between treatment groups in demographics or baseline clinical characteristics</i>
Effekt af tildeling til intervention	Lav	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter 100 % af patienterne i ravulizumab-armen og 98,3 % af patienterne i eculizumab-armen gennemførte den første behandlingsperiode på 26 uger.
Manglende data for effektmål	Lav	Der var data for alle effektmål Fra artiklen: <i>Efficacy analyses were performed on the full analysis set, which included all patients who received ≥ 1 dose of ravulizumab or eculizumab and had ≥ 1 efficacy assessment after the first infusion. Safety analyses were performed on the safety set, defined as all patients who received ≥ 1 dose of study drug</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For effektmålene transfusionsuafhængighed, hæmoglobinstabilisering og LDH-normalisering, som er objektive mål, er det usandsynligt, at det ublindede design har medført bias. Sikkerhed blev monitoreret af en sikkerhedskomiteé og en uafhængig datamonitoreringskomiteé: <i>A safety review committee performed safety monitoring, and an independent data monitoring committee was in place to monitor meningococcal infections.</i> For effektmålet træthed og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i studieprotokollen og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Lav	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er lav

Vurdering af risiko for bias: PRINCE, Wong et al., 2023 [22]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Fra artiklen: <i>Centralized Interactive Response Technology randomly assigned patients using a 2:1 ratio of pegcetacoplan treatment to control (supportive care only). Randomization was stratified based on the number of packed RBC (PRBC) transfusions (< 4 or ≥ 4) received within the 12 months before screening.</i> Fordelingen af baselinekarakteristika var med nogle undtagelser sammenlignelig mellem lægemidlerne: <i>The mean baseline characteristics were similar between the groups, except the pegcetacoplan group was ~7 years younger, had a slightly lower percentage of patients with a history of aplastic anemia, and had a lower percentage of patients receiving ≥ 4 transfusions within 12 months before the study; the control group had a higher percentage of Asian patients</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindt for studiepersonale og patienter Fra artiklen: <i>Over a median of 10.2 weeks (range, 5.3-21.0 weeks), 11 control patients escaped to pegcetacoplan treatment after a qualifying event; none of the qualifying events were PNH-related thrombosis. All escape patients completed the study on pegcetacoplan treatment until week 26. Three patients did not complete the trial. One pegcetacoplan-treated patient was lost to follow-up, and 2 patients died (1 in each group).</i>



Bias	Risiko for bias	Uddybning
Manglende data for effektmål	Lav	Der var data for alle effektmål Fra artiklen: <i>Coprimary and secondary efficacy end points were evaluated with the intent-to-treat analysis set; all patients were analyzed based on their original treatment group, and patients who escaped to pegcetacoplan treatment were set as missing in the control group. Patients who escaped from the control group were considered nonresponders. Pegcetacoplan safety was evaluated using the safety analysis set, with patients categorized into 2 groups: (1) overall pegcetacoplan, which included all patients who received ≥ 1 dose of pegcetacoplan after being randomly assigned to the pegcetacoplan group and those who escaped the control group while receiving pegcetacoplan and (2) patients in the control group who received supportive care only throughout the study or before escape</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For effektmålene transfusionsuafhængighed, hæmoglobinstabilisering og LDH-normalisering, som er objektive mål, er det usandsynligt, at det ublindede design har medført bias. For effektmålet træthed samt sikkerhed og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i studieprotokollen og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat



Vurdering af risiko for bias: COMMODORE 2, Röth et al., 2024 [24]

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Forbehold	Fra artiklen: <i>In the randomized arms, patients were randomized 2:1 to receive crovalimab or eculizumab. Stratification factors were most recent locally measured LDH value (≥ 2 to $\leq 4 \times \text{ULN}$ vs. $> 4 \times \text{ULN}$) and transfusion history in the prior 6 months (0, > 0 to ≤ 6, and > 6 total packed red blood cell units administered).</i> Fordelingen af baselinekarakteristika var med undtagelse af etnicitet sammenlignelig mellem lægemidlerne: <i>Baseline characteristics were generally well balanced between arms. There was a higher percentage of Asian patients in the eculizumab arm (73.9%) versus the crovalimab arm (63.7%).</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studiet var open-label, og behandlingen var ublindet for studiepersonale og patienter Fra artiklen: <i>In the randomized crovalimab arm, 95.6% of patients completed 24 weeks of treatment and entered the extension period. In the eculizumab arm, 98.6% of patients completed 24 weeks of treatment and switched to crovalimab in the extension period</i>
Manglende data for effektmål	Lav	Der var data for alle effektmål frasat livskvalitet Fra artiklen: <i>The primary analysis population used for analysis of all primary and secondary efficacy endpoints included all randomized patients who received ≥ 1 dose of crovalimab or eculizumab and had ≥ 1 central LDH level assessment after the first IV infusion. The safety evaluable population included all randomized patients who received ≥ 1 dose of study drug.</i>
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Forbehold	Da det er et open-label studie, er tildeling af interventionen kendt for studiepersonale og patienter. For effektmålene transfusionsuafhængighed, hæmoglobinstabilisering og LDH-normalisering, som er objektive mål, er det usandsynligt, at det ublindede design har medført bias. For effektmålet træthed samt sikkerhed og livskvalitet kan den manglende blinding påvirke både studiepersonalets og patientens vurdering
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Forud for studiet blev der lavet en plan for de udførte statistiske analyser. Den er tilgængelig i studieprotokollen og indeholder de nødvendige detaljer.
Overordnet risiko for bias	Forbehold	Det vurderes, at den samlede risiko for bias er moderat

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk