Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon
E. de Groot
warcg@zinl.nl

2025000492

Onze referentie
2025000492

Datum 18 maart 2025
Betreft GVS advies iptacopan (Fabhalta®) bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH)

Geachte mevrouw Agema,

Dit is een gecorrigeerde versie van de reeds verzonden brief van 25 februari 2025. In de alinea; ''Budgetimpactanalyse'' is het aantal patiënten aangepast van 6 naar 9. Deze wijziging is ook doorgevoerd in het bijgevoegde FT-rapport en de Budgetimpactanalyse.

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van iptacopan (Fabhalta®) voor patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven, in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 4 november 2024 (CIBG-24-07512).

PNH is een niet-erfelijke, zeldzame beenmergziekte. Er zijn in Nederland 125 patiënten met deze ziekte bekend. Patiënten met PNH hebben last van ernstige bloedarmoede. Deze bloedarmoede komt door de versterkte afbraak van rode bloedcellen, infecties die zorgen voor de afbraak van witte bloedcellen en trombose. Onbehandelde PNH-patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting.

<u>Geregistreerde indicatie</u>
Iptacopan (Fabhalta®) is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen PNH-patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die hemolytische anemie hebben.

<u>Claim registratiehouder</u>
Iptacopan heeft tenminste een gelijke waarde als pegcetacoplan en een meerwaarde ten opzichte van doorbehandeling met eculizumab of ravulizumab, bij PNH-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven. Voor de beoordeling is enkel de gelijke waarde claim relevant in verband met de vergelijkbare plaats met pegcetacoplan in de behandeling van PNH.

Er wordt vergoeding aangevraagd voor een deel van de geregistreerde indicatie, namelijk voor patiënten met PNH die na behandeling met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) anemisch blijven. De registratiehouder verzoekt daarom om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering met dezelfde

bijlage 2 voorwaarde als voor pegcetacoplan. Iptacopan is beschikbaar in capsules van 200 mg. De dagdosering is 400 mg.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
18 maart 2025

Onze referentie
2025000492

Advies
Zorginstituut Nederland adviseert u om iptacopan (Fabhalta®) voor patiënten met PNH na behandeling met een C5-remmer anemisch blijven, op te nemen op bijlage 1B van het GVS met onderstaande bijlage 2 voorwaarde.

Voorwaarde iptacopan
Uitsluitend voor een verzekerde met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch is met een hemoglobinewaarde <6,5 mmol/L*, of wanneer sprake is van een intolerantie voor een C5 remmer.*

Wij adviseren u om bovenstaande schuingedrukte aanpassing van de bijlage 2 voorwaarde ook te maken voor de bijlage 2 voorwaarde van pegcetacoplan.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid
Op basis van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat iptacopan *niet* onderling vervangbaar is met andere geneesmiddelen die in het GVS zijn opgenomen. Voor bovengenoemde indicatie is enkel het subcutaan toe te dienen pegcetacoplan opgenomen in het GVS. Op grond hiervan kan iptacopan niet op bijlage 1A worden geplaatst. Het Zorginstituut heeft hiertoe beoordeeld of iptacopan op bijlage 1B opgenomen kan worden.

Therapeutische waarde
Recent beoordeelde het Zorginstituut pegcetacoplan voor PNH[1]. Er werd toen geconcludeerd dat pegcetacoplan op basis van een gerandomiseerd studie ten opzichte van C5-remmers voldoet aan SWP en een meerwaarde heeft ten opzichte van ravulizumab en eculizumab. Voor iptacopan is een vergelijkbare studie uitgevoerd. Een direct vergelijkende studie van pegcetacoplan vs. iptacopan is niet voor handen daarom is een indirecte vergelijking gemaakt. Deze laat zien dat de gunstige effecten van iptacopan vergelijkbaar zijn met die van pegcetacoplan: iptacopan leidt in een vergelijkbare mate tot een klinisch relevante afname in transfusie-onafhankelijkheid, verandering in hemoglobine en verbetering van kwaliteit van leven.

De pegcetacoplan en iptacopan studies hebben verschillende inclusiecriteria, namelijk inclusie van patiënten die respectievelijk tenminste 3 en tenminste 6 maanden behandeld zijn met een C5 remmer. Aangezien pegcetacoplan en iptacopan beide C3 remmers zijn en er sprake is van vergelijkbare gunstige effecten en de beroepsgroep een vergelijkbare plaats in de tweede lijn ziet voor beide middelen adviseert het Zorginstituut een gelijke bijlage 2 voorwaarde voor beide middelen, namelijk na 3 maanden behandeling met een C5 remmer. Daarnaast adviseert het Zorginstituut op basis van informatie van de

[1] Pakketadvies geneesmiddel pegcetacoplan (Aspaveli®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) | Advies | Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
18 maart 2025

Onze referentie
2025000492

beroepsgroep ook patiënten die C5 remmers niet verdragen in aanmerking te laten komen voor iptacopan en pegcetacoplan.

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat iptacopan bij genoemde indicatie een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling/gebruikelijke behandeling met pegcetacoplan.

Budgetimpactanalyse
Het Zorginstituut schat in dat 9 patiënten per jaar met iptacopan voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het verzekerde pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op € 313.900. Het macrokostenbeslag van iptacopan bedraagt jaarlijks € 2.825.100 in eerste tot en met derde jaar na opname in het pakket. Rekening houdend met substitutie van pegcetacoplan, bedraagt de budgetimpact -€ 230.180 in het eerste jaar en -€ 40.100 in de jaren 2 en 3 na opname in het pakket (o.b.v. de lijstprijzen). Opname van iptacopan in het pakket mag niet leiden tot meerkosten in verband met de gelijke waarde ten opzichte van pegcetacoplan.

Kosteneffectiviteit:
Het Zorginstituut heeft in haar advies over pegcetacoplan van september 2022 een prijsreductie geadviseerd om tot een kosteneffectieve behandeling te komen. Op basis van deze prijsreductie en de hierboven genoemde conclusie van een gelijke waarde zou de prijs van iptacopan moeten worden bepaald, zodat ook iptacopan kosteneffectief kan worden ingezet.
Daarnaast heeft het Zorginstituut vernomen dat in de praktijk pegcetacoplan en C5 remmers gecombineerd worden. De kosteneffectiviteit hiervan is niet onderzocht. Het Zorginstituut adviseert gecombineerd gebruik van C3 en C5 remmers bij de voorliggende indicatie te monitoren om te bepalen of een kosteneffectiviteitsanalyse alsnog aan de orde zou moeten zijn.

Passende Zorg
Om de gepaste inzet van iptacopan te waarborgen zal het bestaande weesgeneesmiddelenarrangement of de huidige richtlijn voor de behandeling van PNH moeten worden uitgebreid met iptacopan. Daarnaast adviseert het Zorginstituut ook het gecombineerd gebruik van C5 en C3 remmers bij PNH te registreren.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (GVS-rapport, farmacotherapeutisch rapport en budgetimpactanalyse).

Hoogachtend,

M.J. Janssen
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland

GVS-rapport Iptacopan (Fabhalta®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | 20 februari 2025

Colofon

Zaaknummer	2024013446
Volgnummer	2024037466
Contactpersoon	Dhr. dr. E. De Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.B. de (Ingrid) Groot
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Team	Advies Pakket en Kwaliteit

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Iptacopan (Fabhalta®)	4
1.2	Voorstel registratiehouder opname GVS	4
2	**Beoordeling onderlinge vervangbaarheid**	**5**
2.1	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid	5
2.1.1	Gelijksoortig indicatiegebied	5
2.1.2	Gelijke toedieningsweg	5
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	5
2.1.4	Klinische relevante verschillen in eigenschappen	5
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
2.3	Conclusie plaatsing op lijst 1A	6
3	**Beoordeling plaatsing op lijst 1B**	**7**
3.1	Beoordeling therapeutische waarde	7
3.2	Conclusie plaatsing op lijst 1B	7
4	**Conclusie plaatsing in GVS**	**8**
5	**Voorstel voor een FK-advies**	**9**
6	**Literatuur**	**10**

1 Inleiding

In de brief van 4 november 2024 (CIBG-24-07512) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel Iptacopan (Fabhalta®).

1.1 Iptacopan (Fabhalta®)

Samenstelling[1]
Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.

Geregistreerde indicatie[1]
Iptacopan is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die hemolytische anemie hebben.

Dosering[1]
De aanbevolen dagdosis iptacopan is 400 mg, toegediend als twee capsules per dag. Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een ziekte die een chronische behandeling vereist. Stopzetting van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tenzij klinisch geïndiceerd.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er is een geneesmiddel in het GVS opgenomen voor de indicatie 'Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) bij volwassenen die hemolytische anemie hebben, als monotherapie'. Dit is pegcetacoplan.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksoortig indicatiegebied

Iptacopan is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen PNH-patiënten . Vergoeding wordt aangevraagd voor een iets smallere indicatie, namelijk voor patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) anemisch blijven[1].

Pegcetacoplan is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen PNH-patiënten die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn.

Conclusie: Er is sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Iptacopan wordt toegediend als capsule, die tweemaal per dag moet worden ingenomen[1].

Pegcetacoplan wordt tweemaal per week toegediend als subcutane infusie met behulp van een spuitpomp. De gebruikelijke infusieduur bedraagt ongeveer 30 minuten (bij gebruik van twee infusieplaatsen) of ongeveer 60 minuten (bij gebruik van één infusieplaats).

Conclusie: Er is geen sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Iptacopan is net als pegcetacoplan bestemd voor volwassen PNH-patiënten.

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen

De weging van het criterium klinisch relevante verschillen in eigenschappen berust met name op een beoordeling van de gunstige en ongunstige effecten van iptacopan ten opzichte van het reeds beschikbare pegcetacoplan. Verschillen in de toepasbaarheid en het gebruiksgemak worden wel in de weging meegenomen maar hebben alleen een doorslaggevende rol indien dit tot een klinisch relevante verandering in (on)gunstige effecten leidt.

Gunstige effecten

Het ideale onderzoeksdesign is een direct vergelijkende studie waarin iptacopan wordt vergeleken met pegcetacoplan bij PHN-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven. Een studie met dit design is niet gevonden. Pegcetacoplan voldoet pas sinds juli 2022 aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom is een direct vergelijkende studie niet voorhanden en is de beoordeling gebaseerd op een indirecte vergelijking. Dit wordt beschouwd als het best passende bewijs.

Er zijn twee fase III, gerandomiseerd, actief gecontroleerde, open-label studies bij deze indicatie gevonden waarin iptacopan of pegcetacoplan direct worden vergeleken met C5-remmers. In de APPY-studie[2] naar iptacopan werden volwassen patiënten geïncludeerd met PNH met hemoglobinewaarden van <10 g/dl (<6,5 mmol/L) ondanks behandeling met een stabiele dosis eculizumab of ravulizumab gedurende ten minste 6 maanden. In deze studie werd de werkzaamheid en veiligheid van iptacopan onderzocht na 24 weken behandelen. In de

PEGASUS-studie[3] werden volwassen patiënten geïncludeerd met PNH met hemoglobinewaarden van <10,5 g/dl (<6,5 mmol/L) ondanks behandeling met een stabiele dosis eculizumab gedurende ten minste 3 maanden. In deze studie werd de werkzaamheid en veiligheid van pegcetacoplan onderzocht na 16 weken behandelen. Van deze studies zijn de resultaten van de iptacopan-arm van de APPLY-studie en de pegcetacoplan-arm (PEGASUS-studie) indirect met elkaar vergeleken.

Iptacopan en pegcetacoplan leiden tot klinische relevante verbeteringen op de uitkomsten transfusie-onafhankelijkheid, verandering in hemoglobine en kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met C5-remmers. Het vertrouwen in deze pairwised vergelijkingen komt uit op redelijk (kwaliteit van leven) tot hoog (transfusie-onafhankelijkheid en mate van hemolyse) voor de gunstige uitkomsten. Dit is het startpunt bij het beoordeling van de kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking.

De indirecte vergelijking van iptacopan en pegcetacoplan laat zien dat de gunstige effecten van iptacopan vergelijkbaar zijn met die van pegcetacoplan: iptacopan leidt in een vergelijkbare mate als pegcetacoplan tot een klinisch relevante afname in transfusie-afhankelijkheid, verandering in hemoglobine en verbetering van kwaliteit van leven. Het vertrouwen in deze uitkomsten van deze indirecte vergelijking komt uit op laag voor transfusie-afhankelijkheid en verbetering in kwaliteit van leven en redelijk voor verandering in hemoglobine.

Ongunstige effecten
Iptacopan lijkt een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als pegectacoplan te hebben. De incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten van iptacopan is zeer laag. Dit beperkt de mogelijkheid om deze te kunnen vergelijken ten opzichte van pegcetacoplan, hoewel ook bij behandeling van pegcetacoplan de incidentie van deze ongunstige effecten en het aantal stakers laag is. Op basis van de gepubliceerde resultaten lijkt de frequentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten ongeveer vergelijkbaar, maar dit is nog zeer onzeker vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs.

De follow-upduur van 24 weken (APPLY-studie) was kort en om deze reden kan er nog geen uitspraak worden gedaan over de veiligheid op langere termijn bij behandeling met iptacopan in vergelijking met pegcetacoplan. Echter, bij de PEGASUS-studie was de follow-up korter met 16 weken. Ook bij de beoordeling van pegcetacoplan door het Zorginstituut werd de korte follow-up als een beperking gezien. Omdat pegcetacoplan in de klinische praktijk veelal voor een langer tijdsbestek toegediend zal worden, leverden de resultaten uit de PEGASUS-studie enkel indirect bewijs op. Ditzelfde geldt voor iptacopan. De APPLY-studie wordt nog gecontinueerd, waarbij patiënten nog gedurende 24 weken worden gevolgd.

Conclusie: Geconcludeerd kan worden dat er geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen zijn tussen iptacopan en pegcetacoplan.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Iptacopan (Fabhalta®) is vanwege een andere toedieningsweg niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS-cluster waarin pegcetacoplan is opgenomen.

2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A

Op grond van bovenstaande kan iptacopan (Fabhalta®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of iptacopan in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

In hoofdstuk 2 van dit GVS-rapport concluderen we dat iptacopan (net als pegcetacoplan) klinisch relevant effectiever is dan C5-remmer op de uitkomst 'transfusie-onafhankelijkheid, mate van hemolyse en kwaliteit van leven' en dat de effecten op deze uitkomstmaten voor iptacopan en pegcetacoplan gelijkwaardig zijn.

Bij iptacopan waren de meest gemelde bijwerkingen infectie van de hoofdpijn (16%) en diarree (15,0%) en verkoudheid (11%), misselijkheid (10%), gewrichtspijn (8%), COVID-19 (8%), urineweginfectie (8%), en buikpijn (6%). De meest gemelde ernstige bijwerking was hemolyse (3%). Het risico op ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is beperkt. Evenals de kans op staken van de behandeling vanwege ongunstige effecten. Wel zijn er nog onzekerheden over de lange termijn veiligheid van iptacopan, maar dat geldt ook voor pegcetacoplan. Voor een gedetailleerde onderbouwing van de therapeutische waarde wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

Conclusie: Iptacopan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij de behandeling van PNH-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven.

3.2 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Iptacopan (Fabhalta®) kan op bijlage 1B worden geplaatst en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering uitsluitend voor mensen van 18 jaar of ouder met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn met een hemoglobinewaarde <6,5 mmol/L.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Iptacopan kan op bijlage 1B worden geplaatst.

5 Voorstel voor een FK-advies

Bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) kan iptacopan worden toegepast bij patiënten die anemisch zijn, Hb-waarde <6,5mmol/l, na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met eculizumab of ravulizumab. Behandeling met iptacopan kan de hemoglobinewaarden bij patiënten verbeteren.

6 Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken Fabhalta. 2024.
2. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2024;390:994-1008.
3. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028-37.

Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport iptacopan (Fabhalta®) bij de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die anemisch blijven na behandeling met een C5-remmer

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Definitief | maart 2025

Colofon

Zaaknummer	2024013446
Volgnummer	2025006203
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	mw. I.B. de Groot
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
	Afkortingen	**5**
	Samenvatting	**6**
1	**Inleiding**	**7**
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	7
1.2.1	Aandoening	7
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	8
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
2	**Methode systematisch literatuuronderzoek**	**11**
2.1	Vraagstelling	11
2.1.1	PICO	11
2.1.2	Studieopzet en passend onderzoek	12
2.1.3	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	12
2.2	Zoekstrategie	13
2.3	Selectiecriteria	13
3	**Resultaten**	**14**
3.1	Resultaten literatuursearch	14
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	14
3.3	Gunstige effecten	16
3.3.1	Transfusie-onafhankelijkheid	16
3.3.2	Mate van hemolyse (Verandering in gemiddelde hemoglobine waarde)	17
3.3.3	Hemolyse (verandering in LDH-waarde)	18
3.3.4	Kwaliteit van leven (FACIT-Fatigue)	18
3.3.5	Overleving	19
3.3.6	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	20
3.4.1	Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten	20
3.4.2	Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten	21
3.4.3	Overige overwegingen	21
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	23
3.7	Gebruiksgemak	24
4	**Eindbeoordeling**	**25**
4.1	Bespreking relevante aspecten	25
4.2	Eindconclusie	26
5	**Farmacotherapeutisch Kompas**	**27**
	Bijlage 1: Zoekstrategie	**28**
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	**30**
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	**32**

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden **33**

Bijlage 5: Baseline tabel **34**

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias **36**

Bijlage 7: GRADE evidence profiel **37**

Literatuur **40**

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
EVH	Extravasculaire hemolyse
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FU	Follow up
GPI	glycosylphosphatidylinositol
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
IVH	Intravasculaire hemolyse
LDH	Lactaatdehydrogenase
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
PNH	Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van iptacopan (Fabhalta®) bij de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven (Hb-waarde < 6,5mmol/l). Iptacopan is daarbij vergeleken met pegcetacoplan op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Iptacopan is de werkzame stof. De merknaam is Fabhalta®. Het medicijn is een capsule die oraal wordt ingenomen. PNH is een niet-erfelijke, zeldzame beenmergziekte. PNH-patiënten hebben last van ernstige bloedarmoede. Dat komt door de versterkte afbraak van rode bloedcellen, infecties die zorgen voor de afbraak van witte bloedcellen en trombose.

De effectiviteit en veiligheid van iptacopan versus pegcetacoplan bij de behandeling van patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven patiënten zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de APPLY-studie en de PEGASUS-studie. In de APPLY-studie is iptacopan vergeleken met doorbehandelen met C5-remmer eculizumab of ravulizumab en in de PEGASUS-studie is pegcetacoplan vergeleken met doorbehandelen met C5-remmer eculizumab.

Zowel iptacopan als pegcetacoplan resulteren in klinische relevante verbeteringen van de transfusie-onafhankelijkheid, de hemoglobine waarde en kwaliteit van leven ten opzichte van doorbehandelen met een C5-remmer. Het bewijs is voor beide behandelingen van hoge kwaliteit op de uitkomsten transfusie-afhankelijkheid en verandering in hemoglobine waarde en redelijke kwaliteit voor de uitkomst kwaliteit van leven.

Iptacopan lijkt een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als pegcetacoplan te hebben. De incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten van iptacopan is zeer laag. Dit beperkt de mogelijkheid om deze te kunnen vergelijken ten opzichte van pegcetacoplan, hoewel ook bij behandeling van pegcetacoplan de incidentie van deze ongunstige effecten en het aantal stakers laag is. Op basis van de gepubliceerde resultaten lijkt de frequentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten ongeveer vergelijkbaar.

Iptacopan wordt ingenomen met een capsule en pegcetacoplan via een subcutane infusie. Dit kan van waarde kan zijn voor patiënten die vanwege hun ziekte chronische behandeld moeten worden. Gekeken naar de gunstige effecten, de ongunstige effecten en de gebruiksvriendelijkheid wordt iptacopan gelijk geacht aan pegcetacoplan.

Zorginstituut Nederland concludeert dat iptacopan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij PNH-patiënten die anemisch blijven na behandeling met C5-remmer.

De beoordeling van de criteria voor onderlinge vervangbaarheid, met daarin het advies van Zorginstituut Nederland aan de minister van Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ten aanzien van opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS), is beschreven in het GVS-rapport van iptacopan.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 9 december 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van iptacopan (Fabhalta®) bij volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die hemolytische anemie hebben ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch t.o.v. de gebruikelijke behandeling (pegcetacoplan).

Stofnaam Iptacopan (Fabhalta®) orale capsule
Geregistreerde indicatie[1]: Iptacopan is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die hemolytische anemie hebben. Er wordt vergoeding aangevraagd voor een deel van de geregistreerde indicatie, namelijk voor patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) anemisch blijven.
Claim van de registratiehouder: Iptacopan heeft tenminste een gelijke waarde als pegcetacoplan, bij PNH-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven.
Doseringsadvies[1]: De aanbevolen dagdosis iptacopan is 400 mg, toegediend als twee capsules per dag. Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een ziekte die een chronische behandeling vereist. Stopzetting van dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen tenzij klinisch geïndiceerd.
Samenstelling[1]: Elke capsule bevat iptacopanhydrochloridemonohydraat overeenkomend met 200 mg iptacopan.
Werkingsmechanisme[1]: Iptacopan is een proximale complementremmer die zich richt op Factor B (FB) om selectief de alternatieve route van het complementsysteem te remmen, welke een rol speelt bij PNH en tot afbraak van rode bloedcellen leidt. Het belangrijkste kenmerk in het werkingsmechanisme van iptacopan is dat zowel intravasculaire- als extravasculaire hemolyse wordt voorkómen.
Bijzonderheden: Iptacopan is een weesgeneesmiddel.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een niet erfelijke zeldzame beenmergziekte, waarbij de rode bloedcellen worden afgebroken. Het klinisch beeld is divers en wordt gekenmerkt door hemolyse (afbraak van rode bloedcellen), trombose (bloedstolsels in het bloed), cytopenie en beenmergfalen[2-4]

PNH ontstaat door een verworven mutatie in het PIGA-gen[1] in de hematopoietische stamcel. Door deze mutatie wordt de vorming van het glycosylphosphatidylinositol (GPI)-anker verstoord in alle cellen afkomstig van deze stamcel. Hierdoor komen GPI-verankerde eiwitten verminderd of helemaal niet meer tot expressie op de celmembraan van de bloedcellen. De afwezigheid van twee van deze eiwitten (CD55 en CD59) op de membraan van de erytrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse, oftewel het afsterven van de rode bloedcellen.[3, 5, 6]

[1] PIGA = phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A

Bij sommige patiënten hebben alle stamcellen een mutatie, waardoor alle bloedcellen zijn aangedaan. De meeste patiënten hebben echter een combinatie van aangedane en niet-aangedane bloedcellen. Het percentage aangedane bloedcellen noemt men de PNH-kloon. De grootte van de PNH-kloon bepaalt de mate van afbraak van rode bloedcellen en daarmee de ernst van de symptomen. Bij patiënten met een kleine PNH-kloon (minder dan 10% van de granulocyten met een deficiëntie van GPI-anker eiwitten) treden (bijna) geen klinische symptomen van hemolyse op. Bij patiënten met een kleine kloon kan de veroorzaker van PNH een onderliggende beenmergziekte zijn, zoals aplastische anemie, myelodysplastisch syndroom of acute myeloïde leukemie. Bij patiënten met een grote PNH-kloon (meer dan 50% aangedaan) wordt gesproken van klassieke PNH. Ook bij een grote PNH-kloon kan sprake zijn van een onderliggende beemergziekte, en een klassieke PNH kan beginnen vanuit een kleine PNH-kloon. Een ernstige vorm van PNH leidt tot klinische symptomen als hemolyse en trombose, en betreft de meerderheid (55%) van de gediagnosticeerde PNH gevallen.[7] De grootte van de PNH-kloon en de ernst van de symptomen neemt dikwijls in de loop van de jaren toe, hoewel ook spontane remissie kan optreden.[4]

1.2.2 Symptomen en ernst

PNH-patiënten kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe (kortademigheid), buikpijn, erectiele dysfunctie, dysfagie (slikstoornis), icterus (geelzucht) en donkere verkleuring van de urine. De ziekte gaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Onbehandelde PNH-patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting. De mediane overlevingsduur was 22 jaar na diagnose in een cohort van 460 patiënten met PNH.[8] De meest voorkomende doodsoorzaak bij PNH-patiënten is een trombo-embolie. Bij elke 10% toename van het percentage granulocyten met deficiënte GPI anker eiwitten neemt het risico op trombosevorming met zo'n 60% toe.[7] Verder neemt na een eerste trombose het relatief risico op overlijden toe met een factor 5 tot 10.[9, 10]

Intravasculaire hemolyse en daaropvolgende vroege bloedplaatjesactivatie kan leiden tot levensbedreigende morbiditeiten en voortijdige mortaliteit. Levensbedreigende complicaties kunnen zijn arteriële en veneuze trombose, nierdysfunctie, gastro-intestinale complicaties, pulmonale hypertensie en eindorgaanschade. De kwaliteit van leven wordt nadelig beïnvloed door ernstige en soms invaliderende vermoeidheid.[11, 12] Hemolyse en de daarmee samenhangende symptomen hebben een sterk negatieve invloed op het dagelijks leven.[12]

Ondanks dat de C5-remmers eculizumab en ravulizumab de intravasculaire hemolyse en transfusie-afhankelijkheid verminderen, blijft een deel van de patiënten anemisch. In een cross-sectionele vragenlijst die werd ingevuld door 122 patiënten hadden 88% en 83% van de patiënten die ten minste 3 maanden behandeld waren met eculizumab respectievelijk ravulizumab nog anemie. Anemie was gedefinieerd als een hemoglobinewaarden ≤12 g/dL, wat ongeveer overeenkomt met een waarde van ≤7,4 mmol/L. De meerderheid van de patiënten had symptomen van vermoeidheid. Enkele patiënten hadden nog trombotische events en hadden nog transfusies nodig.[13]

1.2.3 Prevalentie en incidentie

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen (mediane leeftijd = 30 jaar).[11] Uit internationale cijfers blijkt dat de 15-jaars prevalentie wordt geschat op ~16 per 1 miljoen inwoners en de incidentie op ~1,3 per 1 miljoen inwoners per jaar.[14, 15] In de Nederlandse PNH-registratie (onderdeel van de internationale PNH- registratie) zijn vanaf 2009 tot begin 2016 125 patiënten geïncludeerd. Dit betreft een onderschatting van het totale aantal patiënten in Nederland.[3] Van deze patiënten werd ongeveer de helft behandeld met eculizumab.[4] Op basis van declaratiedata over de periode 2017-2020 werden gemiddeld 74 patiënten behandeld met eculizumab.

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

Behandeling dient er op gericht te zijn om de complicaties van PNH te voorkomen, de transfusie-afhankelijkheid te verminderen, de kwaliteit van leven te verbeteren en de levensduur van patiënten te verlengen.

De Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie uit 2016 van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie[3] benoemt vier pijlers om te beoordelen of en welke behandeling van PNH geïndiceerd is, te weten: de mate van hemolyse, de mate van beenmergfalen, de tromboseneiging en de aanwezigheid van een andere beenmergziekte. Er is ook een landelijke werkgroep PNH die verantwoordelijk is voor het ontwikkelen van richtlijnen voor de diagnostiek en behandeling van PNH.

Complementremming wordt aanbevolen in de volgende gevallen:
- PNH met ernstige hemolyse, leidend tot transfusie-afhankelijkheid
- Een PNH-gerelateerde trombose
- Hemolyse-geassocieerde complicaties; nierfalen en/of pulmonale hypertensie
- Zwangerschap (vanaf 2e trimester of eerder in geval van verergering van de hemolyse)
- PNH met hemolyse en PNH-gerelateerde symptomen, die in grote mate interfereren met de kwaliteit van leven
- Uitzonderlijke gevallen, na consensus in de landelijke PNH-werkgroep

Complementremming met C5-remmers

Complementremming met C5-remmers, waaronder eculizumab en ravulizumab, vermindert de intravasculaire hemolyse (IVH) en de transfusiebehoefte bij PNH.

Door de behandeling met C5-remmers wordt de hemolyse niet volledig geremd: extravasculaire hemolyse (EVH) wordt niet onderdrukt door C5-remmers en bij sommige patiënten die met C5-remmers zijn behandeld ontstaat zelfs EVH, waarbij rode bloedcellen worden afgebroken in organen zoals de lever, milt, beenmerg en lymfeknopen. Deze EVH wordt onder andere veroorzaakt door behandeling met C5-remmers. Door C5-remming accumuleren C3-fragmenten op het cel oppervlak van de rode bloedcellen. Deze C3-gemedieerde opsonisatie[2] leidt vervolgens tot fagocytose[3] en lysis (afbraak) van de rode bloedcellen. Door de blijvende aanwezigheid of zelfs inductie van EVH blijven sommige patiënten ondanks C5-remming transfusie-afhankelijk en/of anemisch.

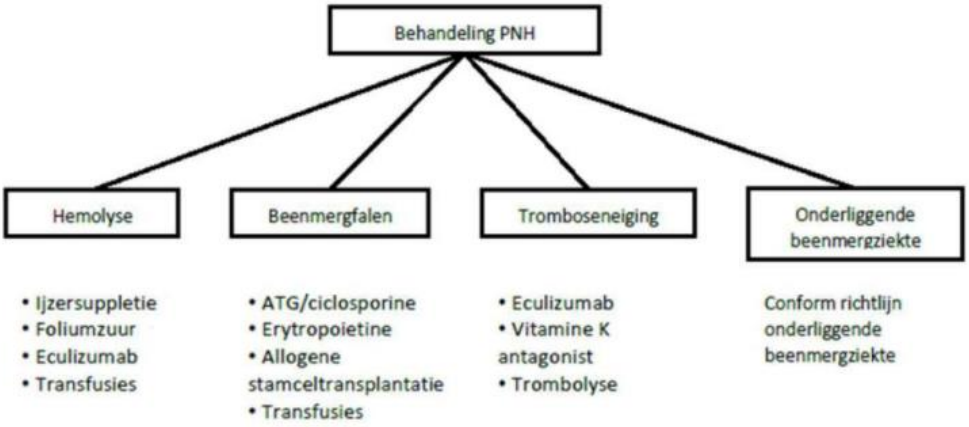
Complementremming met C3-remmer (pegcetacoplan)

Bij patiënten die anemisch blijven ondanks behandeling met een C5-remmer vanwege EVH, is er een medische behoefte aan andere behandelingen om de ziektelast en transfusieafhankelijkheid te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Pegcetacoplan wordt per 1 mei 2023 vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering voor mensen met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn met een hemoglobinewaarde <6,5 mmol/L.[2] Pegcetacoplan is een C3-remmer en remt zowel de door C3-opsonisatie veroorzaakte extravasculaire hemolyse, als de C5-gemedieerde intravasculaire hemolyse. Pegcetacoplan is in dit dossier daarom de vergelijkende behandeling.

In het geval dat patiënten een anemie hebben ten gevolge van tijdelijke of persisterende intravasculaire hemolyse (doorbraakhemolyse), kan bijvoorbeeld dosisverhoging van de C5-remmer aangewezen zijn. Tevens kan een anemie persisteren of toenemen indien sprake is van een (progressieve) bijkomende beenmergziekte zoals een ernstige aplastische anemie. In dit geval is dan een behandeling van de bijkomende beenmergziekte gepast.

[2] Sommige complementfactoren (zoals C3) kunnen het membraan van de ziekteverwekkers bedekken met eiwitten (opsonisatie). De witte bloedcellen kunnen vervolgens deze gemarkeerde stukjes van ziekteverwekkers (complementdeeltjes) gemakkelijk herkennen, doden en opruimen.

[3] Fagocytose is het proces, waarbij fagocyten een ziekteverwekker (pathogeen) insluiten, opeten en afbreken.



Figuur 1. Behandelalgoritme volgens de Richtlijn PNH[3]

Voor de behandeling van PNH zijn op dit moment de volgende complementremmers bij de European Medicines Agency geregistreerd:

- C5-remmers
  - eculizumab (Soliris® en biosimilars Bekemv® en Epysqli®)
  - ravulizumab (Ultomiris®)
  - crovalimab (Piasky®)
- Proximale complementremmers
  - C3-remmer pegcetacoplan (Aspaveli®)
  - factor B-remmer iptacopan (Fabhalta®)
  - factor D-remmer danicopan (Voydeya®)

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van iptacopan vergeleken met pegcetacoplan bij PNH-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer (eculizumab of revulizumab) anemisch blijven?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	Patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) anemisch blijven. De term 'anemisch' wordt gedefinieerd als een hemoglobinewaarde < 6,5 mmol/L (<10,5 g/dl).
Interventie	Iptacopan
Controle-interventie	Pegcetacoplan
Cruciale uitkomsten	Gunstige effecten: - Transfusie-onafhankelijkheid - Mate van hemolyse (hemoglobinespiegel en LDH-spiegel in serum) Belangrijke uitkomstmaten - Kwaliteit van leven - Nierfunctie - Overleving Ongunstige effecten: - Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten - Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	Voor een langdurige behandeling is een minimale follow-up duur van 12 maanden gewenst voor de effectiviteit en veiligheid. Bij voorkeur zou deze follow-up zelfs langer zijn vanwege de zeer kleine patiëntenpopulatie en omdat dit een levenslange behandeling betreft. Voor het bepalen van de mortaliteit zou een zeer lange follow-upduur nodig zijn.

2.1.2 *Studieopzet en passend onderzoek*

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek ten opzichte van pegcetacoplan wenselijk is. Blindering wordt bemoeilijkt door het verschil in toedieningsvorm. Aangezien pegcetacoplan pas sinds juli 2022 aan de stand van de wetenschap en praktijk voldoet, wordt een indirecte vergelijking met pegcetacoplan passend gevonden.

2.1.3 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Gunstige effecten

Transfusie-onafhankelijkheid

In de Richtlijn PNH wordt beschreven dat de behandeling onder andere erop gericht dient te zijn om de transfusieafhankelijkheid te verminderen. Het percentage patiënten dat geen transfusie meer nodig heeft wordt als cruciale uitkomstmaat beschouwd.

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar.

Mate van hemolyse

De mate van hemolyse (afbraak van rode bloedcellen) wordt beschouwd als cruciale uitkomstmaat.

- Een uitkomstmaat voor de mate van hemolyse is de lactaatdehydrogenase (LDH)-spiegel (in serum). De normaalwaarde voor de LDH-concentratie is 135 tot 225 eenheden per liter (u/l).[9] De uitkomstmaat LDH-spiegel kan zowel beoordeeld worden als het bereiken van de normaalwaarde, als het percentage verandering in LDH-concentratie.
- Daarnaast kan de gemiddelde verandering van de hemoglobinespiegel als uitkomstmaat voor de mate van hemolyse worden toegepast. De normaalwaarde voor de hemoglobinespiegel is voor vrouwen 7,5-10 mmol/l en voor mannen 8,5-11 mmol/l.[9]

Klinische relevantiegrens: er is geen klinische relevantiegrens beschikbaar voor het percentage verandering in LDH-concentratie of de gemiddelde verandering in hemoglobinewaarde. Het bereiken van de normaalwaarde kan als klinisch relevant worden beschouwd.

Kwaliteit van leven

Kwaliteit van leven is een belangrijke uitkomstmaat. Voor de generieke kwaliteit van leven zijn diverse instrumenten beschikbaar zoals bijvoorbeeld de EQ-5D. Kwaliteit van leven gerelateerd aan vermoeidheid bij een chronische aandoening kan worden gemeten door middel van de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue scale (FACIT-Fatigue) vragenlijst. Dit instrument bestaat uit 13 items die de zelf-gerapporteerde vermoeidheid en de impact op dagelijkse activiteit en functioneren beoordelen. De validiteit van de FACIT-Fatigue is aangetoond in PNH-patiënten.[9]

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van ≥ 5 punten op de FACIT-Fatigue score werd beschouwd als een klinisch relevante verbetering. [16]

Ongunstige effecten

Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

De incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is een cruciale uitkomstmaat. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de ernstige ongunstige effecten en de meest frequent voorkomende ongunstige effecten die kunnen optreden bij iptacopan en pegcetacoplan.

Stakers als gevolg van ongunstige effecten

De incidentie stakers als gevolg van (interventiegerelateerde) ongunstige effecten

wordt meegenomen als cruciale uitkomstmaat.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimal important differences (MID's) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een standardized mean difference (SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over iptacopan en pegcetacoplan bij de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn PNH. De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

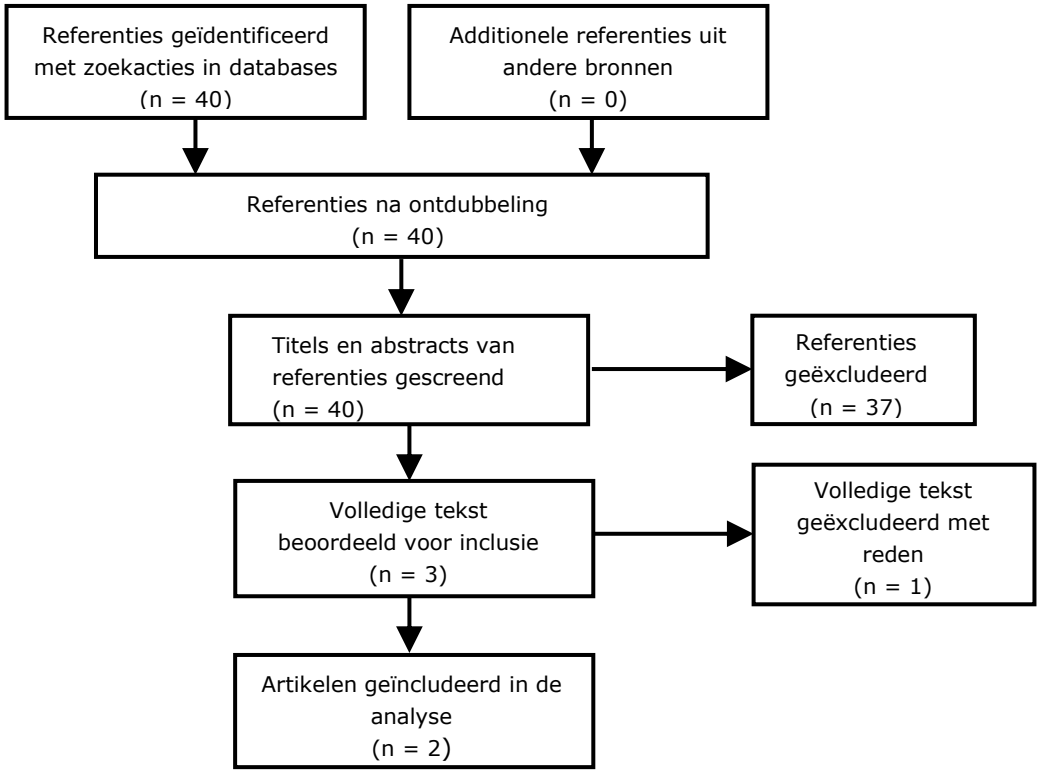
Het volgende inclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Bij voorkeur: gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek van iptacopan versus pegcetacoplan in volwassen patiënten met PNH die anemisch blijven ondanks behandeling met C5-remmer
- Bij voorkeur: indirect vergelijkend onderzoek van iptacopan versus pegcetacoplan in volwassen patiënten met PNH die anemisch blijven ondanks behandeling met C5-remmer
- Engelstalige artikelen

Het volgende exclusiecriterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:
- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 40 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



Er werden geen direct vergelijkende studies geworden waarin de effecten van iptacopan worden vergeleken met pegcetacoplan bij PNH-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven. Er zijn twee gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) bij deze indicatie gevonden waarin iptacopan of pegcetacoplan direct worden vergeleken met C5-remmers. Deze studies zijn indirect met elkaar vergeleken.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in Bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 4. Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

APPLY-studie (Peffault de Latour et al, 2024)[17]

De werkzaamheid en veiligheid van iptacopan zijn onderzocht in een fase III, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, open-label studie bij volwassen patiënten met PNH met hemoglobinewaarden van <10 g/dl ondanks behandeling met een stabiele dosis eculizumab of ravulizumab gedurende ten minste 6 maanden. In deze studie werd de orale iptacopan monotherapie vergeleken met continueren van eculizumab of ravulizumab. De studie bestond uit een screeningfase van 8 weken, daarna werden patiënten 8:5[4] gerandomiseerd naar een 24 weken durende behandeling met iptacopan monotherapie of continueren van intraveneus

[4] De randomisatieverhouding van 8:5 is gekozen om het aantal PNH-patiënten dat wordt behandeld met iptacopan te maximaliseren om daarmee voldoende gegevens te verzamelen over de effectiviteit en veiligheid van iptacopan in deze zeldzame populatie.

eculizumab of ravulizumab. Deze periode werd gevolgd door een periode van 24 weken waarin alle patiënten behandeld werden met iptacopan. Randomisatie werd gestratificeerd naar C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) en of er bloedtransfusies waren ontvangen (ja of nee).

Het primaire eindpunt was de respons op de behandeling gedefinieerd als stijging van het hemoglobinegehalte van minimaal 2 g per deciliter vanaf de uitgangswaarde en een hemoglobinegehalte van minimaal 12 g per deciliter van baseline tot week 24. De secundaire uitkomstmaten waren: het aantal patiënten dat geen transfusie nodig had tijdens de gerandomiseerde, gecontroleerde periode; verandering van hemoglobinewaarde ten opzichte van baseline en verandering in het absoluut aantal reticulocyten van baseline tot 24 weken; LDH-waarde en de FACIT-Fatigue-score.

In totaal werden 97 patiënten gerandomiseerd; 62 naar iptacopan en 35 naar eculizumab of ravulizumab.

PEGASUS-studie (Hillmen et al. 2021)[18]
De werkzaamheid en veiligheid van pegcetacoplan zijn onderzocht in een fase III, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, open-label studie bij volwassen patiënten met PNH met hemoglobinewaarden van <10,5 gram/deciliter ondanks behandeling met een stabiele dosis eculizumab gedurende ten minste 3 maanden. In deze studie werd subcutaan pegcetacoplan vergeleken met eculizumab. De studie bestond uit een 4-weken run-in fase, waarin alle patiënten werden behandeld met twee wekelijks pegcetacoplan (1080mg) + eculizumab. Daarna werden patiënten 1:1 gerandomiseerd naar een 16 weken durende behandeling met pegcetacoplan monotherapie of intraveneus eculizumab. Deze periode werd gevolgd door een periode van 32 weken waarin alle patiënten behandeld werden met pegcetacoplan. Randomisatie werd gestratificeerd naar het aantal transfusies die een patiënt had ontvangen voorafgaand aan de screening (<4 of ≥4) en het aantal bloedplaatjes (<100.000 of ≥100.000 cellen x109 / liter).

Het primaire eindpunt was de gemiddelde verandering in hemoglobinewaarden van baseline tot week 16. Deze uitkomstmaat werd getest op superioriteit. Wanneer superioriteit werd aangetoond, werden de secundaire uitkomstmaten achtereenvolgend getest op non-inferioriteit. De secundaire uitkomstmaten waren: het aantal patiënten dat geen transfusie nodig had tijdens de gerandomiseerde, gecontroleerde periode; verandering in het absoluut aantal reticulocyten van baseline tot 16 weken; LDH-waarde en de FACIT-Fatique score.

In totaal werden er 80 patiënten gerandomiseerd, 41 naar pegcetacoplan en 39 naar eculizumab.

De APPLY- en PEGASUS-studies verschillen van elkaar in studie-opzet. De vergelijkende behandeling in de APPLY-studie is eculizumab of ravulizumab; in de PEGASUS-studie is dat eculizumab. Eculizumab en ravulizumab worden beiden intraveneus toegediend. Bij eculizumab is dat tweewekelijks en bij ravulizumab is dat achtwekelijks. Patiënten in de APPLY-studie moesten de behandeling met C5-remmer minimaal 6 maanden hebben gekregen; in de PEGASUS-studie was dit 3 maanden. De follow-upduur verschilde tussen de studies. In de APPLY-studie was de follow-up 24 weken en in de PEGASUS-studie was dit 16 weken. De beoordeelde uitkomstmaten in de studies zijn vergelijkbaar. Beide studies hebben het effect van de behandeling op transfusie-onafhankelijkheid, mate van hemolyse en kwaliteit van leven onderzocht. Echter, voor 'respons op hemoglobine' wordt een andere definitie aangehouden tussen de studies. In de APPLY-studie is respons gedefinieerd als een verbetering in Hb van minimaal 2 g/dL en in de PEGASUS-studie als een verbetering in Hb van minimaal 1g/dl. De verandering in LDH waarde is verschillend gerapporteerd; in de APPLY-studie gaat om een procentuele verandering ten opzichte van baseline en in de PEGASUS-studie om een absolute verandering ten opzichte van baseline.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de APPLY-studie en de PEGASUS-studie. In beide studies werden PNH-patiënten geïncludeerd die anemisch waren ondanks behandeling met een C5-remmer. Er lijken geen verschillen te zijn in de baselinegegevens voor iptacopan en pegcetacoplan wat betreft leeftijd, geslacht en BMI. Voor een aantal andere baselinegegevens is niet goed te beoordelen of de studiepopulaties op deze kenmerken verschillen. Dit komt omdat de presentatie van de variabelen verschilt (percentage en aantal transfusies voorafgaand aan de studie). Tussen de controlearmen van de studies zijn er meer mannen geïncludeerd in de APPLY-studie, zijn deze patiënten langer behandeld met een C5-remmer, en hebben ze een lagere LDH-waarde.

Er is geen direct vergelijkende studie van iptacopan vs. pegcetacoplan beschikbaar. Omdat er een aantal verschillen is tussen de twee studies is er in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de APPLY-studie en de PEGASUS-studie.

3.3 Gunstige effecten

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool voor de twee RCT's.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE-bewijsprofiel (Bijlage 7). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, middelmatig, laag of zeer laag zijn.

De resultaten, de GRADE-beoordeling en de GRADE-conclusies van de PEGASUS-studie zijn overgenomen uit het advies van het Zorginstituut over pegcetacoplan[5].

3.3.1 Transfusie-onafhankelijkheid

APPLY-studie

59 van 62 patiënten (95%) die behandeld werden met iptacopan konden transfusies vermijden in de periode van 24 weken behandeling met iptacopan ten opzichte van 14 van de 35 patiënten (40%) die gedurende deze weken behandeld werden met eculizumab/ravulizumab. Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico is 2,38 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 1,58 tot 3,58) ten gunste van iptacopan.

Grade-conclusie: Behandeling met iptacopan resulteert in een klinisch relevante verbetering van de transfusie-onafhankelijkheid ten opzichte van doorbehandelen met eculizumab of ravulizumab bij PNH-patiënten die anemisch blijven na behandeling met eculizumab of ravulizumab. Het bewijs is van hoge kwaliteit.

PEGASUS-studie

43 van 81 patiënten (85%) die behandeld werden met pegcetacoplan konden transfusies vermijden in de periode van 16 weken behandeling ten opzichte van 6 van de 39 patiënten (15%) die gedurende deze weken behandeld werden met eculizumab. Het relatieve risico is 5,55 (95% BI 2,63 tot 11,71).

Grade-conclusie: Behandeling met pegcetacoplan is niet inferieur (bewijs van hoge kwaliteit) aan behandeling met eculizumab op basis van het aantal patiënten dat transfusie-onafhankelijk bleef.

[5] Pakketadvies geneesmiddel pegcetacoplan (Aspaveli®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) | Advies | Zorginstituut Nederland

Tabel 1. Transfusie-onafhankelijkheid

	iptacopan (n= 62)	eculizumab/ravulizumab (n =35)	pegcetacoplan vs. eculizumab (n= 41)	eculizumab (n = 39)
Transfusie-onafhankelijk-heid	59/62 (94%)	14/35 (40%)	35/41 (85%)	6/39 (15%)
Behandeleffect	RR 2,38 (95% BI 1,58 tot 3,58)		RR 5,55 (95% BI 2,63 tot 11,71)	

3.3.2 Mate van hemolyse (Verandering in gemiddelde hemoglobine waarde)

APPLY-studie

De verbetering in gemiddelde Hb ten opzichte van baseline in de met iptacopan behandelde patiënten was 3,6 (95% BI 2,3 tot 3,9) en in de met eculizumab/ravulizumab behandelde patiënten was dit -0,06 (95% BI -0,5 tot 0,3). Het door het Zorginstituut berekende gemiddeld verschil is 3,66 (95% BI 3,05 tot 34,27) en de SMD 2,67 (95% 2,11 tot 3,24) ten gunste van iptacopan.

Voor iptacopan was normalisatie van Hb gedefinieerd als Hb ≥12 g/dL zonder bloedtransfusies. Normalisatie van de Hb-waarden en trad op bij 70% (42/60) van de met iptacopan behandelde patiënten en bij geen van de met eculizumab of ravulizumab behandelde patiënten. Vanwege het ontbreken van patiënten met Hb-normalisatie in de controlearm is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen. Het absolute verschil is 70%. Er is geen gedefinieerde klinische relevantiegrens bekend voor het gemiddelde verschil in hemoglobinewaarde. Het verschil in aantal patiënten dat normalisatie van de hemoglobinewaarde bereikte is echter wel dermate groot, dat dit klinisch relevant wordt bevonden.

Grade conclusie: Behandeling met iptacopan resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verbetering van de gemiddelde hemoglobinewaarde ten opzichte van doorbehandelen met eculizumab/ravulizumab bij PNH-patiënten die anemisch blijven ondanks behandeling met eculizumab of ravulizumab.

PEGASUS-studie

De verbetering in gemiddelde Hb ten opzichte van baseline in de met pegcetacoplan behandelde patiënten was 2,4 (SEM 0,4) en in de met eculizumab behandelde patiënten was dit -1,5 (SEM 0,7). Het gemiddelde verschil tussen pegcetacoplan van eculizumab was 3,8 (95% BI 2,8 tot 5,3).

voor pegcetacoplan was normalisatie van Hb gedefinieerd als Hb 12–16 g/dl bij vrouwen en 13.6–18 g/dl bij mannen. Normalisatie van de Hb-waarden en trad op bij 34% (14/41) van de met pegcetacoplan behandelde patiënten en bij geen van de met eculizumab behandelde patiënten. Vanwege het ontbreken van patiënten met Hb-normalisatie in de controlearm is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen. Het absolute verschil is 34%. Er is geen gedefinieerde klinische relevantiegrens bekend voor het gemiddelde verschil in hemoglobinewaarde. Het verschil in aantal patiënten dat normalisatie van de hemoglobinewaarde bereikte is echter wel dermate groot, dat dit klinisch relevant wordt bevonden.

Grade conclusie: Behandeling met pegcetacoplan resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verbetering van de gemiddelde hemoglobinewaarde ten opzichte van behandeling met eculizumab.

Tabel 2. Verandering in hemoglobinewaarde

	iptacopan (n= 62)	eculizumab/ravulizumab (n =35)	pegcetacoplan vs. eculizumab (n= 41)	eculizumab (n = 39)
Verandering in gemiddelde hemoglobine waarde	3,6 (95% BI 2,3 tot 3,9)	-0,06 (95% BI -0,5 tot 0,3	2,4 (SEM 0,4)	-1,5 (SEM 0,7)
Behandeleffect	MD 3,66 (95% BI 3,05 tot 34,27) SMD 2,67 (95% 2,11 tot 3,24)		MD 3,8 (95% BI 2,3 tot 5,3)	

3.3.3 Hemolyse (verandering in LDH-waarde)

APPLY-studie

De procentuele verandering in LDH-waarde ten opzichte van baseline in de met iptacopan behandelde patiënten was -3,5% (95% BI -10,0 tot 3,4) en in de met eculizumab/ravulizumab behandelde patiënten was dit -2,4 (95% BI -10,8 tot 6,7). Het door het Zorginstituut berekende gemiddeld verschil is -1,1 (95% BI -11.41 tot 9,21) en de SMD -0,04 (95% BI -0,46 tot 0,37).

Grade-conclusie: Behandeling met iptacopan resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) niet in een klinisch relevant verbetering van LDH-waarde ten opzichte van doorbehandelen met eculizumab/ravulizumab bij PNH-patiënten die anemisch blijven ondanks behandeling met eculizumab of ravulizumab. Het bewijs is van hoge kwaliteit.

PEGASUS-studie

De verandering in LDH waarde vanaf baseline was -15 ±43 U/L in de pegcetacoplan arm en -10 ±71 U/L in de eculizumab arm. Het verschil in gemiddelde verandering in LDH-waarde tussen de twee groepen was -5,0 (95% BI: -181,3 tot 172).

Grade-conclusie: Er is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) geen sprake van non-inferioriteit op basis van de gemiddelde verandering in LDH waarde.

Tabel 3. Verandering in LDH-waarde

	iptacopan (n= 62)	eculizumab/ravulizumab (n =35)	pegcetacoplan vs. eculizumab (n= 41)	eculizumab (n = 39)
Verandering in LDH waarde	-3,5% (95% BI -10,0 tot 3,4)	-2,4 (95% BI -10,8 tot 6,7).	-15 (SEM 43)	-10 (SEM 71)
Behandeleffect	MD -1,1 (95% BI -11,41 tot 9,21)		MD -5 (95% BI -181,3 tot 172)	

Voor iptacopan werd LDH gerapporteerd als percentage verandering t.o.v. baseline. Voor pegcetacoplan werd LDH gerapporteerd als absolute verandering t.o.v. baseline in U/L.

3.3.4 Kwaliteit van leven (FACIT-Fatigue)

APPLY-studie

De FACIT-Fatigue-score nam met 8,6 punten ten opzichte van baseline toe bij patiënten behandeld met iptacopan (95% BI 6,7 tot 10,5). Bij patiënten die behandeld worden met eculizumab/ravulizumab nam de FACIT-Fatigue score toe met +0,31 punten (95% BI -2.2 tot 2,8) ten opzichte van baseline. Het door het Zorginstituut berekende verschil is 8,29 (95% BI 5,24 tot 11,34) ten gunste van iptacopan.

GRADE-conclusie: Iptacopan resulteert waarschijnlijk tot een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven gemeten met de FACIT-Fatigue-score in vergelijking met doorbehandelen met eculizumab of ravulizumab bij PNH-patiënten die anemisch zijn onder behandeling met eculizumab of ravulizumab. Het bewijs is van redelijke kwaliteit vanwege een risico op bias. De uitgebreide redenen voor afwaardering van de kwaliteit van het bewijs zijn terug te vinden in de GRADE-tabel in Bijlage 7.

PEGASUS-studie
De FACIT-Fatigue-score nam toe 9,3 punten ten opzichte van baseline bij patiënten behandeld met pegcetacoplan (SEM 1,6). Bij patiënten die behandeld worden met eculizumab nam de FACIT-Fatigue score af met 2,7 punten (SEM 2,8) ten opzichte van baseline. Het gemiddelde verschil is 11,87 punten (95%-BI 5,49 tot 18,25) ten gunste van pegcetacoplan.

Grade-conclusie: Aangezien er volgens het vooraf gedefinieerde statistische plan niet getest kan worden op non-inferioriteit is het onduidelijk wat het effect van pegcetacoplan is op de kwaliteit van leven (FACIT-Fatigue) ten opzichte van eculizumab.

Tabel 4. kwaliteit van leven beoordeeld met de FACIT-fatigue-score

	iptacopan (n= 62)	eculizumab/ravulizumab (n =35)	pegcetacoplan vs. eculizumab (n= 41)	eculizumab (n = 39)
FACIT-fatique socre	8,6 (95% BI 6,7 tot 10,5)	+0,31 punten (95% BI -2,2 tot 2,8)	9,2 (SEM 1,6)	-2,7 (SEM 2,8)
Behandeleffect	MD 8,29 (95% BI 5,24 tot 11,34)		MD 11,87 (95%-BI 5,49 tot 18,25)	

3.3.5 Overleving
APPLY-studie
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van iptacopan op de overleving van patiënten. Gedurende de APPLY-studie zijn er geen patiënten overleden.

PEGASUS-studie
Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van pegcetacoplan op de overleving van patiënten. Gedurende de PEGASUS-studie zijn geen van de patiënten overleden als gevolg van de behandeling met pegcetacoplan of eculizumab.

3.3.6 Overige overwegingen
Het ideale onderzoeksdesign om de relatieve effectiviteit van iptacopan ten opzichte van pegcetacoplan te onderzoeken is een direct vergelijkend gerandomiseerd onderzoek waarin iptacopan wordt vergeleken met pegcetacoplan bij PNH-patiënten die anemisch blijven ondanks behandeling met een C5-remmer. Pegcetacoplan voldoet pas sinds juli 2022 aan de stand van de wetenschap en praktijk. Daarom is een direct vergelijkende studie niet voorhanden en is de beoordeling gebaseerd op een naïeve indirecte vergelijking van de APLLY-studie en de PEGASUS-studie.

Iptacopan en pegcetacoplan leiden allebei tot klinische relevante verbeteringen op de uitkomsten transfusie-onafhankelijkheid, verandering in hemoglobine en kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met C5-remmers. De APPLY-studie en de PEGASUS-studie hebben allebei een open design. Bij het beoordelen van de kwaliteit van het bewijs aan de hand van de GRADE-methode is afgewaardeerd voor het risico op bias voor de subjectieve uitkomstmaat kwaliteit van leven. We verwachten echter dat het niet geblindeerd zijn geen relevante invloed heeft op de cruciale uitkomstmaten als transfusie-onafhankelijkheid, hemoglobinewaarden en LDH-waarden. Deze werden gemeten in het laboratorium en daardoor is het onwaarschijnlijk dat deze werden beïnvloed door het open-label design. Ook is het niet aannemelijk dat het ontbreken van blindering van patiënten tot ander gedrag leidt met invloed op biochemische parameters.

De meerderheid van de geïncludeerde patiënten in de APPLY-studie kwam uit Europa, waaronder enkele Nederlandse patiënten. Dit vergroot de kans dat de patiëntkenmerken in de studie overeenkomen met Nederlandse patiënten. Dit geldt ook voor de PEGASUS-studie met het enige verschil dat daar helemaal geen Nederlandse patiënten zijn geïncludeerd. De behandeling in deze studies lijken overeen te komen met de behandeling van patiënten in de Nederlandse populatie; in beide situaties worden patiënten initieel behandeld met C5-remmers.

In de APPLY-studie werd de controlegroep een grotere respons gezien in de uitkomstaat transfusie-onafhankelijkheid (40%) dan PEGASUS-studie (15%). Het is onduidelijk waar dit effect door wordt veroorzaakt.

3.4 Ongunstige effecten

Bij iptacopan waren de meest gemelde bijwerkingen hoofdpijn (16%), diarree (15,0%), verkoudheid (11%), misselijkheid (10%), gewrichtspijn (8%), COVID-19 (8%), urineweginfectie (8%), en buikpijn (6%). De meest gemelde ernstige bijwerking was hemolyse (3%).

Bij twee van de 62 patiënten in de iptacopan groep trad een doorbraakhemolyse op, waarvan één mild en één matig in ernst. In de PEGASUS-studie werd in de gerandomiseerde periode (16 weken) hemolyse gezien bij 4 (10%) van de patiënten die pegcetacoplan kregen, waarvan twee matig en één ernstig.

Bij pegcetacoplan waren de meest gemelde bijwerkingen lokale reacties op de injectieplaats: erytheem, pruritus, zwelling, pijn, blauwe plekken. Injectieplaatsreacties traden op bij 37% van de patiënten behandeld met pegcetacoplan. Andere bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan 10% van de patiënten tijdens klinische onderzoeken waren bovenste-luchtweginfectie, diarree, hemolyse, buikpijn, hoofdpijn, vermoeidheid en pyrexie, hoesten, urineweginfectie, vaccinatiecomplicatie, duizeligheid, pijn in ledematen, artralgie, rugpijn, misselijkheid. De meest gemelde ernstige bijwerkingen waren hemolyse en sepsis.

Tabel 5: Ongunstige effecten van iptacopan vergeleken met pegcetacoplan bij patiënten met PNH die ondanks behandeling met C5-remmers anemisch blijven

	Iptacopan	Pegcetacoplan
meest frequent >5%	hoofdpijn (16%), diarree (15,0%), verkoudheid (11%), misselijkheid (10%), gewrichtspijn (8%), COVID-19 (8%), urineweginfectie (8%), buikpijn (6%)	diarree (22%), roodheid op de injectieplaats (17%), reactie op de injectieplaats (12%), buikpijn (12%), zwelling op de injectieplaats (10%), hemolyse (10%), asthenie (7%), verharding op de injectieplaats (7%), rugpijn (7%), pijn in de armen of benen (7%), hoofdpijn (7%), hypertensie (7%)
ernstig	Hemolyse (3%)	Hemolyse (5%)

3.4.1 Incidentie ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten

APPLY-studie

In de APPLY-studie hadden na 24 weken geen patiënten in de danicpan + C5-remmer-groep (0/62) en geen patiënten (0/35) in de placebogroep last van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten. Vanwege het ontbreken van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het lage aantal events (optimal informationsize niet behaald). Door de kleine patiëntenpopulatie die in de wetenschappelijke studies werd behandeld met iptacopan, is er een aanzienlijk risico dat weinig voorkomende interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet worden gevonden.

Grade conclusie: het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of behandeling met iptacopan resulteert in een groter aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

ten opzichte van behandeling met C5-remmer. Het bewijs is van lage kwaliteit vanwege onnauwkeurigheid.

PEGASUS-studie

Incidentie interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten

Tijdens de gerandomiseerde gecontroleerde periode trad er één ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect op in de groep die met pegcetacoplan behandeld werd (2,4%; gezichtsverlamming) en één ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect in de groep die met eculizumab behandeld werd (2,6%, koorts). Aangezien de studieduur van 16 weken erg kort is om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan is er afgewaardeerd voor indirect bewijs. Omdat het 95% betrouwbaarheidsinterval de default klinische relevantiegrens aan.

Grade-conclusie: Het is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of behandeling met pegcetacoplan resulteert in een vergelijkbaar aantal interventiegerelateerde graad 3-5 ongunstige effecten ten opzichte behandeling met eculizumab.

3.4.2 Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

APPLY-studie

In de APPLY-studie zijn in de 24 weken geen patiënten in de iptacopan (0/62) en geen patiënten (0/35) in de placebogroep de behandeling gestaakt vanwege ongunstige effecten. Vanwege het ontbreken van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Er is sprake van onzekerheid over het effect vanwege het lage aantal events (optimal informationsize niet behaald). Door de kleine patiëntenpopulatie die in de wetenschappelijke studies werd behandeld met iptacopan, is er een aanzienlijk risico dat weinig voorkomende interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten niet worden gevonden.

Grade conclusie: Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of behandeling met iptacopan of pegcetacoplan resulteren in een klinisch relevante verhoging in de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met C5-remmer. De GRADE-tabel staat in bijlage 7.

PEGASUS-studie

Tijdens de run-in periode staakten geen van de patiënten met de behandeling als gevolg van een ongunstige effect. Tijdens de gerandomiseerde, gecontroleerde periode staakten 3 patiënten met pegcetacoplan (7%) als gevolg van hemolyse. Geen van de patiënten die met eculizumab behandeld werden staakten als gevolg van een ongunstig effect. Aangezien de studieduur van 16 weken erg kort is om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan is er afgewaardeerd voor indirect bewijs. Er zijn zeer weinig events in beide behandelarmen waardoor er geen sprake is van een optimal information size. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico namelijk aanzienlijk. Om deze reden is er afgewaardeerd voor onnauwkeurigheid.

Grade-conclusie: Het is onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of behandeling met pegcetacoplan kan resulteren in een klinisch relevante verhoging in de incidentie stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met eculizumab.

3.4.3 Overige overwegingen

De incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten van iptacopan is zeer laag. Dit beperkt de mogelijkheid om deze te kunnen vergelijken ten opzichte van pegcetacoplan, hoewel ook bij behandeling van pegcetacoplan de incidentie van deze ongunstige effecten en het aantal stakers laag is.

Zowel in de APPLY-studie als in de PEGASUS-studie waren een beperkt aantal patiënten geïncludeerd. In de APPLY-studie waren maar 62 patiënten geïncludeerd in de iptacopan-arm en in de PEGASUS-studie maar 41. De gemiddeld duur van behandeling met iptacopan was 168 dagen en de mediane duur van behandeling was 110 dagen voor pegcetacoplan. Op basis van de gepubliceerde resultaten lijkt de frequentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten ongeveer vergelijkbaar, maar dit is nog zeer onzeker vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs. Geen patiënten staakten met iptacopan als gevolg van hemolyse. Drie patiënten staakten pegcetacoplan als gevolg van hemolyse. Deze patiënten herstelden van de hemolyse na behandeling.

De follow-up duur van 24 weken (APPLY-studie) was kort en om deze reden kan er nog geen uitspraak worden gedaan over de veiligheid op langere termijn bij behandeling met iptacopan in vergelijking met pegcetacoplan. Echter, bij de PEGASUS-studie was de follow-up korter met 16 weken. Ook bij de beoordeling van pegcetacoplan door het Zorginstituut werd de korte follow-up als een beperking gezien. Dit omdat pegcetacoplan in de klinische praktijk veelal voor een langer tijdsbestek toegediend zal worden, leverden de resultaten uit de PEGASUS-studie enkel indirect bewijs op. Ditzelfde geldt voor de iptacopan. De APPLY-studie wordt nog gecontinueerd, waarbij patiënten nog gedurende 24 weken worden gevolgd.

In de PEGASUS-studie traden ernstige ongunstige effecten, onafhankelijk van de interventie, traden op bij 7 patiënten (17%) die met pegcetacoplan behandeld werden en bij 6 patiënten (15%) die met eculizumab behandeld werden. Bij geen van de patiënten trad een trombotisch event op en geen van de patiënten overleed als gevolg van de behandeling.

Er traden geen sterfgevallen op gedurende de APPLY-studie. Ernstige ongunstig effecten leken niet vaker voor te komen met iptacopan (5%) ten opzichte van eculizumab of ravulizumab (9%). Bij twee van de 62 patiënten in de iptacopan groep trad een doorbraakhemolyse op, waarvan één mild en één matig in ernst. In de groep behandeld met eculizumab of ravulizumab traden 11 doorbraakhemolyses op bij 6 van de 35 patiënten, waarvan 2 mild, 8 matig en 1 ernstig. Bovendien traden in deze controlearm twee extravasculaire hemolyses op, waarvan één ernstig was. Er trad één majeur cardiovasculaire event (major adverse vascular event) op in de iptacopangroep en géén in de groep behandeld met eculizumab of ravulizumab. Deze cardiovasculaire uitkomst, een tijdelijke doorbloedingsstoornis in de hersenen oftewel een TIA, werd door de onderzoekers beoordeeld als zijnde ongerelateerd aan iptacopan.

3.5 Ervaring

De ervaring met iptacopan is weergegeven in Tabel 6.

Iptacopan heeft een handelsvergunning ontvangen van de EC voor de behandeling van PNH op 17 mei 2024.De ervaring met iptacopan is dus beperkt.

Pegcetacoplan is in 2021 geregistreerd en volgens de registratiehouder van iptacopan zijn minder dan 20.000 patiëntjaren behandeld omdat het een zeer zeldzame aandoening is.

Tabel 6: Ervaring met Iptacopan vergeleken met Pegcetacoplan

	Iptacopan	***Pegcetacoplan***
beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	x	x
voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		

ruim: > 10 jaar op de markt	

Conclusie ervaring: de ervaring met zowel iptacopan als pegcetacoplan is beperkt.

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van iptacopan[1]en pegectacoplan[19]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.[6]

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing van iptacopan nodig bij patiënten met een lichte (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverfunctiestoornis. Het gebruik van iptacopan wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh klasse C) leverfunctiestoornis.

De veiligheid en werkzaamheid van pegcetacoplan zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis; een dosisaanpassing wordt echter niet aanbevolen omdat niet verwacht wordt dat een leverfunctiestoornis invloed zal hebben op de klaring van pegcetacoplan.

Nierfunctiestoornis
Bij iptacopan is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] tussen 60 en <90 ml/min/1,73 m2) of matige (eGFR tussen 30 en <60 ml/min/1,73 m2) nierfunctiestoornis. Er zijn momenteel geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierfunctiestoornis of patiënten die dialyse ondergaan en er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de dosering.

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) had geen effect op de farmacokinetiek van pegcetacoplan; daarom is een dosisaanpassing van pegcetacoplan niet noodzakelijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van pegcetacoplan bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (end-stage renal disease, ESRD) die hemodialyse moeten ondergaan.

Interacties:
Hoewel gelijktijdige toediening van iptacopan met sterke inductoren van CYP2C8, UGT1A1, PgP, BCRP en OATP1B1/3, zoals rifampicine, niet klinisch is onderzocht, wordt gelijktijdig gebruik met iptacopan niet aanbevolen wegens de mogelijke verminderde werkzaamheid van iptacopan. In vitro gegevens toonden aan dat iptacopan potentieel CYP3A4 en CYP2C8 kan induceren. Voorzichtigheid is geboden indien gelijktijdige toediening van iptacopan met gevoelige CYP3A4- of CYP2C8-substraten vereist is.

Voor pegcetacoplan is er geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Op basis van in-vitro-gegevens is de kans klein dat pegcetacoplan leidt tot klinische geneesmiddeleninteracties.

Overig:
Zwangerschap of borstvoeding:
Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van iptacopan bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of iptacopan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van iptacopan bij zwangere vrouwen of vrouwen die van plan zijn zwanger te worden, kan, indien nodig, worden overwogen na een beoordeling van de risico's en voordelen. Tijdens de klinische studie van iptacopan stopte één patiënt vanwege zwangerschap.

[6] European Medicines Agency (EMA). DRAFT Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) iptacopan (Fabhalta). Published online 2024. En European Medicines Agency (EMA). Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) Pegcetacoplan (Aspaveli).; 2022.

Pegcetacoplan wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Conclusie toepasbaarheid:
Er zijn geen opvallende verschillen in toepasbaarheid tussen iptacopan en pegcetacoplan.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van iptacopan is weergegeven in Tabel 7. Iptacopan wordt toegediend als capsule, twee maal per dag. Het geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het gebruiksgemak van orale therapie is hoog; in de APPLY-studie was de therapietrouw 99,6%.

Pegcetaoplan wordt twee keer per week toegediend als subcutane infusie met behulp van een spuitpomp.

Tabel 7: Gebruiksgemak van iptacopan vergeleken met pegcetacoplan

	Iptacopan	***Pegcetacoplan***
Toedieningswijze	Orale capsule	Subcutane infusie met behulp van een spuitpomp.
Toedieningsfrequentie	Tweemaal per dag	Tweemaal per week

Conclusie: Iptacopan is gebruiksvriendelijker dan pegcetacoplan omdat de orale toediening minder belastend is voor de patiënt.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) is een niet-erfelijke, zeldzame beenmergziekte. Patiënten met PNH hebben last van ernstige bloedarmoede. Dat komt door de versterkte afbraak van rode bloedcellen, infecties die zorgen voor de afbraak van witte bloedcellen en trombose. PNH-patiënten kunnen klachten hebben van onder meer ernstige vermoeidheid, dyspnoe, buikpijn, erectiele dysfunctie, dysfagie, icterus en donkere verkleuring van de urine. De ziekte gaat samen met een wisselende mate van beenmergfalen. Onbehandelde PNH-patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting.

Bij PNH-patiënten die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven, wordt momenteel pegcetacoplan ingezet. De registratiehouder van iptacopan claimt dat iptacopan tenminste een gelijke waarde heeft als pegcetacoplan.

De effectiviteit en veiligheid van iptacopan versus pegcetacoplan bij de behandeling van patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer anemisch blijven patiënten zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de APPLY-studie en de PEGASUS-studie. In APPLY-studie en de PEGASUS-studie worden respectievelijk iptacopan en pegcetacoplan vergeleken met doorbehandelen met een C5-remmer (eculizumab en/of ravulizumab).

Zowel iptacopan als pegcetacoplan leiden tot klinisch relevante verbeteringen op de cruciale gunstige uitkomsten ten opzichte van doorbehandelen met een C5-remmer. Het bewijs is hiervoor is van redelijke tot hoge kwaliteit.

Iptacopan lijkt een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als pegectacoplan te hebben, waarbij onder behandeling met pegcetacoplan frequent bijwerkingen van lokale reacties op de injectieplaats gerapporteerd worden. De incidentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten van iptacopan is zeer laag. Dit beperkt de mogelijkheid om deze te kunnen vergelijken ten opzichte van pegcetacoplan, hoewel ook bij behandeling van pegcetacoplan de incidentie van deze ongunstige effecten en het aantal stakers laag is. Op basis van de gepubliceerde resultaten lijkt de frequentie van interventiegerelateerde ongunstige effecten ongeveer vergelijkbaar, maar dit is nog zeer onzeker vanwege de zeer lage kwaliteit van het bewijs.

De ervaring met zowel iptacopan als pegcetacoplan is nog beperkt. Het gebruiksgemak van iptacopan is acceptabel met orale toediening twee keer per dag en gebruiksvriendelijker dan pegcetacoplan omdat pegcetacoplan wordt toegediend met subcutane infusies twee keer per week. Dit zal in de spreekkamer tussen behandelaar en patiënt besproken moeten worden in samenhang met de ongunstige effecten.

Er ontbreekt een directe vergelijking van iptacopan vs. pegcetacoplan. Op basis van deze naïeve indirecte vergelijking zien we geen aanwijzingen voor klinisch relevante verschillen en concluderen we dat er sprake is van gelijke waarde tussen beide behandelingen.

De beroepsgroep heeft aangegeven dat het belangrijk is om te achterhalen wat de oorzaak is van de blijvende anemie. Als patiënten een anemie hebben ten gevolge van tijdelijke of persisterende intravasculaire hemolyse (doorbraakhemolyse), kan bijvoorbeeld dosisverhoging van de C5-remmer aangewezen zijn. Indien een anemie persisteert of toeneemt als er sprake is van een (progressieve) bijkomende beenmergziekte zoals een ernstige aplastische anemie, is behandeling van de bijkomende beenmergziekte aangewezen. Indien de anemie veroorzaakt wordt bij patiënten onder behandeling van een C5-remmer door EVH is behandeling met proximale complementremmer nodig waarmee de extravasculaire hemolyse behandeld wordt.

Dit kan dus met iptacopan of met pegcetacoplan. Het is aan de beroepsgroep om de indicatiestelling (hoe en door wie) voor deze middelen op te nemen bij de herziening van de huidige PNH-richtlijn.

Het Zorginstituut concludeert dat iptacopan gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan en voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

4.2 Eindconclusie

Iptacopan voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij PNH-patiënten die anemisch blijven na behandeling met C5-remmer. Het Zorginstituut concludeert dat iptacopan een gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

Advies

Bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) kan iptacopan worden toegepast bij patiënten die anemisch zijn, Hb-waarde <6,5mmol/l, na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met eculizumab of ravulizumab. Behandeling met iptacopan kan de hemoglobinewaarden bij patiënten verbeteren.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur
De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in oktober 2024 met de volgende zoektermen:

Tabel 1. Overzicht databases | 18-10-2024
Gezocht in **E**mbase via Embase.org (1971-heden), **M**edline via Ovid (1946-heden) en **C**ochrane Central via Wiley (1992-heden) respectievelijk aangeduid als **E**, **M**, **C** databases (Db). Legenda: # = nummer zoekopdracht, Db = database, T = treffers, O = ontdubbeled.

#-Db	Zoekstrategie opdrachten	T	O
Zoeken in alle velden / PICO			
1-E	('paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'pnh' OR ('nocturnal' NEAR/3 h$emoglob$$inuria) OR ('marchiafava' NEAR/3 ('anemia' OR 'syndrome' OR 'disease'))) **AND** (('iptacopan'/exp OR 'iptacopan' OR 'fabhalta' OR 'iptacopan hydrochloride') ***OR*** ('pegcetacoplan'/exp OR 'apl 2' OR 'apl2' OR 'aspaveli' OR 'empaveli' OR 'syfovre' OR 'pegcetacoplan')) **AND** (('complement component c5 inhibitor'/exp OR ('c5' NEAR/3 'inhibitor')) ***OR*** ('ravulizumab'/exp OR 'ravulizumab' OR 'alxn1210') ***OR*** ('eculizumab'/exp OR 'soliris' OR 'eculizumab')) **NOT** (('animal'/exp OR animal*:de OR 'nonhuman'/de) NOT 'human'/exp OR 'animal experiment'/exp OR 'experimental animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'rodent'/exp OR rat:ti OR rats:ti OR mouse:ti OR mice:ti) **NOT** ([conference abstract]/lim OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'chapter'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it)	118	**n.v.t.**
2-M	(exp Hemoglobinuria, Paroxysmal/ OR pnh OR (nocturnal ADJ3 h$emoglob$$inuria) OR (marchiafava ADJ3 (anemia OR syndrome OR disease))) **AND** ((iptacopan OR fabhalta OR iptacopan hydrochloride) ***OR*** (apl 2 OR apl2 OR aspaveli OR empaveli OR syfovre OR pegcetacoplan)) **AND** ((exp Complement C5/ OR (c5 ADJ3 inhibitor)) ***OR*** (ravulizumab OR alxn1210) ***OR*** (soliris OR eculizumab)) **NOT** (news OR congres* OR abstract* OR book* OR chapter* OR dissertation abstract*).pt.	72	**n.v.t.**
3-C	([mh ^"Hemoglobinuria, Paroxysmal"] OR "pnh" OR ("nocturnal" NEAR/3 h$emoglob$$inuria) OR ("marchiafava" NEAR/3 ("anemia" OR "syndrome" OR "disease"))) **AND** (("iptacopan" OR "fabhalta" OR "iptacopan hydrochloride") ***OR*** ("apl 2" OR "apl2" OR "aspaveli" OR "empaveli" OR "syfovre" OR "pegcetacoplan")) **AND** (([mh ^"Complement C5"] OR ("c5" NEAR/3 "inhibitor")) ***OR*** ("ravulizumab" OR "alxn1210") ***OR*** ("soliris" OR "eculizumab"))	0	**0**
Observational studies			
4-E	#1 **AND** ('observational study'/exp OR (((nonexperimental* OR non-experimental* OR observation*) NEAR/2 (stud*))):ab,ti)	1	**1**
5-M	#2 **AND** ("Observational Study".pt. OR (((nonexperimental* OR non-experimental* OR observation*) ADJ2 (stud*))).ab,ti.)	0	**0**
RCT			
6-E	#1 **AND** ('randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial (topic)'/de OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))):ab,ti) AND (English OR dutch):la NOT ((systematic-rev* OR meta-analys*):ti)	28	**28**

7-M	#2 **AND** ("Randomized Controlled Trials as Topic"/ OR "Randomized Controlled Trial".pt. OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR ((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*))).ab,ti.) AND (English OR dutch).lg.	16	**2**
Systematic Review			
8-E	#1 **AND** ('systematic review'/exp/mj OR 'meta analysis'/exp/mj OR (meta-analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) NEAR/2 (review*))):ti,ab,kw OR 'Cochrane Database Syst Rev'/ta)	5	**4**
9-M	#2 **AND** ("Systematic Review".pt. OR "Meta-Analysis".pt. OR (meta-analys* OR metaanalys* OR ((systematic*) ADJ2 (review*))).ab,ti,kw.) AND (English OR dutch).lg.	4	**0**
Cost Effectiveness			
10-E	#1 **AND** ('cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis')	7	**5**
11-M	#2 **AND** (exp Cost-Effectiveness Analysis/ OR exp Cost-Benefit Analysis/ OR cost effectiveness OR cost effectiveness analysis OR cost effectiveness ratio OR cost efficiency analysis OR cost-effectiveness analysis)	5	**0**
Total		66	**40**

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
APPLY Peffault de Latour, 2024[7] NCT04558918	Fase III, openlabel, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicenter onderzoek. Follow-up duur: 24 weken voor het primaire eindpunt	N=97	Volwassen patiënten met PNH met hemoglobinewaarden <10 gram/deciliter die ten minste 6 maanden behandeld waren met een stabiele dosering van eculizumab of ravulizumab	Iptacopan orale capsules twee maal daags (n=62) Eculizumab of ravulzimab intravenous infuus (n=35) eculizumab werd tweewekelijks toegediend; ravulizumab werd achtwekelijks toegediend.	- Respons gedefinieerd als een toename versus baseline van Hb ≥ 2 g/dL zonder transfusies - Respons gedefinieerd als Hb ≥12 g/dL, zonder transfusies - Gemiddelde verandering in hemoglobinewaarde - Transfusieonafhankelijkheid - verandering in absoluut aantal reticulocyten - LDH waarden - functionele vermoeidheid/kwaliteit van leven (FACIT-F) - ongunstige effecten	Open-label design geeft risico op bias bij zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven. Een follow-up duur van 24 weken is erg kort om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan op de lange termijn. Zeker gezien het feit dat iptacopan in de klinische praktijk veelal levenslang toegediend zal worden.
PEGASUS Hillmen, 2021[8] NCT03500549	Fase III, openlabel, gerandomiseerd, actief gecontroleerd, multicenter onderzoek.	N=80	Volwassen patiënten met PNH met hemoglobinewaarden <10,5 gram/deciliter (overeenkomend met <6,5 mmol/L) die ten minste 3 maanden behandeld waren met een stabiele dosering van eculizumab	Pegcetacoplan subcutaan infuus tweewekelijks toegediend (n=41) Eculizumab intraveneus infuus	- Gemiddelde verandering in hemoglobinewaarde - Transfusieonafhankelijkheid - Verandering in absoluut aantal reticulocyten - LDH waarden	Open-label design geeft risico op bias bij zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven. Een follow-up duur van 16 weken is erg kort om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan op de lange termijn. Zeker gezien het feit dat

[7] Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2024;390(11):994-1008. doi:10.1056/NEJMOA2308695
[8] Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2021;384(11):1028-1037. doi:10.1056/NEJMOA2029073

	Follow-up duur: 16 weken voor het primaire eindpunt		tweewekelijks toegediend (n=39)	- Functionele vermoeidheid/kwaliteit van leven (FACIT-F) - Ongunstige effecten	pegcetacoplan in de klinische praktijk veelal levenslang toegediend zal worden.

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
de Latour et al. 2022;9(9).	Lange termijn fase van deze PEGASUS studie is niet gerandomiseerd; voldoet niet de PICO.

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken Iptacopan
EMA / CBG	2024	European Public Assessment Report (EPAR) Iptacopan
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken Pegcetacoplan
EMA / CBG		European Public Assessment Report (EPAR) Pegcetacoplan
NVvH	2016	Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Iptacopan (n=62)	Eculizumab of ravulizumab (n =35)	Pegcetacoplan (n=41)	Eculizumab (n=39)
Man	31%	68%	34%	44%
Gemiddelde leeftijd -jaar	51,7 (SD 16,9)	49,8 (16,7)	50 (range 19-81)	47 (23-78)
Body mass index – gemiddeld (SD)	24,9 (5,0)	26,9 (6,3)	26,7 (4,3)	25,9 (4,3)
Aantal patiënten met een transfusie in de 12 maanden voorafgaand aan de eerste dosis				
Aantal transfusies in de voorafgaande 12 maanden – aantal (%)	-		10 (24)	6 (15)
Gemiddeld aantal transfusies in 6 maanden voorafgaand aan de randomisatie (SD)	3,1 (2,6)		-	
Diagnose van aplastische anemie in het verleden - %			27%	23%
Tijd sinds PNH diagnose (range) jaar	Gemiddeld SD 11,9 (9,8)	Gemiddeld SD 13,5 (10,9)	Mediaan 6,0 (range 1-31)	Mediaan 9,7 (range 1-38)
Duur van eerdere behandeling met C5-remmer – jaar	Gemiddeld (SD) 3,8 (3,6)	Gemiddeld (SD) 4,2 (3,9)	Mediaan 4,4 (range 0,4-17,1)	Mediaan 3,4 (range 0,3-13,8)
Hemoglobine – g/dl (SD)	8,9 (0,7)	8,9 (0,9)	8,7 (1,1)*	8,7 (0,9)*
Aantal reticulocyten x 10^9/liter (SD) (normaalwaarde 30-120)	193,2 (93,6)	190,6 (80,9)	217,5 (75)	216,2 (69,1)
Lactate dehydrogenase — U/liter (normal reference range)	272,7 (84,8)	272,7 (84,8)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Totaal bilirubine - µmol/liter (SD) (normaalwaarde 1,7-18,8)	31,6 (30,5)	31,8 (20,3)	42,5 (31,5)	40,5 (26,6)

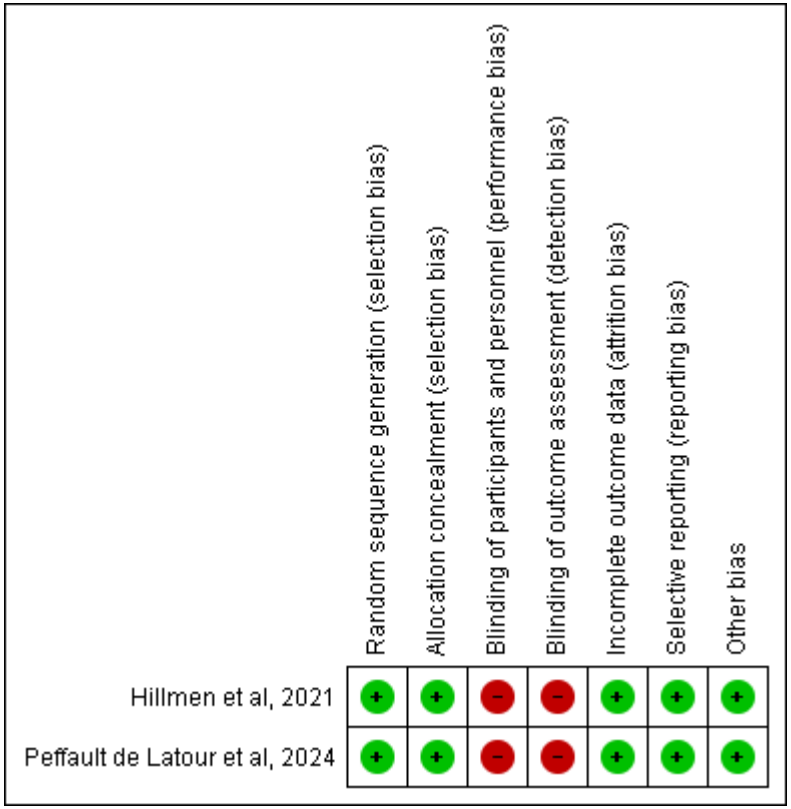
FACIT score (SD)#	34,7 (9,8)	30,8 (11,5)	32,2 (11,4)	31,6 (12,5)

SD = standaarddeviatie;

* De normaalwaarde voor vrouwen is 12 - 16 en voor mannen 13,6 – 18.

Scores op de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale lopen van 0 tot 52, waarbij hogere scores minder vermoeidheid aanduiden

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias



Bijlage 7: GRADE evidence profiel

vergelijking Iptacopan versus Pegcetacoplan bij PNH: GRADE evidence profile.

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Vergelijkende behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Iptacopan: Transfusie-onafhankelijkheid (follow up: 24 weken; vastgesteld met: Percentage patiënten zonder transfusiebehoefte: klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	59/62 (95.2%)	14/35 (40.0%)	**RR 2.38** (1.58 tot 3.58)	**552 meer per 1.000** (from 232 meer tot 1.000 meer)	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Transfusie-onafhankelijkheid (follow up: 16 weken; vastgesteld met: Percentage patiënten zonder transfusiebehoefte; klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	35/41 (85.4%)	6/39 (15.4%)	**RR 5.55** (2.63 tot 11.71)	**700 meer per 1.000** (from 251 meer tot 1.000 meer)	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL
Iptacopan: Mate van hemolyse (follow up: 24 weken; vastgesteld met: hemoglobine normalisatie; klinische relevantiegrens onbekend)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	42/60 (70.0%)	0/35 (0.0%)	Niet te berekenen	70%	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Mate van hemolyse (follow up: 16 weken; vastgesteld met: hemoglobine normalisatie; klinische relevantiegrens onbekend)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	14/41 (34.1%)	0/39 (0.0%)	Niet te berekenen	39%	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL
Iptacopan: Mate van hemolyse (follow up: 24 weken; vastgesteld met: de verandering in hemoglobinewaarde van baseline tot week 24 in g/dl; klinische relevantiegrens SMD 0,5)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	3.6 (95% BI 2,3 tot 3,9)	-0.06 (95% BI -0,5 tot 0,3)	-	MD **3.66 hoger** (3.2 hoger tot 4.12 hoger)	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Vergelijkende behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
Pegcetacoplan: Mate van hemolyse (follow up: 16 weken; vastgesteld met: de verandering in hemoglobinewaarde van baseline tot week 16 in g/dl; klinische relevantiegrens SMD 0,5)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	2.37 (SEM 1.6)	-1.47 (SEM 0.7)	-	MD **3.84 hoger** (2.33 hoger tot 5.34 hoger)	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL
Iptacopan: Mate van hemolyse (follow up: 24 weken; vastgesteld met: Procentuele verandering in LDH spiegel t.o.v. baseline)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden			-	**0** (0 tot 0)	⨁⨁⨁⨁ Hoog	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Mate van hemolyse (follow up: 16 weken; vastgesteld met: absolute verandering in LDH-spiegel t.o.v. baseline)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[a]	niet gevonden	-15 (SEM 43.7)	-10 (SEM 71)	-	MD **0.5 lager** (181.3 lager tot 172 hoger)	⨁⨁⨁◯ Redelijk[a]	CRUCIAAL
Iptacopan: Kwaliteit van leven (follow up: 24 weken; vastgesteld met: de FACIT-Fatigue score, verschil t.o.v. baseline; klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig[b]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	8.6 (95% BI 6,7 tot 10,5)	0.31 (95% BI -2,2 tot 2,8)	-	MD **8.29 hoger** (5.28 hoger tot 11.29 hoger)	⨁⨁⨁◯ Redelijk[b]	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Kwaliteit van leven (follow up: 16; vastgesteld met: de FACIT-Fatigue score, het verschil vanaf baseline t.o.v. baseline:Klinische relevantiegrens 5 punten)												
1	gerandomiseerde trials	ernstig[b]	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	9.2 (SEM 1.6)	2.7(SEM 2.8)	-	MD **11.9 hoger** (5.49 hoger tot 18.25 hoger)	⨁⨁⨁◯ Redelijk[b]	CRUCIAAL
Iptacopan: Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 24 weken: klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25))												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[c]	zeer ernstig[d]	niet gevonden	0/62 (0.0%)	1/35 (2.9%)	Niet te berekenen	2,9%	⨁⨁◯◯ Zeer laag[c,d]	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 16 weken;klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)												

Certainty assessment							Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Vergelijkende behandeling	Relatief (95% CI)	Absoluut (95% CI)		
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[e]	zeer ernstig[d,f]	niet gevonden	1/41 (2.4%)	1/39 (2.6%)	**RR 0.95** (0.06 tot 14.69)	**1 minder per 1.000** (from 24 minder tot 351 meer)	⨁◯◯◯ Zeer laag[d,e,f]	CRUCIAAL
Iptacopan: aantal stakers (follow up: 24 weken: klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25))												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig[c]	ernstig[d]	niet gevonden	0/62 (0.0%)	0/35 (0.0%)	Niet te berekenen	0%	⨁⨁◯◯ Laag[c,d]	CRUCIAAL
Pegcetacopan: aantal stakers (follow up: 16 weken: klinische relevantiegrens RR 0,75 en 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	Niet ernstig	ernstig[e]	ernstig[d]	niet gevonden	3/41 (7.3%)	0/39 (0.0%)	Niet te berekenen	7,3%	⨁◯◯◯ laag[d,e]	CRUCIAAL

CI: Confidence interval; **MD:** Mean difference; **RR:** Risk ratio

a. Het 95% betrouwbaarheidsinterval is zeer breed en overschrijdt de non-inferioriteitsgrens van 20U/L.
b. Open-label design (bij risico op bias, kwaliteit van leven)
c. Een follow-up duur van 24 weken is erg kort om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van iptacopan op de lange termijn. Zeker gezien het feit dat iptacopan in de klinische praktijk veelal levenslang toegediend zal worden.
d. Er zijn zeer weinig events in beide behandelarmen, waardoor er geen sprake is van een optimal information size. Een aantal events méér in een behandelarm, verandert het relatieve risico aanzienlijk.
e. Een follow-up duur van 16 weken is erg kort om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van pegcetacoplan op de lange termijn. Zeker gezien het feit dat pegcetacoplan in de klinische praktijk veelal levenslang toegediend zal worden.
f. Voor de bepaling van de onnauwkeurigheid is uitgegaan van de default klinische relevantiegrenzen (0,75 en 1,25). Deze worden overschreden door de onderste en de bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval.

Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken Fabhalta. 2024.
2. Nederland Z. Pakketadvies Sluisgeneesmiddel Pegcetacoplan (Aspaveli®) 2022 [Available from: https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/09/16/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-pegcetacoplan-aspaveli.
3. Hematologie NVv. Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie. 2016.
4. Nederland Z. Pakketadvies Eculizumab (Soliris®) Bij Paroxismale Nachtelijke Hemoglobinurie. 2017.
5. Risitano AM, Marotta S, Ricci P et al. Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. *Front Immunol* 2019;10:1157.
6. Risitano AM, Peffault de Latour R. How we('ll) treat paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diving into the future. *Br J Haematol* 2022;196:288-303.
7. Debureaux PE, Kulasekararaj AG, Cacace F et al. Categorizing hematological response to eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a multicenter real-life study. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:2600-2.
8. McKinley CE, Richards SJ, Munir T et al. Extravascular hemolysis due to C3-loading in patients with PNH treated with eculizumab: Defining the clinical syndrome. *Blood* 2017;130
9. NVvKCeL. Algemeen overzicht referentiewaarden. 2022.
10. de Latour RP, Mary JY, Salanoubat C et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. *Blood* 2008;112:3099-106.
11. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004;126:133-8.
12. Socié G, Mary JY, de Gramont A et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. *Lancet* 1996;348:573-7.
13. Nishimura JI, Kanakura Y, Ware RE et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:193-207.
14. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:375-96.
15. Hill A, Platts PJ, Smith A et al. The Incidence and Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and Survival of Patients in Yorkshire. *Blood* 2006;108:985.
16. Cella D, Johansson P, Ueda Y et al. Clinically important change for the FACIT-Fatigue scale in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a derivation from international PNH registry patient data. *J Patient Rep Outcomes* 2023;7:63.
17. Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG et al. Oral Iptacopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2024;390:994-1008.
18. Hillmen P, Szer J, Weitz I et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal ` Hemoglobinuria. *N Engl J Med* 2021;384:1028-37.
19. Samenvatting van de productkenmerken Aspaveli. 2022.

Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van iptacopan (Fabhalta®) bij de behandeling van patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie die anemisch blijven ondanks behandeling met C5-remmer

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | Maart 2025

Colofon

Zaaknummer	2024013446
Volgnummer	
Contactpersoon	Dr. E de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	P.C.G. Klein
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Novartis

Inhoudsopgave

	Colofon	**2**
1	**Inleiding**	**4**
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	**Uitgangspunten**	**5**
2.1	Aantal patiënten	5
2.2	Substitutie	6
2.3	Kosten per patiënt per jaar	6
2.4	Aannames	8
3	**Budgetimpact**	**10**
4	**Conclusie**	**12**
5	**Referenties**	**13**

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van iptacopan (Fabhalta®) op bijlage 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Uitgangspunten voor deze budgetimpactanalyse (BIA) zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling. Er wordt alleen rekening gehouden met geneesmiddelenkosten. Mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget worden dus buiten beschouwing gelaten in de berekeningen.

Er wordt uitgegaan van de patiëntendoelgroep waarvoor Zorginstituut Nederland heeft aangegeven dat de behandeling een therapeutische gelijke waarde heeft ten opzichte van de vergelijkende behandeling (zie het farmacotherapeutisch rapport).

1.1 Geregistreerde indicatie

Iptacopan (Fabhalta®) is geregistreerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met PNH die hemolytische anemie hebben.[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De voorgestelde plaats van iptacopan is bij patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) anemisch blijven. Bij patiënten die anemisch blijven ondanks behandeling met een C5-remmer, wordt sinds 1 mei 2023 pegcetacoplan vergoed uit het basispakket van de zorgverzekering voor deze patiëntgroep. Pegcetacoplan is in dit dossier de vergelijkende behandeling.

Zie het Farmacotherapeutisch rapport voor een uitgebreide beschrijving van de plaats van iptacopan in het behandelalgoritme voor patiënten met PNH die hemolytische anemie hebben.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen.[2] Uit internationale cijfers blijkt dat de 15-jaars prevalentie wordt geschat op ~16 per 1 miljoen inwoners en de incidentie op ~1,3 per 1 miljoen inwoners per jaar.[3, 4]

Voor een realistische schatting van de te verwachten patiëntaantallen heeft het Zorginstituut contact gehad met het expertisecentrum PNH. Volgens het expertisecentrum zijn er ongeveer 200 patiënten met PNH in Nederland. Gezien de voorgestelde plaats van iptacopan in het behandelalgoritme, wordt voor de schatting van het aantal patiënten in deze BIA gekeken naar het aantal patiënten dat wordt behandeld met een complementremmer. Dit zijn volgens het expertisecentrum momenteel 90 patiënten.

In 2023 heeft het Zorginstituut een BIA van pegcetacoplan afgerond.[5] Pegcetacoplan heeft dezelfde indicatie als iptacopan, en destijds schatte het Zorginstituut dat er 24 patiënten zijn die anemisch zijn ondanks behandeling met een C5-remmer. Al deze patiënten zouden in aanmerking komen voor behandeling met pegcetacoplan en dus ook iptacopan (indien vergoed). In haar recente contact met het expertisecentrum heeft het Zorginstituut gevraagd of deze patiëntaantallen nog steeds een realistische weergave van de Nederlandse praktijk geven. Het expertisecentrum gaf aan dat dit niet het geval is. Op papier komt ongeveer 20% van de patiënten die behandeld worden met complementremmers in aanmerking voor behandeling met een nieuwe(re) behandeling zoals pegcetacoplan en iptacopan (indien vergoed). Dit zou neerkomen op ongeveer 18 patiënten (=90 * 20%). Echter, het expertisecentrum geeft aan dat 15 patiënten een realistischere schatting geeft. Het Zorginstituut rekent daarom met 15 prevalente PNH patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een nieuwe(re) complementremmer. Volgens het expertisecentrum zijn er in de eerste 11 maanden sinds de vergoeding van pegcetacoplan 7 patiënten behandeld met dit nieuwe geneesmiddel.

In lijn met een eerdere BIA voor dezelfde indicatie gaat het Zorginstituut uit van 5 nieuwe (complementremmer behoevende) PNH patiënten per jaar en 5 patiënten die stoppen met het gebruik van een complementremmer. Dit zou betekenen dat 1 van de 5 nieuwe patiënten en 1 van de 5 stoppende patiënten anemisch zijn (=5 * 10%) en in aanmerking komen voor behandeling met iptacopan (of pegcetacoplan). In Tabel 1 is een overzicht gegeven van het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met iptacopan.

In de budgetimpactanalyse van pegcetacoplan hanteerde het Zorginstituut een marktpenetratie van 100%.[5] Omdat pegcetacoplan en iptacopan zullen gaan concurreren gaat het Zorginstituut in deze budgetimpactanalyse uit van een lagere marktpenetratie van 50%. Daarmee neemt het Zorginstituut aan dat pegcetacoplan en iptacopan gelijkwaardig ingezet zullen worden. Het expertisecentrum verwacht in de komende 3 jaar een gelijkwaardige inzet van pegcetacoplan en iptacopan. Echter, op de langere termijn zal iptacopan mogelijk een groter marktdeel in gaan nemen dan pegcetacoplan vanwege de gemakkelijkere toediening (oraal vs. subcutaan).

Verder wordt in de BIA gerekend met halfjaar correctie voor de startende en stoppende patiënten. Vanuit pragmatisch oogpunt neemt het Zorginstituut aan dat de startende patiënten al ten minste 3 maanden een C5-remmer gebruiken, en dat stoppende patiënten dit aan het einde van het jaar doen.

De gebruikte patiëntschattingen zijn te vinden in Tabel 1.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met iptacopan

	Jaar_1	Jaar_2	Jaar_3
Voortgezette behandelingen (heel jaar)	15	15	15
Voortgezette behandeling die gestopt worden (half jaar)	1	1	1
Startende behandeling (half jaar)	1	1	1
Marktpenetratie	50%	50%	50%
Totale aantal patiënten dat per jaar gebruik zal maken van iptacopan (afgerond)	**9**	**9**	**9**

Indicatie uitbreidingen en risico op off-label gebruik
De registratiehouder geeft aan dat iptacopan voor onder andere C3-glomerulopathie (C3G), IgA-nefropathie (IgAN) en atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) onderzocht wordt.

Vanwege het bestaande weesgeneesmiddelenarrangement binnen PNH, waarvan de registratiehouder verwacht dat iptacopan hier ook onderdeel van zal uitmaken, wordt off-label gebruik niet verwacht.

