



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2025021239

Datum 10 september 2025
Betreft GVS advies danicopan (Voydeya®) voor paroxismale nachtelijke hemoglobininurie

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

dhr. De Groot
warcg@zinl.nl

Onze referentie

2025021239

Geachte heer Bruijn,

Dit is een rectificatie van de aan uw voorganger gestuurde brief van 8 mei 2025 (referentie 2024011457). Ook het GVS-rapport is gewijzigd.

Zorginstituut Nederland adviseert u over de opname van danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Aanleiding voor dit advies vormde uw verzoek in de brief van 17 februari 2025 (CIBG-25-07864). Het Zorginstituut adviseert u om danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse (EVH) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

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 patiënten hebben een verminderde kwaliteit van leven en een verkorte levensverwachting. In Nederland worden patiënten in eerste instantie behandeld met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab). Als patiënten ondanks behandeling met een C5-remmer bloedarmoede behouden, wordt pegcetacoplan ingezet.

Geregistreerde indicatie

Danicopan (Voydeya®) is geïndiceerd als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben, en is beschikbaar in 50 en 100 mg filmomhulde tabletten. De aanbevolen dosis is 150 mg driemaal daags.

Claim registratiehouder

Danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab heeft meerwaarde ten opzichte van pegcetacoplan bij PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse (EVH).

De registratiehouder verzoekt daarbij om opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert u om danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben op te nemen op bijlage 1B van het GVS met onderstaande bijlage 2 voorwaarde. Omdat het Zorginstituut concludeert dat danicopan in combinatie met een C5-remmer eculizumab of ravulizumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan (monotherapie) mogen de werkelijke kosten van danicopan in combinatie met C5-remmer eculizumab of ravulizumab niet hoger zijn dan de werkelijke kosten van pegcetacoplan (monotherapie).

Datum
10 september 2025

Onze referentie
2025021239

Voorwaarde danicopan

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 <6,5mmol/l.

Wij lichten de totstandkoming van dit advies hieronder nader toe.

Inhoudelijke beoordeling

Toets onderlinge vervangbaarheid

Danicopan kan niet geclusterd worden met pegcetacoplan vanwege een verschil in toedieningsweg. Recent heeft het Zorginstituut een advies aan u uitgebracht¹ om een andere proximale complementremmer, namelijk iptacopan, op te nemen in het GVS en deze te plaatsen op bijlage 1B. Iptacopan heeft dezelfde toedieningsweg als danicopan. Bij de beoordeling van de criteria van onderlinge vervangbaarheid van danicopan is daarom vergeleken met het geneesmiddel iptacopan. Het indicatiegebied van danicopan en iptacopan is niet gelijksoortig. Danicopan is op grond daarvan niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Het Zorginstituut heeft vervolgens beoordeeld of danicopan op bijlage 1B opgenomen kan worden.

Therapeutische waarde

Recent beoordeelde het Zorginstituut pegcetacoplan voor PNH². Er is geconcludeerd dat pegcetacoplan monotherapie op basis van een gerandomiseerde studie ten opzichte van C5-remmers bij de behandeling van volwassen patiënten met PNH die na behandeling gedurende ten minste 3 maanden met een C5-remmer anemisch zijn met een hemoglobinewaarde <6,5 mmol/l een meerwaarde heeft ten opzichte van de C5 remmers eculizumab of ravulizumab en daarmee voldoet aan SWP. Voor danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab is eveneens een studie uitgevoerd bij patiënten die anemisch bleven na tenminste 3 maanden behandeling met een C5-remmer. Een direct vergelijkende studie van pegcetacoplan ten opzichte van danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab is niet voor handen en daarom is een indirecte naïeve vergelijking gemaakt. Deze laat zien dat de gunstige effecten van

¹ <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2025/03/18/gvs-advies-iptacopan-fabhalta-bij-pnh>

² <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2022/09/16/pakketadvies-sluisgeneesmiddel-pegcetacoplan-aspaveli>

danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab vergelijkbaar zijn met die van pegcetacoplan monotherapie: danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab leidt in een vergelijkbare mate tot een klinisch relevante afname in transfusie-onafhankelijkheid, verandering in hemoglobine en verbetering van kwaliteit van leven.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
10 september 2025

Onze referentie
2025021239

Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), geconcludeerd dat danicopan als aanvulling op een C5-remmer een gelijke waarde heeft ten opzichte van behandeling met pegcetacoplan bij volwassen PNH-patiënten (≥ 18 jaar) met residuale anemische hemolyse als gevolg van csEVH. Het Zorginstituut adviseert vergelijkbare bijlage 2 voorwaarden voor beide middelen, namelijk na tenminste 3 maanden behandeling met een C5-remmer.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 8 patiënten per jaar met danicopan voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 54.449 voor danicopan, en € 369.269 voor danicopan plus C5-remmer. In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van alleen danicopan € 408.367, en het macrokostenbeslag van danicopan plus C5-remmer bedraagt € 2.769.517. Er vindt substitutie plaats van pegcetacoplan (plus oplaaddosis C5-remmer), waarvan de kosten per patiënt per jaar € 339.810 bedragen. Hierdoor resulteert de budgetimpact van opname van danicopan plus C5-remmer in jaar 3 in € 375.382. Omdat het Zorginstituut concludeert dat danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan (monotherapie) mogen de werkelijke kosten van danicopan in combinatie met eculizumab of ravulizumab niet hoger zijn dan de werkelijke kosten van pegcetacoplan (monotherapie).

Passende Zorg

In korte tijd is het aanbod van PNH-middelen uitgebreid. Om de gepaste inzet van danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab te waarborgen zal het bestaande weesgeneesmiddelenarrangement of de huidige richtlijn voor de behandeling van PNH worden uitgebreid met danicopan en andere middelen. Daarnaast adviseert het Zorginstituut ook het gecombineerd gebruik van C5-remmers en proximale complementremmers bij PNH te registreren. Het Zorginstituut is hierover in overleg met de beroepsgroep.

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



GVS-rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse

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

*Dit is een gerectificeerde versie van het oorspronkelijke rapport
van 19 maart 2025*

Definitief | 26 augustus 2025

Colofon

Zaaknummer	2024011457
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 Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Advies Pakket en Kwaliteit

Dit is een gecorrigeerde versie van het reeds verzonden GVS-rapport met datum 19 maart 2025. De conclusie onderling vervangbaar is gewijzigd in niet onderling vervangbaar, met als gevolg dat danicopan op bijlage 1B dient te worden geplaatst in plaats van op 1A.

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Danicopan (Voydeya®)	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	6
2.1.3	Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	6
2.2	Conclusie onderlinge vervangbaarheid	6
2.3	Beoordeling therapeutische waarde	6
2.4	Beoordeling kosteneffectiviteit	6
2.5	Beoordeling kostenconsequentieraming	6
2.6	Conclusie plaatsing op lijst 1B	6
3	Voorstel voor een FK-advies	8
	Literatuur	9

1 Inleiding

In de brief van 17 februari 2025 (CIBG-25-07864) verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel danicopan (Voydeya®). Danicopan is een proximale complementremmer die de extravasculaire hemolyse remt.

1.1 Danicopan (Voydeya®)

Samenstelling^[1]

Elke capsule bevat danicopan. Danicopan 50 mg filmomhulde tabletten bevatten 50 mg danicopan. Danicopan 100 mg filmomhulde tabletten bevatten 100 mg danicopan.

Geregistreerde indicatie^[1]

Danicopan is geïndiceerd als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben.

Dosering^[1]

De aanbevolen startdosis is 150 mg driemaal daags, oraal toegediend met een tussenperiode van ongeveer 8 uur (\pm 2 uur). De dosis kan na een behandeling van ten minste 4 weken worden verhoogd tot 200 mg driemaal daags, afhankelijk van de klinische respons.

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.

Danicopan is een proximale complement remmer, welke is geregistreerd in combinatie met een C5-remmer (ravulizumab of eculizumab, die de intravasculaire hemolyse voorkomen) voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben.

PNH wordt momenteel behandeld met de complementremmers ravulizumab, eculizumab (beide C5-remmers) en pegcetacoplan (C3-remmer, die zowel de intravasculaire als de extravasculaire hemolyse voorkomt). Ravulizumab en eculizumab worden toegediend via intraveneuze infusie en betreffen intramurale geneesmiddelen. Momenteel is alleen pegcetacoplan als subcutane infusie voor deze indicatie opgenomen in het GVS.

Op voorhand kan reeds worden geconcludeerd dat oraal danicopan niet geclusterd kan worden met pegcetacoplan vanwege een verschil in toedieningsweg.

Recent heeft het Zorginstituut een advies aan de minister uitgebracht om een andere proximale complementremmer, namelijk oraal iptacopan^[2], op te nemen in het GVS en deze te plaatsen op bijlage 1B. Daarbij werd geconcludeerd dat iptacopan een gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan. Iptacopan voorkomt net als pegcetacoplan de intra- en extravasculaire hemolyse. Iptacopan heeft dezelfde toedieningsweg als danicopan.

Bij de beoordeling van de criteria van onderlinge vervangbaarheid van danicopan vergelijken we daarom met het geneesmiddel iptacopan.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied

Danicopan is geïndiceerd in *combinatie* met ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben^[1].

Iptacopan is geïndiceerd als *monotherapie* voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die hemolytische anemie hebben.

Iptacopan en danicopan zijn beide geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met PNH die hemolytische anemie hebben.

Iptacopan is ook geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met C3-glomerulopathie (C3G) in combinatie met een renine-angiotensinesysteemremmer (RAS-remmer), of bij patiënten die een RAS-remmer niet verdragen of voor wie een RAS-remmer is gecontra-indiceerd^[3].

De prevalentie van PNH is 1-2:100.000^[2], en die van C3G 1:100.000^[4]. De prevalentie van beide indicaties lijken vergelijkbaar, mogelijk is de prevalentie van PNH iets hoger. Op basis van de prevalentie bij deze weesindicaties is er geen sprake van een duidelijke hoofdindicatie voor iptacopan.

De indicatie C3G is ook onderzocht voor danicopan in een tweetal fase 2 studies^[5]. Op basis van de uitkomsten van deze studies is de ontwikkeling van danicopan bij deze indicatie stopgezet.

Conclusie: Beide middelen zijn geregistreerd voor PNH. Het indicatiegebied van iptacopan is echter breder, namelijk ook C3G. Omdat de prevalentie van PNH en C3G vergelijkbaar zijn, is

sprake van twee hoofdindicaties. Omdat danicopan wel is onderzocht, maar niet is geïndiceerd voor C3G is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 Gelijke toedieningsweg

Danicopan wordt oraal toegediend als capsule, die driemaal per dag moet worden ingenomen en wordt in aanvulling gegeven op infusie met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab)^[1].

Iptacopan wordt oraal toegediend als capsule die tweemaal per dag moet worden ingenomen^[3].

Conclusie: De toedieningsweg van danicopan is gelijk aan die van iptacopan (oraal).

2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Danicopan^[1] en iptacopan^[3] zijn beide bestemd voor volwassenen (≥ 18 jaar).

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Het indicatiegebied van danicopan en iptacopan is niet gelijksoortig. Danicopan is op grond daarvan niet onderling vervangbaar met enig ander middel in het GVS. Bekeken moet worden of danicopan in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

2.3 Beoordeling therapeutische waarde

Danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH. Het Zorginstituut concludeert op basis van de beschikbare data dat danicopan in combinatie met een C5-remmer een meerwaarde heeft ten opzichte van een C5-remmer monotherapie en gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan monotherapie.

Voor de onderbouwing van de conclusie stand van de wetenschap en praktijk en de therapeutische waarde van danicopan in combinatie met een C5-remmer wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport.

2.4 Beoordeling kosteneffectiviteit

Op grond van de uitkomst van een gelijke waarde is geen farmaco-economische analyse uitgevoerd.

2.5 Beoordeling kostenconsequentieraming

Het Zorginstituut schat in dat 8 patiënten per jaar met danicopan voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 54.449 voor danicopan, en € 369.269 voor danicopan plus C5-remmer. Er vindt substitutie plaats van pegcetacoplan (plus oplaaddosis C5-remmer), waarvan de kosten per patiënt per jaar € 339.810 bedragen. In jaar 3 bedraagt het macrokostenbeslag van danicopan € 408.367. De budgetimpact van opname van danicopan komt in hetzelfde jaar uit op € 375.382. Omdat het Zorginstituut concludeert dat danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab een gelijke waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan (monotherapie) mogen de werkelijke kosten van danicopan in combinatie met eculizumab of ravulizumab niet hoger zijn dan de werkelijke kosten van pegcetacoplan (monotherapie).

2.6 Conclusie plaatsing op lijst 1B

Danicopan (Voydeya®) kan op bijlage 1B worden geplaatst met onderstaande bijlage 2 voorwaarde, mits de werkelijke kosten van danicopan in combinatie met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) niet hoger zijn dan de werkelijke kosten van pegcetacoplan (monotherapie).

bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering:

DEFINITIEF | 26 AUGUSTUS 2025 | GVS-rapport
danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse

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

3 Voorstel voor een FK-advies

Bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) kan danicopan in combinatie met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) 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 danicopan in combinatie met een C5-remmer kan de hemoglobinewaarden bij patiënten verbeteren.

Literatuur

1. Samenvatting van de productkenmerken Voydeya. 2024.
2. Zorginstituut H. Pakketadvies Iptacopan (Fabhalta). 2025.
3. Samenvatting van de productkenmerken Fabhalta. 2024.
4. Leids Universitair Medisch Centrum. Patiëntenfolder Complement-gemedieerde systeemziekten.
5. Nester C, Appel GB, Bomback AS et al. Clinical Outcomes of Patients with C3G or IC-MPGN Treated with the Factor D Inhibitor Danicopan: Final Results from Two Phase 2 Studies. *Am J Nephrol* 2022;53:687-700.



Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse

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

Definitief | Mei 2025

Colofon

Zaaknummer	2024011457
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	8
1.1	Aanleiding	8
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	9
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	10
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	12
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	13
2.2	Passend onderzoeksprofiel	14
2.3	Zoekstrategie	14
2.4	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïnccludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten	17
3.3.1	Transfusie-onafhankelijkheid	18
3.3.2	Mate van hemolyse (verandering in gemiddelde hemoglobine-waarde)	18
3.3.3	Mate van hemolyse (verandering in LDH-waarde)	19
3.3.4	Kwaliteit van leven	20
3.3.5	Overige overwegingen	21
3.4	Ongunstige effecten	22
3.4.1	Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten	23
3.4.2	Stakers als gevolg van ongunstige effecten	24
3.4.3	Overige overwegingen	24
3.5	Ervaring	26
3.6	Toepasbaarheid	26
3.7	Gebruiksgemak	28
4	Eindbeoordeling	29
4.1	Bespreking relevante aspecten	29
4.2	Eindconclusie	30
5	Farmacotherapeutisch Kompas	31
	Bijlage 1: Zoekstrategie	32
	Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies	35
	Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies	37
	Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	40

Bijlage 5: Baseline tabel	41
Bijlage 6: Beoordeling risico op bias	43
Bijlage 7: GRADE evidence profiel	44
Literatuur	48

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 danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse (csEVH).

Danicopan als aanvulling op een C5-remmer ravulizumab of eculizumab is daarbij vergeleken met doorbehandelen met C5-remmer ravulizumab of eculizumab monotherapie én 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).

Danicopan is de werkzame stof. De merknaam is Voydeya®. 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 danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab versus pegcetacoplan bij de behandeling van volwassen patiënten PNH die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de ALPHA-studie en de PEGASUS-studie. In de ALPHA-studie is danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab vergeleken met doorbehandelen met C5-remmer eculizumab of ravulizumab en in de PEGASUS-studie is pegcetacoplan vergeleken met doorbehandelen met C5-remmer eculizumab bij patiënten met csEVH.

Zowel danicopan in aanvulling op een C5-remmer als pegcetacoplan leiden tot klinische relevante verbeteringen op de uitkomsten transfusie-onafhankelijkheid, verandering in hemoglobine, normalisatie van hemoglobine en kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met C5-remmers alleen. Het vertrouwen in deze vergelijking komt uit op redelijk (kwaliteit van leven) tot hoog (transfusie-onafhankelijkheid, mate van hemolyse, Hb-normalisatie) voor de gunstige uitkomsten. Danicopan in aanvulling op een C5-remmer en pegcetacoplan leiden waarschijnlijk niet tot een klinisch relevante verbetering van de LDH-waarde (kwaliteit van bewijs is redelijk).

Onder behandeling met pegcetacoplan lijkt de frequentie van doorbraak hemolyse iets hoger te zijn. Dit dient echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd vanwege de onzekerheden de indirecte vergelijking van open-label extensiestudies.

Danicopan in combinatie met een C5-remmer voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH.

Danicopan wordt in aanvulling op eculizumab of ravulizumab gegeven. Danicopan wordt ingenomen met een capsule. Eculizumab en ravulizumab worden intraveneus in het ziekenhuis gegeven 1 keer per 2 weken (eculizumab) of 1 keer per 8 weken (ravulizumab). Pegcetacoplan wordt toegediend via een subcutane infusie. Pegcetacoplan is daarmee gebruiksvriendelijker dan danicopan in combinatie met een C5-remmer. Het is aan de beroepsgroep om te bepalen wanneer zij danicopan in aanvulling op een C5-remmer gaan inzetten.

De landelijke PNH-werkgroep heeft aangegeven dat het belangrijk is om te achterhalen wat de oorzaak is van de blijvende anemie. Het is aan de beroepsgroep om de indicatiestelling voor de proximale complementremmers (in aanvulling op een C5-remmer) op te nemen bij de herziening van de huidige PNH-richtlijn. Hierbij dient uitgewerkt te worden wie de indicatiestelling doet en

op welk moment monotherapie behandeling met een proximale complementremmer of een combinatiebehandeling met een proximale complementremmer is aangewezen in het zorgpad van patiënten met PNH.

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 danicopan.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 24 februari 2025.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van danicopan (Voydeya®) als aanvulling op eculizumab en ravulizumab bij patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH t.o.v. de gebruikelijke behandeling.

Stofnaam Danicopan (Voydeya®) capsules voor oraal gebruik

Geregistreerde indicatie[1]: Voydeya is geïndiceerd als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben.

Claim van de registratiehouder: Danicopan als aanvulling op ravulizumab of eculizumab heeft meerwaarde ten opzichte van ravulizumab of eculizumab. Danicopan als aanvulling op ravulizumab of eculizumab heeft meerwaarde ten opzichte van pegcetacoplan bij PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse (EVH).

Doseringsadvies[1]: De aanbevolen startdosis is 150 mg driemaal daags, oraal toegediend met een tussenperiode van ongeveer 8 uur (\pm 2 uur). De dosis kan na een behandeling van ten minste 4 weken worden verhoogd tot 200 mg driemaal daags, afhankelijk van de klinische respons.

Samenstelling[1]: Voydeya 50 mg filmomhulde tabletten bevatten 50 mg danicopan. Voydeya 100 mg filmomhulde tabletten bevatten 100 mg danicopan.

Werkingsmechanisme[1]: Danicopan bindt op omkeerbare wijze aan complementfactor D (FD) en werkt als een selectieve remmer van de FD-functie. Door FD te remmen, blokkeert danicopan op selectieve wijze de activatie van de alternatieve route (alternative pathway, AP) van het complement, wat leidt tot preventie van de productie van meerdere effectoren, waaronder C3-fragmenten, na activatie van AP. De 2 overige routes van het complement (klassieke en lectine) blijven actief. Het remmende effect van danicopan op AP-activatie remt de depositie van C3-fragmenten op rode bloedcellen bij PNH; die depositie is een belangrijke oorzaak van de extravasculaire hemolyse (EVH) die klinisch significant kan worden bij een kleine subgroep van patiënten met PNH die behandeld worden met een C5-remmer. Behoud van C5-remming brengt de levensbedreigende pathofysiologische gevolgen van terminale complementactivatie als onderliggende factor van PNH onder controle.

Bijzonderheden: Danicopan is een weesgeneesmiddel.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (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-gen¹ 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

¹ PIGA = phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis class A
DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse MEI 2025 |

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 erythrocyt leidt tot complement-gemedieerde hemolyse, oftewel het afsterven van de rode bloedcellen.[3, 5, 6] 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. Ook bij een grote PNH-kloon kan sprake zijn van een onderliggende beenmergziekte, 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 disfunctie, 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]

Bij PNH worden de rode bloedcellen afgebroken. De afbraak van rode bloedcellen in de bloedbaan heet intravasculaire hemolyse, ook wel IVH. IVH 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]

Wanneer de afbraak van rode bloedcellen buiten de bloedvaten (in milt en lever) plaatsvindt heet dat extravasculaire hemolyse, ook wel EVH. EVH kan leiden tot symptomen van bloedarmoede. Kortademigheid bij inspanning komt ook vaak voor. Als gevolg hiervan kan het dagelijks functioneren van patiënten op een invaliderende manier worden beïnvloed. Klinisch significante symptomen zijn onder andere slopende asthenie, malaise en lusteloosheid. Patiënten met vermoeidheid hebben gemeld dat ze de hele dag moeten slapen, last hebben van hersenmist en moeite hebben met lopen, traplopen, het huis verlaten of werken. Ongeacht de ernst van klinisch significante symptomen door extravasculaire hemolyse is de klinische impact niet levensbedreigend in tegenstelling tot IVH.

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jongvolwassenen (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.[13, 14] In de Nederlandse PNH-registratie (onderdeel van de internationale PNH-registratie) zijn vanaf 2009 tot begin 2016 125 patiënten geïnccludeerd. 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 Hemoglobinerie 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 celoppervlak van de rode bloedcellen. Deze C3-gemedieerde opsonisatie² leidt vervolgens tot fagocytose³ 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. EVH is klinisch significant bij aanhoudende symptomatische anemie met of zonder behoefte aan transfusie tijdens gebruik van een C5-remmer, met laag hemoglobinegehalte (Hb ≤ 9,5 g/dL (≤5,9 mmol/L)) en verhoogd absoluut aantal reticulocyten (≥120 x 10⁹/L), wanneer andere oorzaken van symptomatische anemie zijn geëlimineerd.

Complementremming met C3-remmer (pegcetacoplan)

Bij patiënten die anemisch blijven ondanks behandeling met een C5-remmer, is er volgens de beroepsgroep een medische behoefte aan andere behandelingen om de ziektelast en transfusieafhankelijkheid te verminderen en de kwaliteit van leven te verbeteren. Pegcetacoplan is een C3-remmer en wordt sinds 1 mei 2023 vergoed voor patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinerie 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.

Vergelijkende behandelingen

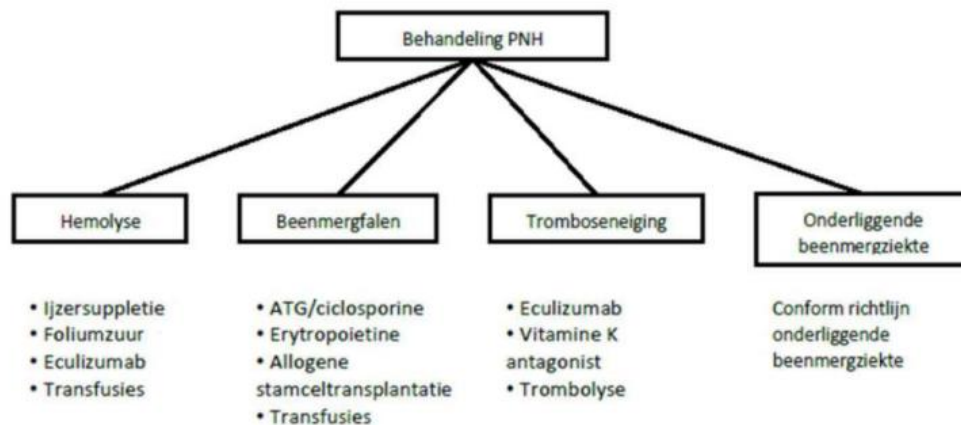
Patiënten met IVH bij PNH worden in Nederland dus behandeld met C5 remmers (ravulizumab en eculizumab) en sinds vorig jaar is de C3-remmer pegcetacoplan (proximale

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.

complementremmer) ook beschikbaar. Bij csEVH bestaat de behandeling uit C5-remmers en/of pegcetacoplan toegevoegd aan best ondersteunende zorg (bloedtransfusies). Patiënten die anemisch blijven ondanks de behandeling met een C5-remmer, worden overgezet op pegcetacoplan welke dus eerder ingrijpt in de cascade en ook effect heeft op de intravasculaire hemolyse.

De beroepsgroep geeft aan dat patiënten die nu onder behandeling van pegcetacoplan een doorbraak hemolyse ervaren, tijdelijk een C5-remmer on-top-off de behandeling met pegcetacoplan ontvangen. Deze off-label toepassing staat niet in de huidige PNH-richtlijn, maar de beroepsgroep heeft aangegeven deze, als derdelijns behandeling op te willen nemen wanneer de richtlijn herzien wordt. Deze off-label toepassing is nog niet onderzocht. Ook over de combinatie van danicopan en een C5 remmer die nu ter beoordeling voor ligt stelt de beroepsgroep deze op te willen nemen in de richtlijn (indien vergoed) als derdelijns behandeling. Eigenlijk zou danicopan in aanvulling op een C5-remmer vergeleken moeten worden met de off-label toepassing van pegcetacoplan in aanvulling op een C5-remmer. Er is echter geen data voor de effectiviteit van deze combinatie. Daarom wordt voor deze beoordeling zowel doorbehandelen met C5-remmers (ravulizumab en eculizumab) als de proximale C3-remmer pegcetacoplan als vergelijkende behandeling gezien. Dit sluit aan bij de claim van de registratiehouder en het wetenschappelijk bewijs dat er is.



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 danicopan in aanvulling op een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) vergeleken met doorbehandelen met een C5-remmer of vergeleken met pegcetacoplan bij PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH?

2.1.1 PICO

Tabel 1 PICO

PICO 1	
Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH*.
Interventie	Danicopan als aanvulling op een C5-remmer (ravulizumab of eculizumab)**
Controle-interventie	1. C5-remmer (ravulizumab of eculizumab) 2. C3-remmer (pegcetacoplan)
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Transfusie-onafhankelijkheid- Mate van hemolyse (hemoglobinespiegel en LDH-spiegel in serum) <p>Belangrijke uitkomstmaten</p> <ul style="list-style-type: none">- Kwaliteit van leven- Nierfunctie- Overleving <p>Ongunstige effecten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten- Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-upduur	PNH is een chronische aandoening. 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 overleving zou een zeer lange follow-up duur nodig zijn om een verschil tussen danicopan en vergelijkende behandeling te kunnen aantonen.

*Dit wordt gedefinieerd door een hemoglobinewaarde $<9,5$ g/dL ($\leq 5,9$ mmol/l) met symptomen van vermoeidheid en met reticulocyten die verhoogd zijn als teken van klinisch significante extravasculaire hemolyse (cs-EVH met reticulocyten $\geq 120 \times 10^9/L$).

**De registratiehouder ziet deze combinatiebehandeling als tweedelijnsbehandeling. De beroepsgroep heeft echter aangegeven deze, deze combinatietherapie als derdelijns behandeling op te willen nemen wanneer de richtlijn herzien wordt. Dit wordt toegelicht in paragraaf 1.2.4.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Gunstige effecten

Transfusie-onafhankelijkheid

In de Richtlijn PNH[3] 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 hemoglobine waarde. 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 wordt beschouwd als een klinisch relevante verbetering. [15]

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 danicopan in aanvulling op een C5-remmer 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 (MIDs) 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 Passend onderzoeksprofiel

Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (RCT) ten opzichte van C5-remmers én een RCT ten opzichte van C3-remmer 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.

2.3 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in oktober 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over danicopan 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).

2.4 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 inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek van danicopan in aanvulling op C5-remmer eculizumab of ravulizumab versus doorbehandelen met of ravulizumab in volwassen patiënten met PNH met residuale hemolytische anemie als gevolg van csEVH;
- gerandomiseerd, geblindeerd en gecontroleerd onderzoek van danicopan in aanvulling op C5-remmer eculizumab of ravulizumab versus pegcetacoplan in volwassen patiënten met PNH met residuale hemolytische anemie; als gevolg van csEVH
- indirect vergelijkend onderzoek van danicopan in aanvulling op C5-remmer eculizumab of ravulizumab versus pegcetacoplan in volwassen patiënten met PNH met residuale hemolytische anemie als gevolg van csEVH.
- Engelstalige artikelen.

Het volgende exclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen;
- Beschouwende artikelen (expert opinies, niet-systematische reviews).

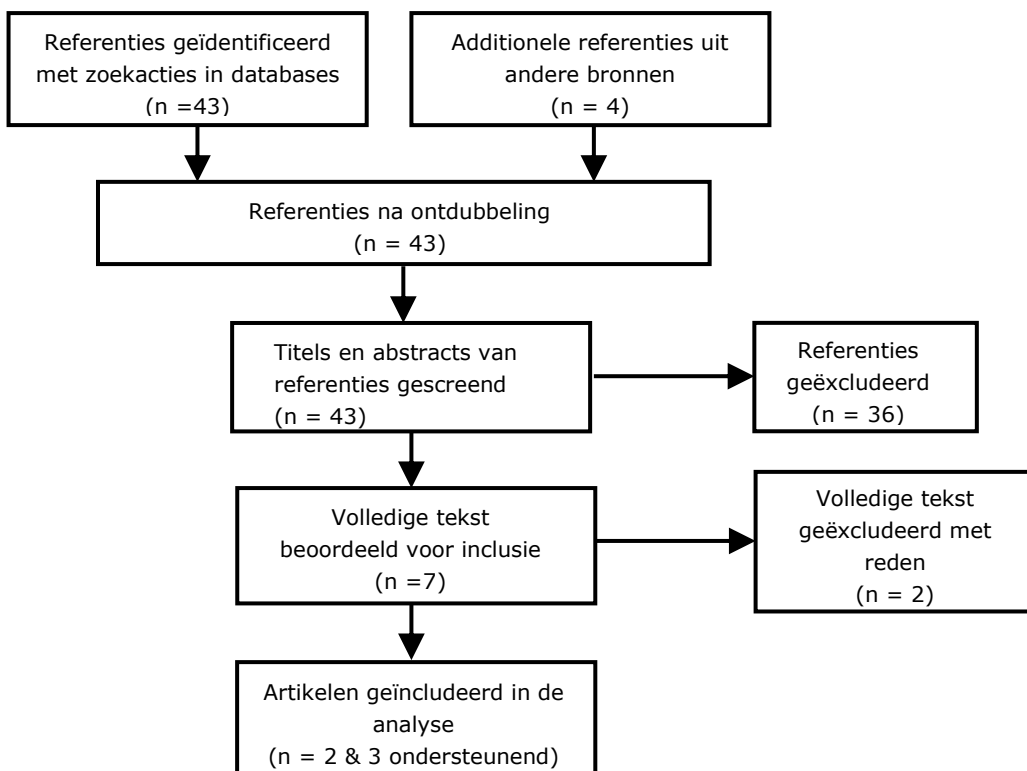
3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteerde in 43 referenties. De registratiehouder had vier referenties opgenomen in hun dossier die ook uit de search van het Zorginstituut kwamen. Er is één gerandomiseerde gecontroleerde studie (RCT) van Lee et al, 2023 (ALPHA-studie) gevonden waarin danicopan als aanvulling aan eculizumab of ravulizumab direct wordt vergeleken met placebo in aanvulling op een C5-remmer. Daarnaast is er één RCT van Hillmen et al, 2021 (PEGASUS-studie) gevonden waarin pegcetacoplan direct wordt vergeleken met C5-remmer eculizumab. Er werd geen vergelijkende studie gevonden waarin de effecten van danicopan als aanvulling op een C5-remmer direct wordt vergeleken met pegcetacoplan. De ALPHA- en PEGASUS-studies zijn indirect met elkaar vergeleken.

Er zijn drie studies meegenomen in de beoordeling als ondersteunend bewijs. Deze studie voldeden niet volledig aan de PICOT omdat het extensiestudies zijn en een post-hoc analyse (Kulasekararaj et al, 2024, de Latour et al, 2022 en de Latour et al, 2024). Tevens zijn de EPAR en SmPC van danicopan geraadpleegd.

De hiernavolgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

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.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

[ALPHA-studie \(Lee et al. 2023\) \(NCT04469465\)\[16\]](#)

De effectiviteit en veiligheid van danicopan als aanvulling op eculizumab of ravulizumab zijn onderzocht in een fase III, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij patiënten (≥ 18 jaar en ouder) met paroxysmale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) met klinisch significante extravasculaire hemolyse (hemoglobinegehalte $\leq 9,5$ g/dL ($\leq 5,9$ mmol/L) en absolute reticulocytenaantal (ARC) $\geq 120 \times 10^9/L$) en die voor tenminste 6 maanden behandeld werden met een standaard C5-remmer (ravulizumab of eculizumab). Randomisatie werd gestratificeerd naar transfusiegeschiedenis (meer dan 2 vs. 2 of minder transfusies binnen 6 maanden voorafgaand aan screening), hemoglobine ($< 8,5$ g/dL vs. $\geq 8,5$ g/dL bij screening), patiënten vanuit Japan (ja vs. nee).