2.2 Substitutie

De voorgestelde plaats van iptacopan is bij patiënten met PNH die ondanks behandeling met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) anemisch blijven. Deze patiënten werden voorheen door een gebrek aan andere behandelopties in principe doorbehandeld met een C5-remmer met ondersteunende behandeling zoals transfusies. Recent is met pegcetacoplan een nieuwe behandeloptie toegevoegd aan het behandelarsenaal van deze anemische PNH patiënten.[5] Iptacopan zal na vergoeding de tweede behandeloptie zijn voor anemische PNH patiënten en zal direct concurreren met pegcetacoplan. In deze budgetimpactanalyse wordt daarom rekening gehouden met substitutie van pegcetacoplan door iptacopan.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Iptacopan
De apotheekinkoopprijs (AIP) van iptacopan is € 24.080 per 56 capsules. De registratiehouder geeft aan dat deze lijstprijs overeenkomt met de lijstprijs van een verpakking met daarin acht injectieflacons met pegcetacoplan. Op basis van deze informatie kost iptacopan € 430 (= € 24.080 /56) per capsule. De dosering is tweemaal daags één capsule van 200 mg iptacopan. In een jaar heeft een patiënt daardoor 730 capsules nodig (= 2 capsules * 365 dagen). De kosten per patiënt per jaar van iptacopan zijn daarmee € 313.900 (730 capsules * € 430).

Behandeling met iptacopan is in principe chronisch.

Pegcetacoplan
De apotheekinkoopprijs (AIP) van pegcetacoplan is € 3.010 per injectie van 1.080 mg.[5] Het doseringsschema van pegcetacoplan is tweedelig[5]:

1) een oplaaddosis waarin naast pegcetacoplan ook de huidige (onderhouds-) dosis ravulizumab of eculizumab gecontinueerd wordt (alleen eerste maand). Omdat ravulizumab momenteel veruit het meest ingezet wordt (~90%) rekent het Zorginstituut in deze BIA enkel met de dosering en kosten van ravulizumab.
2) De toediening van onderhoudsdosis pegcetacoplan (na eerste maand).

Behandeling met pegcetacoplan is in principe chronisch. Het is ook mogelijk om de dosis van pegcetacoplan te verhogen. Om hier rekening mee te houden in de berekening van de budgetimpact is gebruik gemaakt van gegevens uit de PEGASUS studie om de verdeling van de

patiënten over de verschillende doseringen te bepalen.[6] De doseringen verdeling van patiënten voor de dosisverhoging staan in Tabel 2. In Tabel 3 staat de berekening van het gemiddeld aantal flacons per patiënt per jaar.

Tabel 2: Dosering en verdeling patiënten naar dosisverhoging

	Pegcetacoplan	Ravulizumab
Oplaaddosis (eerste maand)	1,080 mg SC toediening 2x per week	Huidige (onderhouds-) dosering continueren
Onderhoudsdosis (na eerste maand)	1,080 mg SC toediening 2x per week	
Dosisverhoging en patiëntverdeling	1,080 mg SC toediening 3x per week:	
	Week 8-14: 2,4% Week 15-16: 4,9% Week 17+: 4,9%	

Tabel 3: Overzicht berekening flacons pegcetacoplan

	1080mg 2x/week	1080mg 3x/week	Aantal flacons
Week 1-4	100%	0%	8
Week 5-7	100%	0%	6
Week 8-14	97,6%	2,4%	14,06
Week 15-16	95,1%	4,9%	4,03
Week 17-26	95,1%	4,9%	20,17
Week 26-52	95,1%	4,9%	52,44
Totaal aantal flacons eerste 6 maanden*			52
Totaal aantal flacons laatste 6 maanden*			52
Totaal aantal flacons heel 1e jaar*			105
Totaal aantal flacons na 1e jaar (jaarlijks)*	95,1%	4,9%	105

* afgerond op hele flacons.

Kosten pegcetacoplan (onderhoudsbehandeling; na 1e jaar)
Het Zorginstituut berekent dat er jaarlijks 105 flacons nodig zijn voor de onderhoudsbehandeling met pegcetacoplan (d.w.z. exclusief oplaaddosering C5 remmer; in de vervolgjaren na eerste jaar behandeling). De jaarlijkse kosten van onderhoudsbehandeling met pegcetacoplan zijn daarmee € 316.050 (105 flacons * € 3.010 per flacon).

Kosten ravulizumab (oplaaddosering eerste maand)
Voor de gemiddelde kosten van ravulizumab heeft het Zorginstituut zich laten informeren door het expertisecentrum PNH. Het expertisecentrum geeft aan dat de gemiddelde dosering van ravulizumab 3.300 mg iv elke 8 weken bedraagt voor PNH patiënten tussen de 60 en 100kg. Eén flacon ravulizumab van 3ml met daarin 100mg/ml (300mg werkzame stof per flacon) kost € 4.320 (excl. BTW; medicijnkosten.nl - november 2024). Zodoende berekent het Zorginstituut dat de kosten van één dosering (goed voor 8 weken) ravulizumab € 47.520 bedraagt (= 3.300mg / 300mg per flacon * € 4.320). De kosten van het continueren van de huidige onderhoudsbehandeling (voor 4 weken) met ravulizumab bedragen € 23.760 (= € 47.520 / 2).

In Tabel 4 staat de dosering en de kosten van ravulizumab weergegeven.

Tabel 4: Overzicht flacons en kosten ravulizumab

	Flacons/jaar	Kosten/jaar	Kosten/ 4 weken
3.300 mg IV elke 8 weken	73	€ 314.820	€ 23.760

* afgerond op hele flacons

Kosten pegcetacoplan + onderhoudsdosering (4 weken) ravulizumab.
De kosten per patiënt van pegcetacoplan voor de eerste jaar van behandelen (d.w.z. inclusief oplaaddosering C5 remmer) zijn € 339.810 (= € 316.050 + € 23.760).

Voor het hanteren van halfjaar correctie voor de startende en stoppende anemische patiënten maakt het Zorginstituut onderscheid tussen de eerste 6 maanden van behandeling en de laatste 6 maanden van behandeling. Dit omdat de oplaaddosering alleen in de eerste maand van behandeling plaatsvindt. De kosten zijn daarom iets hoger in de eerste 6 maanden dan in de laatste 6 maanden van het eerste behandeljaar. De kosten voor de eerste 6 maanden worden geraamd op € 180.280, en voor de laatste 6 maanden op € 156.520.

Overzicht kosten per patiënt per jaar
In Tabel 5 staat een overzicht van de kosten per patiënt per jaar die gebruikt zijn in het berekenen van het macrokostenbeslag en de budgetimpact van iptacopan.

Tabel 5: Totale kosten per patiënt per jaar iptacopan en pegcetacoplan

	Iptacopan		Pegcetacoplan (+ ravulizumab 4 weken)	
	Capsules	Kosten (gemiddeld)	Flacons (gemiddeld)	Kosten (gemiddeld)
Eerste jaar	730	€ 313.900	105	€ 339.810
Vervolgjaren	730	€ 313.900	105	€ 316.050
Eerste 6 maanden	365	€ 156.950	52	€ 180.280*
Maand 7-12	365	€ 156.950	52	€ 156.520*

* door afronding komt de som van deze getallen niet helemaal overeen met de totale kosten voor het eerste behandeljaar.

Overige aannames m.b.t. kosten
Deze BIA houdt geen rekening met de prijskortingen die van kracht zijn voor ravulizumab (en eculizumab) en pegcetacoplan. Destijds adviseerde het Zorginstituut om een prijskorting op de lijstprijs van eculizumab te bedingen van ten minste 90%.[7] Het Zorginstituut concludeerde dat ravulizumab niet duurder mocht zijn dan eculizumab.[8] En indien een prijskorting van 90% bedongen werd op de C5 remmers, dan zou de lijstprijs van pegcetacoplan nog met 85% moeten zakken.[5]

Overige kosten zoals toedieningskosten en kosten van vaccinatie voor de start van behandeling met complementremmers worden niet meegenomen in deze BIA.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Van de 90 patiënten die worden behandeld met een complementremmer komen er 18 in aanmerking voor behandeling met een nieuwere behandeling (iptacopan/ pegcetacoplan). In de praktijk zullen er ongeveer 15 patiënten daadwerkelijk behandeld worden met deze nieuwere middelen. Bron: expertisecentrum PNH.
- Er komen jaarlijks 5 nieuwe PNH patiënten bij, waarvan 1 patiënt anemisch blijft ondanks behandeling met een C5-remmer.

    - Er wordt een halfjaarcorrectie toegepast op deze nieuwe patiënten, waarbij aangenomen wordt dat deze al ten minste 3 maanden een C5-remmer gebruiken.
- Daarnaast zullen er jaarlijks 5 patiënten een behandeling met een complementremmer staken, waarvan 1 patiënt anemische patiënt onder behandeling met iptacopan/pegcetacoplan.
    - Er wordt een halfjaarcorrectie toegepast op de prevalente patiënten die de behandeling staken.
- Het Zorginstituut schat in dat de marktpenetratie van iptacopan 50% zal bedragen in het derde jaar na opname. Daarbij veronderstelt het Zorginstituut een gelijkwaardige inzet van iptacopan en pegcetacoplan. Het expertisecentrum PNH geeft aan dat een gelijkwaardige inzet van iptacopan en pegcetacoplan in de komende 3 jaar overeenkomt met de verwachtingen van het expertisecentrum. Echter, vanwege het toedieningsgemak van iptacopan (oraal) wordt er wel verwacht dat iptacopan op de langere termijn meer ingezet zal gaan worden dan pegcetacoplan (subcutaan).
- Er wordt gerekend met een standaard therapietrouw van 100%.
- Er wordt aangenomen dat de dosisverhogingen voor pegcetacoplan en ravulizumab zoals geobserveerd in de PEGASUS studie representatief zijn voor de Nederlandse situatie.

3 Budgetimpact

In tabel 3 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer iptacopan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de behandeling van patiënten met PNH. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen. Mogelijke extra kosten of besparingen daarbuiten zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Het macrokostenbeslag van iptacopan bedraagt jaarlijks € 2.825.100 in eerste tot en met derde jaar na opname in het pakket. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact -€ 230.180 in het eerste jaar en -€ 40.100 in de jaren 2 en 3 na opname in het pakket. Opname van iptacopan is dus kostenbesparend (o.b.v. de lijstprijzen).

Tabel 3: Budgetimpact iptacopan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Marktpenetratie (prevalente patiënten)	50%	50%	50%
Aantal prevalente patiënten	15	15	15
Aantal startende patiënten (anemisch)	1	1	1
Aantal stoppende patiënten (anemisch)	1	1	1
Totale kosten per jaar iptacopan (macrokostenbeslag)	€ 2.825.100	€ 2.825.100	€ 2.825.100
Prevalente patiënten	€ 2.511.200	€ 2.511.200	€ 2.511.200
Startende patiënten (anemisch)	€ 156.950	€ 156.950	€ 156.950
Stoppende patiënten (anemisch)	€ 156.950	€ 156.950	€ 156.950
Totale kosten per jaar pegcetacoplan (substitutie)	€ 3.055.280	€ 2.865.200	€ 2.865.200
Prevalente patiënten	€ 2.718.480	€ 2.528.400	€ 2.528.400
Startende patiënten (anemisch)	€ 180.280	€ 180.280	€ 180.280
Stoppende patiënten (anemisch)	€ 156.520	€ 156.520	€ 156.520
Budgetimpact	**-€ 230.180**	**-€ 40.100**	**-€ 40.100**

4 Conclusie

Naar verwachting zullen er jaarlijks 9 patiënten met PNH die anemisch blijven ondanks behandeling met C5-remmer gebruik gaan maken van iptacopan. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 313.900. Er vindt substitutie plaats van pegcetacoplan, waarvan de kosten per patiënt per jaar € 339.810 in het eerste jaar (i.v.m. overlappende onderhoudsdosering ravulizumab) en € 316.050 in de vervolgjaren bedragen. In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van iptacopan € 2.825.100. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op -€ 40.100. Daarmee is opname van iptacopan kostenbesparend ten opzichte van behandeling met pegcetacoplan. De prijzen van zowel pegcetacoplan als ravulizumab (gebruikt tijdens oplaaddosis met pegcetacoplan) zijn onderhevig aan (confidentiële) prijsonderhandelingen, waardoor moeilijk te voorspellen is of in de praktijk iptacopan kostenbesparend is. Echter aangezien iptacopan vergelijkbare therapeutische waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan mag opname in het pakket niet leiden tot meerkosten.

Er bestaat met name onzekerheid over het aantal patiënten dat gebruik zal gaan maken van iptacopan, en de C3-remmers in het algemeen. In haar BIA van pegcetacoplan uit 2023 schatte het Zorginstituut in dat er jaarlijks 24 patiënten behandeld zouden worden met deze C3-remmer. In de praktijk blijkt de toepassing van pegcetacoplan geringer, met ongeveer 7 patiënten die behandeld zijn in het eerste 11 maanden na opname (o.b.v. input expertisecentrum PNH). Het expertisecentrum PNH geeft aan dat er uiteenlopende verklaringen zijn voor het feit dat minder patiënten dan verwacht gestart zijn met behandeling met pegcetacoplan. Voor een deel van de patiënten heeft de toedieningsvorm en frequentie een rol gespeeld bij het niet overstappen van C5-remmer naar pegcetacoplan.

Het is bovendien mogelijk dat, door de eenvoudigere manier van toediening (oraal), iptacopan in de Nederlandse praktijk de voorkeur krijgt van patiënten over pegcetacoplan (subcutane toediening). Mogelijk kunnen er ook aanvullende patiënten behandeld worden met iptacopan die momenteel afzien van behandeling met pegcetacoplan vanwege de toedieningswijze. Hierdoor zou de budgetimpact in de werkelijkheid mogelijk hoger uit kunnen vallen.

De genoemde onzekerheden met betrekking tot de patiëntaantallen, en de te verwachten marktpenetratie van iptacopan, wil het Zorginstituut nog valideren bij de beroepsgroep/ expertisecentrum.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 9 december 2024.

5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics. FABHALTA. 2024.
2. Moyo VM, Mukhina GL, Garrett ES, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. British journal of haematology 2004; 126: 133-8.
3. Angastiniotis M, Ball S, Surrallés J, et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. Rare Diseases Epidemiology 2010: 375-96.
4. Hill A, Platts PJ, Smith A, et al. The incidence and prevalence of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire American Society of Hematology 2006.
5. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies geneesmiddel pegcetacoplan (Aspaveli®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH). 2023.
6. Xu B, Kang B, Chen J, et al. Factor B inhibitor iptacopan for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Reviews 2024: 101210.
7. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies eculizumab (Soliris®) bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) - herbeoordeling. 2017.
8. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies ravulizumab (Ultomiris®) bij de behandeling van de beenmergziekte PNH en de bloedziekte aHUS. 2021.