Na een screeningperiode van vier weken werden patiënten gerandomiseerd (2:1) naar danicopan + C5-remmer of placebo + C5-remmer gedurende een primaire behandelperiode van 12 weken (behandelingsperiode 1). In week 12 konden deelnemers toegewezen aan placebo overschakelen naar danicopan, en deelnemers toegewezen aan danicopan continueerden deze behandeling voor 12 weken (behandelingsperiode 2). Na beide behandelingsperioden (week 24) konden alle patiënten voor maximaal 2 jaar behandeld worden met danicopan + C5-remmer. Recent zijn de resultaten na 72 weken behandelen gepubliceerd[17].

Het primaire eindpunt van de verandering in hemoglobine concentratie van baseline tot week 12, waarbij een gemiddeld verschil van tenminste 2 g/dl tussen danicopan en placebo als klinisch relevant werd beschouwd. Deze uitkomstmaat werd getest op superioriteit. Secundaire uitkomstmaten waren: het percentage deelnemers met een toename van de hemoglobineconcentratie van ten minste 2 g/dL bij week 12 zonder bloedtransfusie, het vermijden van bloedtransfusies tot week 12, en verbeteringen in de Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue (FACIT–Fatigue) scores. Andere secundaire uitkomsten waren langetermijn-verbeteringen in hemoglobine, het aantal benodigde bloedtransfusies, en veranderingen in klinisch relevante biomarkers tot week 24.⁴

Er was een tussentijdse analyse gepland bij een inclusie van ongeveer 75% van de geplande 84 patiënten (informatiefractie = 0,75). Het doel van de tussentijdse analyse was om te bekijken of de studie voortijdig kon stoppen vanwege effectiviteit.

Deze tussentijdse analyse omvat 63 patiënten, waarvan 42 gerandomiseerd naar danicopan + C5-remmer en 24 naar placebo én C5-remmer. Baseline karakteristieken waren gelijk verdeeld tussen de groepen.

PEGASUS-studie (Hillmen et al. 2021)[18]

De effectiviteit en veiligheid van pegcetacoplan zijn onderzocht in een fase III, gerandomiseerd, actief gecontroleerde, open-label studie bij volwassen patiënten 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 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. De resultaten na 48 weken behandelen zijn gepubliceerd in 2022.[19] Ook is er een posthoc-analyse gepubliceerd over het optreden van hemolyses in deze studie.[20]

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 $\times 10^9$ / liter). Het primaire eindpunt was de gemiddelde verandering in

⁴ Exploratory endpoints included the changes from baseline to week 12 and 24 in the Three-Level EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D-3L), the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 Scale (EORTC QLQ-C30), the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Anemic Symptoms (WPAI: ANS), and the Healthcare Resource Utilization (HRU) Questionnaire. The exploratory endpoints of pharmacokinetic and pharmacodynamic assessments will be presented in future manuscripts.

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-Fatigue score.

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

De ALPHA- en PEGASUS-studies verschillen van elkaar in studie-opzet. De vergelijkende behandeling in de ALPHA-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 ALPHA-studie moesten de behandeling met C5-remmer minimaal 6 maanden hebben gekregen; in de PEGASUS-studie was dit 3 maanden. De follow-up periode verschilde tussen de studies. In de ALPHA-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 'hemoglobine-normalisatie' wordt een andere definitie aangehouden tussen de studies. In de ALPHA-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 ALPHA-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 ALPHA-studie⁵ en PEGASUS-studie. In de ALPHA-studie zijn PNH-patiënten geïncludeerd met hemolytische anemie als gevolg van csEVH. In de PEGASUS-studie waren PNH-patiënten geïncludeerd met anemische klachten ondanks behandeling met C5-remmer eculizumab. Ook in deze groep patiënten is er sprake van csEVH.⁶ De patiëntkenmerken van de groep patiënten die behandeld werd met danicopan in de ALPHA-studie en pegcetacoplan in de PEGASUS-studie lijken niet helemaal vergelijkbaar. In de ALPHA-studie zijn meer mannen en oudere patiënten geïncludeerd. Bovendien waren het percentage bloedtransfusies voorafgaand aan de studie en de hemoglobine-waarde hoger. Het cohort uit de ALPHA-studie lijkt daarmee een ongunstiger ziektebeeld te hebben dan het cohort uit de PEGASUS-studie. Tussen de controlearmen zien we ongeveer hetzelfde beeld: In de ALPHA-studie zijn minder mannen geïncludeerd. Patiënten in de ALPHA-studie waren voorafgaand aan de studie langer behandeld met een C5-remmer en hadden een lagere hemoglobine-waarde. Het percentage bloedtransfusie voorafgaand aan de studie was hoger dan in de PEGASUS-studie. De controlegroep uit de ALPHA-studie lijkt daarmee ook een ongunstiger ziektebeeld te hebben dan de controlegroep uit de PEGASUS-studie.

Er is geen direct vergelijkende studie van danicopan in aanvulling op een C5-remmer vs. pegcetacoplan beschikbaar. Omdat er een aantal verschillen zijn tussen de twee studies is er in dit rapport in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de ALPHA-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 onderzoeksofzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool voor de RCT's.

⁵ De tabel in bijlage 5 weergeeft de baseline kenmerken van alle geïncludeerde patiënten in de ALPHA studie. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de interim analyse een kleinere groep omvat (42 i.p.v. 49 patiënten in de interventiegroep en 21 i.p.v. 24 patiënten in de controlegroep).

⁶ Communicatie met de beroepsgroep dd. 14 april 2025.

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse MEI 2025 |

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 pegcetacoplan⁷.

3.3.1 *Transfusie-onafhankelijkheid*

ALPHA-studie

De interim analyse laat zien dat 35 van 42 patiënten (83,3%) transfusies konden vermijden in de periode van 12 weken behandeling met danicopan + C5-remmer en 8 van 21 patiënten (38,1%) die gedurende deze weken behandeld werden met placebo + C5-remmer (gecorrigeerd verschil van 42% (95% BI 23 tot 61). Het door het Zorginstituut berekende relatieve risico is 2,19 (95% BI 1,25 tot 3,84) ten gunste van danicopan + C5-remmer (tabel 1).

GRADE-conclusie: Behandeling met danicopan + C5-remmer resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinisch relevante verbetering van de transfusie-onafhankelijkheid ten opzichte van doorbehandelen met C5-remmer monotherapie bij PNH-patiënten met residuele anemische hemolyse als gevolg van csEVH. Het bewijs is van hoge kwaliteit.

PEGASUS-studie

35 van 41 patiënten (85,4%) die behandeld werden met pegcetacoplan konden transfusies vermijden in de periode van 16 weken behandeling ten opzichte van 6 van de 39 patiënten (15,4%) die gedurende deze weken behandeld werden met eculizumab. Het relatieve risico is 5,55 (95% BI 2,63 tot 11,71) (tabel 1).

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.

Tabel 1. Transfusie-onafhankelijkheid

	danicopan + C5-remmer (n = 42)	placebo + eculizumab/ravulizumab (n = 21)	pegcetacoplan vs. eculizumab (n = 41)	eculizumab (n = 39)
Transfusie-onafhankelijkheid	35/42 (83,3%)	8/21 (38,1%)	35/41 (85,4%)	6/39 (15,4%)
Behandeleffect	RR 2,19 (95% BI 1,25 tot 3,84)		RR 5,55 (95% BI 2,63 tot 11,71)	

3.3.2 *Mate van hemolyse (verandering in gemiddelde hemoglobine-waarde)*

ALPHA-studie

De gemiddelde hemoglobine waarde bij baseline was 7,66 g/dl (SD 0,94) in de groep patiënten gerandomiseerd naar danicopan + C5-remmer en 7,74 (SD 1,04) in de groep patiënten gerandomiseerd naar behandeling met placebo + C5-remmer. Bij week 12 was de gemiddelde hemoglobine waarde 10,75 g/dL (1,40) in de danicopan + C5-remmer groep en 8,46 g/dL (1,13) in de placebo + C5-remmer groep.

De interim analyse laat zien dat de hemoglobine waarde (Hb) verbeterde in de groep behandeld met danicopan + C5-remmer met 2,94 g/dL (95% BI 2,52 tot 3,36) na 12 weken behandelen en

⁷ Pakketadvies geneesmiddel pegcetacoplan (Aspaveli®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) | Advies | Zorginstituut Nederland

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse | MEI 2025 |

in groep behandeld met placebo + C5-remmer met 0,50 g/dL (95% BI -0,3 tot 1,12). Het door het Zorginstituut berekende gemiddelde verschil was 2,44 g/dL (95% BI 1,58 tot 3,30) en de SMD 1,61 (95% BI 1,01 tot 2,21) (tabel 2).

Voor danicopan was normalisatie van Hb gedefinieerd als een Hb-waarde boven de ondergrens van het normale referentiebereik en geen transfusies 4 weken vóór week 12. Normalisatie van de Hb-waarden trad op bij 29% (12/42) van de patiënten behandeld met danicopan + C5-remmer en bij 0% (0/21) van de patiënten behandeld met placebo + C5-remmer. Door het ontbreken van events in de placebo + C5-remmer arm kan er geen RR berekend worden. Het absolute verschil is 29%. Er is geen gedefinieerde klinische relevantiegrens bekend voor het gemiddelde verschil in hemoglobine-waarde. Het verschil in aantal patiënten dat normalisatie van de hemoglobine-waarde bereikte is echter wel dermate groot, dat dit klinisch relevant wordt bevonden.

Grade conclusie: Behandeling met danicopan + C5-remmer resulteert (bewijs van hoge kwaliteit) in een klinische relevante verbetering van de hemoglobine-waarde in vergelijking met doorbehandelen met C5-remmer monotherapie bij PNH-patiënten met residuele anemische hemolyse als gevolg van cseVH. Het bewijs is van hoge kwaliteit.

PEGASUS-studie

De verbetering in gemiddelde Hb ten opzichte van baseline in de met pegcetacoplan behandelde patiënten was 2,37 g/dl (SEM 0,4) en in de met eculizumab behandelde patiënten was dit -1,47 g/dl (SEM 0,7). Het gemiddelde verschil tussen pegcetacoplan van eculizumab was 3,84 (95% BI 2,33 tot 5,34) (tabel 2).

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 trad op bij 34,1% (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 34,1%. Er is geen gedefinieerde klinische relevantiegrens bekend voor het gemiddelde verschil in hemoglobine-waarde. Het verschil in aantal patiënten dat normalisatie van de hemoglobine-waarde 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 hemoglobine-waarde ten opzichte van behandeling met eculizumab.

Tabel 2. Verandering in hemoglobine-waarde

	danicopan + C5-remmer (n = 42)	Placebo + eculizumab/ravulizumab (n = 21)	pegcetacoplan (n = 41)	eculizumab (n = 39)
Verandering in gemiddelde hemoglobine waarde	2,94 g/dL (95% BI 2,52 tot 3,36)	0,50 g/dL (95% BI -0,3 tot 1,12).	2,37 g/dl (SEM 0,4)	-1,47 g/dl (SEM 0,7)
Behandeleffect	MD 2,44 g/dL (95% BI 1,58 tot 3,30)		MD 3,8 g/dL (95% BI 2,33 tot 5,34)	

3.3.3 Mate van hemolyse (verandering in LDH-waarde)

ALPHA-studie

De LDH-waarde was bij baseline 299,25 U/L (SD 105,2) in de groep patiënten gerandomiseerd naar behandeling met danicopan + C5-remmer en 275,83 U/L (SD 67,7) in de groep gerandomiseerd naar behandeling met placebo + C5-remmer. De interim analyse laat zien dat de LDH-concentratie in de groep behandeld met danicopan + C5-remmer groep afnam met -23,49 U/L (95% BI -40,08 tot -6,90) en in de groep behandeld met placebo + C5-remmer met -

2,92 U/L (95% BI -26,78 tot 20,93). Het gemiddelde verschil was -20,57 U/L (95% BI -49,28 tot 8,15). Het door het Zorginstituut berekende SMD is -0,37 (95% BI -0,90 tot 0,16) ten gunste van danicopan + C5-remmer (tabel 3).

GRADE-conclusie: Behandeling met danicopan + C5-remmer resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) niet tot een klinisch relevante verbetering van de LDH-waarde ten opzichte van doorbehandelen met C5-remmer monotherapie alleen bij PNH-patiënten met residuele anemische hemolyse als gevolg van csEVH. Het bewijs is van redelijke kwaliteit, vanwege onnauwkeurigheid.

PEGASUS-studie

De verandering in LDH-waarde vanaf baseline was $-15 \pm 42,7$ 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) (tabel 3).

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

	danicopan + C5-remmer (n= 42)	placebo +eculizumab/ ravulizumab (n =21)	pegcetacoplan (n= 41)	eculizumab (n = 39)
Verandering in LDH-waarde#	-23,49 (95% BI -40,08 tot -6,90)	-2,92 (95% BI -26,78 tot 20,93).	-15 (SEM 42,7)	-10 (SEM 71)
Behandeleffect	-20,57 U/L (95% BI -49,28 tot 8,15).		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

ALPHA-studie

Bij baseline was de FACIT-Fatigue score in de danicopan + C5-remmer-arm 34,19 (11,01) en in de placebo+ C5-remmer-arm 33,61 (SD 10,74). De interim-analyse laat zien dat de FACIT-Fatigue score toenam bij patiënten behandeld met danicopan + C5-remmer met gemiddeld +7,79 punten (95% BI 5,72 tot 10,23) ten opzichte van baseline. Bij patiënten die behandeld worden met placebo + C5-remmer nam de FACIT-Fatigue score toe met +1,85 punten (95% BI -1,31 tot 5,02) ten opzichte van baseline. Het door het Zorginstituut berekende verschil is +5,94 punten (95% BI 2,36 tot 9,52) ten gunste van danicopan + C5-remmer (tabel 4).

GRADE-conclusie: Danicopan + C5-remmer resulteert waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) tot een klinisch relevante verbetering van de kwaliteit van leven gemeten met de FACIT-Fatigue score in vergelijking met doorbehandelen met C5-remmer monotherapie alleen bij PNH-patiënten met residuele anemische hemolyse als gevolg van csEVH. Het bewijs is van redelijke kwaliteit vanwege onnauwkeurigheid.

PEGASUS-studie

De FACIT-Fatigue-score nam toe 9,2 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 (tabel 4).

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

	danicopan + C5-remmer (n= 42)	eculizumab/ ravulizumab (n =21)	pegcetacoplan (n= 41)	eculizumab (n = 39)
FACIT-fatigue score	7,79 (95% BI 5,72 tot 10,23)	1,85 (95% BI - 1,31 tot 5,02)	9,2 (SEM 1,6)	-2,7 (SEM 2,8)
Behandeleffect	5,94 (95% BI 2,36 tot 9,52)		MD 11,87 (95%-BI 5,49 tot 18,25)	

3.3.5 Overige overwegingen

Het ideale onderzoeksdesign om de relatieve effectiviteit van danicopan + C5-remmer ten opzichte van pegcetacoplan te onderzoeken is een direct vergelijkend gerandomiseerd onderzoek waarin danicopan + C5-remmer wordt vergeleken met pegcetacoplan bij PNH-patiënten met residuele anemische hemolyse als gevolg van cseVH. 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. De GRADE-beoordeling van pegcetacoplan vs. C5-remmer is overgenomen uit het advies van het Zorginstituut over pegcetacoplan.

In de gerandomiseerde geblindeerde fase leidt danicopan in aanvulling op een C5-remmer tot klinische relevante verbeteringen op de uitkomsten transfusie-onafhankelijkheid, verandering in hemoglobine, Hb normalisatie en kwaliteit van leven ten opzichte van behandeling met C5-remmers. Het effect op de LDH-waarde is waarschijnlijk niet klinisch relevant. Het vertrouwen in deze vergelijkingen komt uit op redelijk (kwaliteit van leven, Hb-normalisatie, LDH-waarde) tot hoog (transfusie-onafhankelijkheid en hemoglobine waarde) (Bijlage 7). Dit is het startpunt bij de beoordeling van de kwaliteit van bewijs van de indirecte vergelijking.

Danicopan in aanvulling op een C5-remmer 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 PEGASUS-studie heeft 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. Dit speelde niet bij de ALPHA-studie, omdat dit een dubbelblinde gerandomiseerde studie was.

In zowel de ALPHA-studie als de PEGASUS-studie kwam een deel van de geïncludeerde patiënten uit Europa, waaronder geen Nederlandse patiënten. De behandeling in deze studies lijkt overeen te komen met de behandeling van patiënten in de Nederlandse populatie; in beide situaties worden patiënten initieel behandeld met C5-remmers.

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

Lange termijn resultaten danicopan in aanvulling op een C5-remmer (Kulasekararaj et al, 2024)
Patiënten uit de ALPHA-trial kregen de mogelijkheid om de behandeling met danicopan + C5-remmer voort te zetten (danicopan-danicopan) of te switchen hiernaar (placebo-danicopan). Van de 113 gerandomiseerde deelnemers voltooiden 82 deelnemers het eerste behandeljaar (danicopan-danicopan, n=55; placebo-danicopan, n=27) en 80 deelnemers voltooiden het tweede behandeljaar (danicopan-danicopan, n=54; placebo-danicopan, n=26). De placebo-danicopan-groep bestond uit een hoger percentage vrouw (69% vs. 59%) ten opzichte van de danicopan-danicopan-groep, een lagere gemiddelde FACIT-Fatigue score (31,7 vs. 34) en de mediane aantal transfusie in de 6 maanden voorafgaand aan de screening was hoger (3 vs. 2).

In de danicopan-danicopan-arm hielden de verbeteringen in gemiddelde Hb-waarde geobserveerd in week 12 (2,8 (SD 0,2)) aan in week 24: 2,9 (SD 0,3) tot week 72 (gepresenteerd in een figuur). Dezelfde trend werd gezien voor het percentage patiënten met een toename van ≥ 2 g/dL Hgb (week 12: 54%, week 72: 53%), percentage patiënten zonder transfusie behoefte (baseline: 8,8%, week 12: 78,9%, week 24: 80%, week 48: 81,5% en week 72: 80%) en FACIT-Fatigue score ten opzichte van baseline (34,0 (SD11,3)) was (8,6 (SD 0,9) bij week 12 en 6,1 (1,0) bij week 24.

In de placebo-danicopan arm werden verbeteringen geobserveerd bij week 24 ten opzichte van week 12. De gemiddelde Hb-waarde ten opzichte van baseline was 0,5 (SD 0,3) bij 12 weken en 2,3 (SD 0,3) bij 24 weken en deze verbetering hield aan tot week 72 (gepresenteerd in een figuur), het percentage patiënten met een toename van >2 g/dl was 29,6% bij week 24 en 46,2% bij week 72, de toename in FACIT-Fatigue score ten opzichte van baseline (31,7 (SD 11,0)) was 2,4 (SD 1,9) bij week 12 en 5,6 (SD 1,6) bij week 24. Het percentage patiënten zonder transfusie behoefte was 17,2% bij baseline, 81,5% bij week 24, 73,1% bij week 48 en 79,2% bij week 72.

De positieve effecten blijven stabiel in de danicopan-danicopan-groep en er wordt een verbetering in de placebo-danicopan-groep waargenomen. Deze observatie moet voorzichtig geïnterpreteerd worden omdat het open label extensie data betreft.

Lange termijn resultaten pegcetacoplan (de Latour et al, 2022)

Patiënten uit de PEGASUS-studie kregen de mogelijkheid om de 16-weekse behandeling met pegcetacoplan voor te zetten (pegcetacoplan-pegcetacoplan, n=38) of te switchen hiernaar (eculizumab-pegcetacoplan, n=39) voor 32 weken (open-label periode). De toename in hemoglobine concentratie bleef in de pegcetacoplan-pegcetacoplan groep behouden van week 16 (11,54 g/dl (SD 1,96)) tot week 48 (11,30 g/dl (SD 1,77)). Patiënten in de eculizumab-pegcetacoplan-groep lieten na 16 weken ook een toename zien in de hemoglobine concentratie. Deze was 8,58 g/dl (SD 0,96) bij 16 weken en 11,57 (SD 2,21) bij 48 weken.

Er werden klinische relevante verbeteringen waargenomen in de FACIT-Fatigue score ten opzichte van baseline van 10,14 punten (SD 9,06) in de pegcetacoplan-pegcetacoplan-groep en 9,62 punten (SD 0,34) in de eculizumab-pegcetacoplan-groep. Vanaf het begin van de gerandomiseerde gecontroleerde periode tot en met het einde van de open-labelperiode bij 48 weken, hadden 30 (73%) patiënten in de pegcetacoplan-groep tijdens de behandeling met pegcetacoplan geen bloedtransfusie nodig.

Tijdens het open-label periode hadden 28 (72%) patiënten in de eculizumab-groep geen bloedtransfusie nodig na het overschakelen naar pegcetacoplan. Na week 48 was er geen verschil in gemiddelde LDH-concentratie tussen beiden groepen en deze was onder de normaalwaarde. De gunstige resultaten op de uitkomsten bleven dus tot 48 weken behouden in de pegcetacoplan-pegcetacoplan-groep en andere groep.

3.4 Ongunstige effecten

De meest voorkomende ongunstige effecten en de ernstige ongunstige effecten genoemd in de SmPC van danicopan staan weergegeven in tabel 2. De meeste ongunstige effecten van danicopan zijn over het algemeen mild tot matig ernstig van aard.

Bij 2 patiënten (4%) trad hemolyse op onder behandeling met danicopan in aanvulling op een C5-remmer op basis van het oordeel van de onderzoeker; beide waren niet ernstig en verdwenen zonder dosiswijzigingen of rode bloedceltransfusies. In de PEGASUS-studie werd in de gerandomiseerde periode (16 weken) hemolyse gezien bij 4 (10%) van de patiënten op pegcetacoplan, 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
DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse MEI 2025 |

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 2: Ongunstige effecten van danicopan vergeleken met pegcetacoplan bij patiënten met PNH die ondanks behandeling met C5-remmers anemisch blijven

	Danicopan	Eculizumab	Ravulizumab	Pegcetacoplan
meest frequent >5%	Pyrexie Hoofdpijn (10%) Pijn in ledematen Verhoging van lever enzymen	Hemolyse (23%), hoofdpijn (23%), vermoeidheid (15%), anemie (13%), rugpijn (10%), buikpijn (10%), duizeligheid (10%), asthenie (8%), braken (8%)	Hoofdpijn (32%), nasofaryngitis (14%), infectie van de bovenste luchtwegen (14%), diarree (9%), misselijkheid (9%), pyrexie (7%), pijn in extremiteiten (6%), buikpijn (6%),	diarree (22%), roodheid op de injectieplaats (17%), reactie op de injectieplaats (12%), buikpijn (12%), zwellung 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		Anemie (5%)		Hemolyse (5%)

3.4.1 Incidentie interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

ALPHA-studie

In de ALPHA-studie hadden na 12 weken geen patiënten in de danicopan + C5-remmer-groep (0/49) en geen patiënten (0/24) 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 ontbreken van events). Door de kleine patiëntenpopulatie die in de studie werd behandeld met danicopan + C5-remmer, 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 danicopan + C5-remmer resulteert in een vergelijkbaar aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met C5-remmer. Het bewijs is van zeer 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 *Stakers als gevolg van ongunstige effecten*

ALPHA-studie

In de ALPHA-studie stakten twee patiënten (4%) de behandeling met danicopan + C5-remmers als gevolg van ongunstige effecten. In de placebo-arm stopte één patiënt (4,2%) gedurende de gerandomiseerde fase vanwege ongunstige effecten die toegeschreven werden aan de interventie. Deze ongunstige effecten werden niet als ernstig beschouwd. Vanwege het zeer lage aantal stakers van interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten in beide behandelarmen is het niet mogelijk om een relatief risico te berekenen.

Grade-conclusie: Het is onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit) of behandeling met danicopan + C5-remmer resulteert in een vergelijkbaar aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten ten opzichte van behandeling met placebo + C5-remmer. Het bewijs is van zeer lage kwaliteit vanwege onnauwkeurigheid.

PEGASUS-studie

Tijdens de run-in periode stakten geen van de patiënten met de behandeling als gevolg van een ongunstige effect. Tijdens de gerandomiseerde, gecontroleerde periode stakten 3 patiënten met pegcetacoplan (7%) als gevolg van hemolyse. Geen van de patiënten die met eculizumab behandeld werden stakten 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 danicopan in aanvulling op een C5-remmer 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 ALPHA-studie als in de PEGASUS-studie waren een beperkt aantal patiënten geïnccludeerd. In de ALPHA-studie waren slechts 49 patiënten geïnccludeerd in de danicopan-arm en in de PEGASUS-studie 41 in de pegcetacoplan-arm. De gemiddeld duur van behandeling met danicopan in aanvulling C5-remmer was 84 dagen (12 weken) en de mediane duur van behandeling was 110 dagen voor pegcetacoplan (16 weken). De PEGASUS-studie had daarmee 33% langer te tijd om bijwerkingen te rapporteren. Daarnaast is het mogelijk dat de duur van behandeling met een C5-remmer van invloed is geweest. Deze verschillen tussen de studies. Patiënten in de ALPHA-studie werden langer behandeld met een C5-remmer dan in de PEGASUS-studie. 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 van de patiënten stakten danicopan in aanvulling op een C5-remmer als gevolg van hemolyse. Drie patiënten stakten pegcetacoplan als gevolg van hemolyse. Bij deze patiënten was er sprake van een snelle stijging van de LDH-waarden tot driemaal de bovengrens van het

normale bereik, wat wijst op IVH. Deze patiënten herstelden van de hemolyse nadat ze weer behandeld werden met eculizumab.

Lange termijn resultaten ALPHA-studie

Van de 84 deelnemers die aan danicopan werden blootgesteld, was de mediane behandelduur 508 dagen (range 44 tot 785). De therapietrouw van alle deelnemers die danicopan kregen was 97,1% (SD 9,2). Ernstige bijwerkingen (SAE's) die door onderzoekers als gerelateerd aan danicopan werden beschouwd, werden gemeld bij 1 deelnemer tijdens de dubbelblinde fase; het ging om een verhoging van bilirubine en pancreatitis en bij 1 deelnemer tijdens het tweede behandeljaar (hoofdpijn). Er werden geen interventiegerelateerde ernstige ongunstige bijwerkingen waargenomen in de extensiefase. Gedurende de gehele onderzoeksperiode werd stopzetting van de behandeling met danicopan gemeld bij 6 deelnemers (danicopan-danicopan-arm, n=4; placebo-danicopan-arm, n=2), als gevolg van 8 interventie-gerelateerde ernstige ongunstige bijwerkingen waaronder pancreatitis, verhoogde alanine aminotransferase (ALT), verhoogd aspartaataminotransferase (AST), verhoogd bloedbilirubine, verhoogd leverenzymen. Deze bijwerking werden allemaal gerapporteerd in de dubbelblinde fase van de studie en cholecystitis, aplastische anemie, en abnormale leverfunctie in de extensiefase.

Er was in deze studie niet gedefinieerd wanneer er sprake was van hemolyse; het werd door de onderzoekers gerapporteerd als een 'adverse event'. Doorbraak-hemolyses (BTH) werd door onderzoekers gemeld bij 5 deelnemers (7 events) gedurende de gehele behandelingsperiode. Deze hemolyse-events, hielden geen verband met de behandeling volgens onderzoekers met danicopan en werden snel opgelost zonder stopzetting van de behandeling, dosisaanpassing of noodzaak voor transfusie.

Lange termijn resultaten PEGASUS-studie

De mediane behandelingsduur tot en met week 48 voor alle patiënten (n =77) die behandeld werden met pegcetacoplan tijdens de open-label periode was 215,0 dagen (IQR 194,0 tot 222,0). De mediane follow-up voor het PEGASUS-studie was 337,0 dagen (IQR 337,0-344,5).

Tien patiënten stopten met de behandeling met pegcetacoplan tijdens de open-label periode vanwege optredende bijwerkingen (n=3 (8%) in de pegcetacoplan-pegcetacoplan-groep en n =7 (18%) in de eculizumab-pegcetacoplan-groep). Achttien patiënten (n=8 pegcetacoplan-pegcetacoplan, n=10 eculizumab-pegcetacoplan) hadden ten minste één ernstige bijwerking die tijdens de open-label periode onder behandeling optraden. Vier hiervan werden toegeschreven aan behandeling met pegcetacoplan. De meest voorkomende tijdens de behandeling optredende bijwerkingen (bij $\geq 10\%$ van de patiënten) bij beide met pegcetacoplan behandelde groepen tijdens de open-label periode waren reacties op de injectieplaats (bij 20 (26%) van de 77 patiënten), hemolyse (15 (19%)), nasofaryngitis (12 (16%)), en diarree (tien (13%)). Gedurende de gehele duur van het onderzoek hebben zich geen behandelingsgerelateerde sterfgevallen voorgedaan.

In een posthoc-analyse is gekeken naar hemolyse in de PEGASUS-studie. Er was in deze studie niet gedefinieerd wanneer er sprake was van hemolyse; het werd door de onderzoekers gerapporteerd als een 'adverse event'. Van de 80 patiënten die behandeld werden met pegcetacoplan ervoeren 19 patiënten (23,8%) een hemolyse (4 patiënten in de eerste 16 weken en 15 in de open-label extensiefase). Deze 19 patiënten ervoeren 26 hemolyse-events, waarvan 14 (54%) als matig in ernst werden beschouwd. Dit leidde tot stoppen van de behandeling in 5 patiënten (3 in de gerandomiseerde fase en 2 in de open-label extensiefase). De dosis werd verhoogd in 13 patiënten (68%); dit had effect bij 6 patiënten (46%) en geen effect bij 4 patiënten (31%) en bij 3 patiënten (23%) was de duur van de verhoging nog te kort om het effect te meten. Elf patiënten (58%) hadden een transfusie nodig en eculizumab was de rescue medicatie in 4 patiënten (21%). Patiënten met hemolyse-events op pegcetacoplan in de PEGASUS-studie bleken een slechtere ziekteactiviteit op baseline te hebben dan bij patiënten zonder hemolyse.

3.5 Ervaring

De ervaring met danicopan is weergegeven in Tabel 6.

De ervaring met danicopan en pegcetacoplan is beperkt, met respectievelijke registraties per april 2024 en december 2021. Pegcetacoplan is per mei 2023 in het verzekerde pakket opgenomen. In 2019 is ravulizumab geregistreerd voor de behandeling van PNH en eculizumab is in 2007 toegelaten op de markt voor de behandeling van PNH.

Tabel 3: Ervaring met danicopan vergeleken met pegcetacoplan

	Danicopan	Eculizumab	Ravulizumab	Pegcetacoplan
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	x			x
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>			X (2019)	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X (2007)		

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

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC van danicopan en pegcetacoplan. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.⁸

Contra-indicaties:

Zowel danicopan als pegcetacoplan zijn gecontraïndiceerd bij overgevoeligheid voor de werkzame stoffen. Behandeling met danicopan of pegcetacoplan mag niet worden ingesteld bij patiënten:

- met een infectie met ingekapselde bacteriën, waaronder *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* en *Haemophilus influenzae* type B; of
- die niet zijn gevaccineerd tegen *Neisseria meningitidis* of *Streptococcus pneumoniae* (en voor pegcetacoplan tevens *Haemophilus influenzae* Type B).

Specifieke groepen:

Danicopan en pegcetacoplan zijn niet toepasbaar bij kinderen in de leeftijd van <18 jaar.

⁸ European Medicines Agency (EMA). DRAFT Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) danicopan (Voydeya). Published online 2024. En European Medicines Agency (EMA). Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) Pegcetacoplan (Aspaveli).; 2022. DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse MEI 2025 |

Pegcetacoplan wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger willen worden en geen anticonceptie toepassen. Er zijn geen gegevens over danicopan bij vrouwen die zwanger zijn.

Leverfunctiestoornis

Alanine aminotransferase (ALT) verhogingen zijn waargenomen in klinische onderzoeken. Het wordt aanbevolen leverenzymtesten uit te voeren voor aanvang van de behandeling. Na aanvang van de behandeling wordt routinematige chemische laboratoriumcontrole zoals bij PNH aanbevolen. Onderbreking of stopzetting van de behandeling moet worden overwogen als de verhogingen klinisch significant zijn of als patiënten symptomatisch worden. Danicopan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

Interacties:

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. Chronische intraveneuze behandeling met humaan immunoglobuline (i.v. Ig) kan, door de neonatale Fc-receptor (FcRn), een versturende werking hebben op het endosomale recyclingmechanisme van monoklonale antilichamen, en kan daarbij de serumconcentratie van deze middelen verlagen. Voor danicopan is voorzichtigheid geboden bij toediening van P-glycoproteïne-substraten (P-gp) en BCRP-substraten. Aangezien danicopan mogelijk een milde remmer van P-gp en BCRR is.

Overig:

Zwangerschap of borstvoeding:

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van danicopan bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of danicopan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van danicopan 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 danicopan stopte één patiënt vanwege zwangerschap.

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

Voorzorgen

Het gebruik van pegcetacoplan kan personen vatbaar maken voor ernstige infecties die worden veroorzaakt door ingekapselde bacteriën. Patiënten moeten regelmatig worden gemonitord op klachten en symptomen van hemolyse. Er kan interferentie zijn tussen silica reagentia in coagulantiepanels en pegcetacoplan die leidt tot een kunstmatig verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd.

Danicopan dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met actieve systemische infecties. Danicopan blokkeert selectief de activering van de alternatieve complementroute; daarom kunnen patiënten een verhoogde gevoeligheid hebben voor ernstige infecties (anders dan *Neisseria meningitidis*). Voorafgaand aan de start van danicopan als toevoeging op ravulizumab of eculizumab, wordt aanbevolen dat patiënten immunisatie starten volgens de huidige immunisatierichtlijnen.

Immunogeniciteit

Van de 80 patiënten behandeld met pegcetacoplan, ontwikkelden zes patiënten antilichamen tegen het polyethyleenglycol deel (anti-PEG), en twee patiënten ontwikkelden antistoffen tegen het peptide deel "anti-drug antibodies" (ADA), met neutraliserende antilichamen. Dus 10% van de patiënten heeft antistoffen aangemaakt tegen pegcetacoplan, ten opzichte van geen immunogeniciteit bij danicopan.

Pegcetacoplan is een gePEGyleerd geneesmiddel. De potentiële langetermijneffecten van PEG-stapeling in de nieren, de plexus choroideus van de hersenen en andere organen zijn niet bekend. Regelmatig laboratoriumonderzoek van de nierfunctie wordt aanbevolen.

Conclusie toepasbaarheid:

De toepasbaarheid van danicopan versus pegcetacoplan is vergelijkbaar. Beiden zijn alleen voor volwassenen geregistreerd en niet voor kinderen en zwangeren. In beide gevallen is voorzichtigheid geboden vanwege ernstige infecties door ingekapselde bacteriën. Bij danicopan is stoppen mogelijk door af te bouwen in 6 dagen. Bij stoppen van pegcetacoplan moeten patiënten worden nauwlettend worden gemonitord op tekenen en symptomen van ernstige intravasculaire hemolyse (IVH) en een alternatieve behandeling moet worden overwogen. Tenslotte heeft pegcetacoplan potentiële langetermijneffecten door immunogeniciteit en stapeling van PEG in de nieren, waardoor regelmatig laboratoriumonderzoek van de nierfunctie wordt aanbevolen.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van danicopan is weergegeven in Tabel 4. Danicopan wordt toegediend als capsule, driemaal per dag. Het geneesmiddel kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het gebruiksgemak van orale therapie is hoog; in de ALPHA-studie was de therapietrouw 99%. Danicopan wordt als aanvulling gegeven op C5-remmer eculizumab of ravulizumab. Beide geneesmiddelen worden via een intraveneuze infusie in het ziekenhuis toegediend. Eculizumab 1 keer per 2 weken en ravulizumab 1 keer per 8 weken.

Pegcetacoplan wordt toegediend via subcutane infusie met behulp van een spuitpomp.

Tabel 4: Gebruiksgemak van danicopan vergeleken met pegcetacoplan

	<i>Danicopan</i>	<i>Eculizumab</i>	<i>Ravulizumab</i>	<i>Pegcetacoplan</i>
Toedieningswijze	Danicopan: Oraal C5-remmer: intraveneuze infusie 1 keer per 2 weken (eculizumab) of 1 keer per 8 weken (ravulizumab)	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie	Subcutane infusie met behulp van een spuitpomp.
Toedieningsfrequentie	Driemaal per dag	Onderhoudsdosis om de twee weken	Onderhoudsdosis om de 8 weken, 2 weken na toediening van de oplaaddosis	Tweemaal per week

Conclusie: het gebruiksgemak van danicopan is niet vergelijkbaar met pegcetacoplan.

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (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 disfunctie, 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 danicopan claimt dat danicopan in aanvulling op een C5-remmer tenminste meerwaarde heeft ten opzichte van doorbehandelen met C5-remmer monotherapie en dat danicopan in aanvulling op een C5-remmer meerwaarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan bij volwassen PNH-patiënten die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van csEVH.

De effectiviteit en veiligheid van danicopan in aanvulling op een C5-remmer versus pegcetacoplan bij de behandeling van patiënten met PNH met residuale hemolytische anemie als gevolg van csEVH zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden is in dit rapport een naïeve indirecte vergelijking gemaakt tussen de ALPHA-studie en de PEGASUS-studie. In ALPHA-studie en de PEGASUS-studie worden respectievelijk danicopan in aanvulling op een C5-remmer en pegcetacoplan vergeleken met doorbehandelen met een C5-remmer (eculizumab en/of ravulizumab).

Zowel danicopan in aanvulling op een C5-remmer 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.

Danicopan in combinatie met C5 remmers lijkt een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel als pegcetacoplan 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 danicopan 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. Onder behandeling met pegcetacoplan lijkt de frequentie van doorbraak hemolyse hoger te zijn. Dit dient echter met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd vanwege de onzekerheden bij de indirecte vergelijking van open label studies.

De ervaring met zowel danicopan als pegcetacoplan is nog beperkt. Het gebruiksgemak van danicopan is niet gelijk omdat dit een orale toediening betreft in tegenstelling tot een subcutane toediening (pegcetacoplan). Echter, danicopan wordt gegeven in aanvulling op een C5-remmer dat intraveneus wordt toegediend 1 keer per 2 weken (eculizumab) of 1 keer per acht weken (ravulizumab).

Op basis van de gerandomiseerde ALPHA-studie concludeert het zorginstituut dat er sprake is van meerwaarde met doorbehandelen met een C5-remmer. Er ontbreekt echter een directe vergelijking van danicopan als aanvulling op een C5-remmer vs. pegcetacoplan. Op basis van de naïeve indirecte vergelijking van de ALPHA-studie en de PEGASUS-studie wordt geconcludeerd dat er geen klinisch relevante verschillen zijn. Het Zorginstituut concludeert dat danicopan als aanvulling op een C5-remmer een gelijke waarde

heeft ten opzichte van behandeling met pegcetacoplan bij volwassen PNH-patiënten (≥ 18 jaar) met residuale anemische hemolyse als gevolg van csEVH.

De beroepsgroep heeft laten weten dat patiënten die nu onder behandeling van pegcetacoplan een intravasculaire doorbraak hemolyse ervaren een vervroegde en/of een extra gift pegcetacoplan wordt toegediend. In het geval hiermee onvoldoende remming van de intravasculaire hemolyse wordt bereikt, kan een eenmalige gift eculizumab worden gegeven.

De beroepsgroep heeft aangegeven dat het belangrijk is om te achterhalen wat de oorzaak is van de blijvende anemie. Als patiënten een anemie hebben als gevolg van tijdelijke of persistente 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 een proximale complementremmer gepast. Het is aan de beroepsgroep om de indicatiestelling voor de proximale complementremmers (evt. in aanvulling op een C5-remmer) op te nemen bij de herziening van de huidige PNH-richtlijn. Hierbij dient uitgewerkt te worden wie de indicatiestelling doet en op welk moment monotherapie behandeling met een proximale complementremmer of een combinatiebehandeling van een proximale complementremmer in combinatie met een C5-remmer is aangewezen in het zorgpad van patiënten met PNH.

4.2 Eindconclusie

Het Zorginstituut concludeert dat danicopan in combinatie met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij PNH-patiënten met residuale hemolytische anemie als gevolg van csEVH.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

Bij paroxismale nachtelijke hemoglobinurie (PNH) kan danicopan in combinatie met een C5-remmer (eculizumab of ravulizumab) 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 danicopan in combinatie met een C5-remmer kan de hemoglobinewaarden bij patiënten verbeteren.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in Embase, Medline en de Cochrane Library in december 2024 met de volgende zoektermen:

Tabel 1. Overzicht databases Danicopan | 23-12-2024

Gezocht in **Embase** via Embase.org (1971-heden), **Medline** via Ovid (1946-heden) en **Cochrane Central** via Wiley (1992-heden) respectievelijk aangeduid als **E, M, C** databases (Db). Legenda: # = nummer zoekopdracht, Db = database, T = treffers, O = ontdubbelde.

#-Db	Zoekstrategie opdrachten	T	O
Zoeken in alle velden / PICO			
1-E	(('paroxysmal nocturnal hemoglobinuria'/exp OR 'pnh' OR ('nocturnal' NEAR/3 h\$emoglob\$sinuria) OR ('marchiafava' NEAR/3 ('anemia' OR 'syndrome' OR 'disease'))) AND ('danicopan'/exp OR 'danicopan' OR 'voydeya' OR 'alxn 2040' OR 'alxn2040' OR ('ach' AND ('0144471' OR '4471'))) 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)	34	n.v.t.
2-M	(exp Hemoglobinuria, Paroxysmal/ OR pnh OR (nocturnal ADJ3 h\$emoglob\$sinuria) OR (marchiafava ADJ3 (anemia OR syndrome OR disease)) AND (danicopan OR voydeya OR alxn 2040 OR alxn2040 OR (ach AND ('0144471 OR 4471))) 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.	18	n.v.t.
3-C	([mh ^"Hemoglobinuria, Paroxysmal"] OR "pnh" OR ("nocturnal" NEAR/3 h\$emoglob\$sinuria) OR ("marchiafava" NEAR/3 ("anemia" OR "syndrome" OR "disease")) AND ("danicopan" OR "voydeya" OR "alxn 2040" OR "alxn2040" OR ("ach" AND ("0144471" OR "4471"))) 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)	0	0
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)	4	4
7-M	#2 AND ("Randomized Controlled Trials as Topic"/ OR "Randomized Controlled Trial".pt. OR (RCT OR RCTS OR randomi* OR placebo* OR	3	1

	((single* OR double* OR triple* OR treble*) AND (blind* OR mask*)).ab,ti.) AND (English OR dutch).lg.		
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)	2	2
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.	2	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')	0	0
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)	0	0
Total		11	7

Tabel 2. Overzicht databases Pegcetacoplan | 23-12-2024

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 = ontduubled.

#-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 ('pegcetacoplan'/exp OR 'pegcetacoplan' OR 'apl-2' OR 'apl2' OR 'aspaveli' OR 'syfovre') 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)	110	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 (pegcetacoplan OR apl-2 OR apl2 OR aspaveli OR syfovre) 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.	70	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 ("pegcetacoplan" OR "apl-2" OR "apl2" OR "aspaveli" OR "syfovre") 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

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse MEI 2025 |

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)	26	26
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.	14	1
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')	6	4
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)	4	0
Total		60	36

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde 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
ALPHA Lee, 202 ⁹	Fase III, dubbelblind, gerandomiseerd, gecontroleerd, multicenter onderzoek. Follow-up duur: 12 weken voor het primaire eindpunt	N=63	volwassen patiënten met PNH met klinisch significante extravasculaire hemolyse met hemoglobine waarden <9,5 g/dL, die eerder waren behandeld met een stabiele dosis ravulizumab of eculizumab gedurende ten minste de 6 voorafgaande maanden en die anemie hadden (hemoglobine [Hb] ≤ 9,5 g/dl [5,9 mmol/l]) met een absolute reticulocytentelling van ≥ 120 × 10 ⁹ /l, met of zonder ondersteunende transfusie.	Danicopan in combinatie met een C5-remmer (eculizumab/ravulizumab) (n= 42) Of Placebo in combinatie met een C5-remmer (eculizumab/ravulizumab) (n=21)	- Verandering ten opzichte van de uitgangswaarde Hb na 12 weken, transfusie onafhankelijkheid, FACIT, EORTC-QLQ-C30, veiligheid	Een follow-up duur van 12 weken is erg kort om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van danicoapn op de lange termijn. Zeker gezien het feit dat danicopan in de klinische praktijk veelal levenslang toegediend zal worden. Resultaten zijn gebaseerd op vooraf opgestelde interim analyse.
PEGASUS Hillmen, 2021 ¹⁰	Fase III, openlabel, gerandomiseerd, actief	N=80	Volwassen patiënten met PNH met	Pegcetacoplan subcutaan infuus tweewekelijks toegediend (n=41)	- Gemiddelde verandering in hemoglobine waarde - Transfusieonafhankelijkheid	Open-label design geeft risico op bias bij zelf-gerapporteerde kwaliteit van leven. Een follow-up duur van 16

⁹ Peffault de Latour R, Röth A, Kulasekararaj AG, et al. Oral Danicopan Monotherapy in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2024;390(11):994-1008. doi:10.1056/NEJMOA2308695

¹⁰ 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

NCT03500549	gecontroleerd, multicenter onderzoek. Follow-up duur: 16 weken voor het primaire eindpunt	hemoglobinewaarden <10,5 gram/deciliter (overeenkomend met <6,5 mmol/L) die ten minste 3 maanden behandeld waren met een stabiele dosering van eculizumab	Eculizumab intraveneus infuus tweewekelijks toegediend (n=39)	<ul style="list-style-type: none"> - Verandering in absoluut aantal reticulocyten - LDH waarden - Functionele vermoeidheid/kwaliteit van leven (FACIT-F) - Ongunstige effecten 	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.
-------------	--	---	---	--	---

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Muvaffak et al. 2024	Andere vraagstelling
Risitano et al. 2018	Andere vraagstelling
San et al. 2023	Andere vraagstelling
Syed, et al. 2023	Andere interventie
Thurman et al. 2016	Andere vraagstelling
Xu et al. 2024	Andere interventie
West et al. 2024	Niet-systematische review
ter Avest et al. 2024	Andere interventie
Patriquin et al. 2024	Andere vraagstelling
Panse et al. 2024	Includeerde ook een andere populatie (naïeve patiënten)
Nishimori et al. 2024	Deel populatie van PEGASUS-studie (alleen Japanse patiënten)

Mulherin et al. 2024	Includeerde ook een andere populatie (naïeve patiënten)
Wong et al. 2023	Andere populatie (naïeve patiënten)
Wong et al. 2023	Andere populatie (naïeve patiënten)
Wojciechowski et al. 2023	Andere vraagstelling
Weitz et al. 2023	Niet systematische review
Syed et al. 2023	Andere interventie
Sharma et al. 2023	Brief report
Pires et al. 2023	andere vraagstelling/P
Lee et al. 2023	andere vraagstelling/P
Fishman et al. 2023	Kosten-analyse
Fishman et al. 2023	Kosten-analyse
Bresnahan et al. 2023	Guideline
Bodó et al. 2023	Consensus-report
Shah et al. 2022	andere vraagstelling en andere populaties
Risitano et al. 2022	andere vraagstelling

Hakimi et al. 2022	Niet-systematische review
Desai et al. 2022	Andere populatie (naïeve patiënten)
Desai et al. 2022	Andere populatie (naïeve patiënten)
Desai et al. 2022	Andere vraagstelling
Desai et al. 2022	Andere vraagstelling
Desai et al. 2022	Andere vraagstelling
D. Cella et al. 2022	post hoc analyses from the phase III PEGASUS study
McOmish et al. 2021	Andere vraagstelling
Bhak et al. 2021	Andere vergelijkende behandeling
Rho et al. 2020	Andere interventie
Berentsen et al. 2019	Niet-systematische review

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG		Samenvatting van de productkenmerken Danicopan
EMA / CBG	2024	European Public Assessment Report (EPAR) Danicopan
EMA / CBG	2022	Samenvatting van de productkenmerken Pegcetacoplan
EMA / CBG	2021	European Public Assessment Report (EPAR) Pegcetacoplan
NVvH	2016	Richtlijn Paroxismale Nachtelijke Hemoglobininurie

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	Danicopan + C5-remmer (n=49)	C5-remmer (n=24) (eculizumab of ravulizumab)	Pegcetacoplan (n=41)	Eculizumab (n=39)
Man	43%	38%	34%	44%
Gemiddelde leeftijd (range) -jaar	57 (42-67)	55 (44,5-66)	50 (19-81)	47 (23-78)
Body mass index – gemiddeld (SD)			26,7 (4,3)	25,9 (4,3)
Aantal (percentage) patiënten met een transfusie in de 6 maanden voorafgaand aan de screening	49 (100)	24 (100)		
Aantal (percentage) transfusies in de voorafgaande 12 maanden –			10 (24)	6 (15)
Transfusies in de voorgeschiedenis				
≤2 transfusies 6 maanden voor screening	28 (57%)	15 (63%)		
>2 transfusies 6 maanden voor screening	21 (43%)	9 (38%)		
Gemiddeld aantal transfusies in 6 maanden voorafgaand aan de screening	2,6 (2,1)	2,3 (1,4)	-	
Diagnose van aplastische anemie in het verleden - %			27%	23%
Tijd sinds PNH diagnose (range) jaar			Mediaan 6,0 (range 1-31)	Mediaan 9,7 (range 1-38)
Duur van eerdere behandeling met C5-remmer – jaar			Mediaan 4,4 (range 0,4-17,1)	Mediaan 3,4 (range 0,3-13,8)
Hemoglobine – g/dl (SD)	7,61 (0,95)	7,87 (1,03)	8,7 (1,1)*	8,7 (0,9)*

Aantal reticulocyten x 10 ⁹ /liter (SD) (normaalwaarde 30-120)	251,98 (99,9)	229,61 (116,1)	217,5 (75)	216,2 (69,1)
Lactate dehydrogenase — U/liter (normal reference range)	299,25 (105,2)	275,83 (67,7)	257,5 (97,6)	308,6 (284,8)
Totaal bilirubine - µmol/liter (SD) (normaalwaarde 1,7-18,8)			42,5 (31,5)	40,5 (26,6)
FACIT score (SD)#	34,7 (9,8)	33,61 (10,7)	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

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Hillmen 2021	+	+	-	-	+	+	+
Lee, 2023	+	+	+	+	+	+	-


Bijlage 7: GRADE evidence profiel

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)		
Danicopan: Transfusie-onafhankelijkheid (follow up: 12 weken; vastgesteld met: Percentage patiënten zonder transfusie behoefte; klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer 35/42 (83,3%)	C5-remmer 8/21 (38,1%)	RR 2.19 (1,25 tot 3,84)	453 meer per 1.000 (from 95 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Transfusie-onafhankelijkheid (follow up: 16 weken; vastgesteld met: Percentage patiënten zonder transfusie behoefte; klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Pegcetacoplan 35/41 (85,4%)	C5-remmer 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
Danicopan: Mate van hemolyse (follow up: 12 weken; vastgesteld met: verandering in hemoglobine waarde; Klinische relevantiegrens SMD 0,5)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer 2,94 (2,52 tot 3,36)	C5-remmer 0,5 (-0,3 tot 1,12)	MD 2,44 (1,58 tot 3,30) SMD 1,61 (1,01 tot 2,21)		⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Mate van hemolyse (follow up: 16 weken; vastgesteld met: verandering in hemoglobine waarde; Klinische relevantiegrens SMD 0,5)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Pegcetacoplan 2,4 (SEM 0,4)	C5-remmer -1,5 (SEM 0,7)	MD 3,84 (2,33 tot 5,34)		⊕⊕⊕⊕ 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)		
Danicopan: Mate van hemolyse (follow up: 12 weken; vastgesteld met: percentage hemoglobine normalisatie; klinische relevantiegrensn onbekend)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer 12/42 (29%)	C5-remmer 0/21 (0%)	RR niet te berekenen	29%	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Mate van hemolyse (follow up: 16 weken; vastgesteld met: percentage hemoglobine normalisatie; klinische relevantiegrensn onbekend)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Pegcetacoplan 14/41 (34,1%)	C5-remmer 0/39 (0,0%)	RR niet te berekenen	34,1%	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Danicopan: Mate van hemolyse (follow up: 12 weken; vastgesteld met: verandering in LDH-waarde: Klinische relevantiegrensn SMD 0,5)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer -23,49 (-40,08 tot -6,90)	C5-remmer -2,92 (-26,78 tot 20,93)		MD -20,57 U/L (95% BI -49,28 tot 8,15) SMD -0,37 (-0,90 tot 0,16)	⊕⊕⊕○ redelijk	CRUCIAAL
Pegcetacoplan: Mate van hemolyse (follow up: 16 weken; vastgesteld met: verandering in LDH-waarde: klinische relevantiegrensn SMD 0,5)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	ernstig	ernstig	niet gevonden	Pegcetacoplan -15 (SEM 42,7)	C5-remmer -10 (SEM 71,0)	-	MD -0,5 (-181,3 tot 172,0)	⊕⊕⊕⊕ hoog	CRUCIAAL
Danicopan: Kwaliteit van leven (follow up: 12 weken; vastgesteld met: FACIT-Fatigue; Scale from: 0 tot 52: Klinische relevantiegrensn 5 punten)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	ernstig ^a	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer 7,79 (5,72 tot 10,23)	C5-remmer 1,85 (1,31 tot 5,02)		MD 5,94 (2,36 tot 9,52)	⊕⊕⊕○ Redelijk	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: Kwaliteit van leven (follow up: 16 weken; vastgesteld met: FACIT-Fatigue score; Scale from: 0 tot 52: klinische relevantiegrens 5 punten)

1	gerandomiseerde trials	ernstig ^c	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Pegcetacoplan 9,2 (SEM 1,6)	C5-remmer -2,7 (SEM 2,8)	-	MD 11,87 (5,49 tot 18,25)	 Redelijk	CRUCIAAL
---	------------------------	----------------------	--------------	--------------	--------------	---------------	--------------------------------	-----------------------------	---	---------------------------------	---	----------


Danicopan: Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 12 weken; Klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^f	Zeer ernstig ^e	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer 0/49 (0%)	C5-remmer 0/24 (0%)		0%	 zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	---------------------------	---------------	------------------------------------	------------------------	--	----	--	----------


Pegcetacoplan: Interventie-gerelateerde ernstige ongunstige effecten (follow up: 16 weken; Klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^d	Zeer ernstig ^{g,h}	niet gevonden	Pegcetacoplan 1/41 (2,4%)	C5-remmer 1/39 (2,6%)	RR 0,95 (0,06 tot 14,69)		 zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	-----------------------------	---------------	------------------------------	--------------------------	-----------------------------	--	--	----------

Danicopan: Aantal stakers (follow-up: 12 weken; Klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^f	Zeer ernstig ^{g,h}	niet gevonden	Danicopan + C5-remmer 2/49 (4,1%)	C5-remmer 1/24 (4,2%)	RR niet te berekenen		 zeer laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	-----------------------------	---------------	--------------------------------------	--------------------------	----------------------	--	---	----------

Pegcetacoplan: Aantal stakers (follow up: 16 weken; Klinische relevantiegrens RR 0,75 of 1,25)

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	Ernstig ^d	Ernstig ^g	niet gevonden	Pegcetacoplan 3/41 (7,3%)	C5-remmer 0/39 (0%)	RR niet te berekenen	7,3%	 Laag	CRUCIAAL
---	------------------------	--------------	--------------	----------------------	----------------------	---------------	------------------------------	------------------------	----------------------	------	---	----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

- Voor de bepaling van onnauwkeurigheid is uitgegaan van een klinische relevantiegrens van SMD van 0,5. De onderste grens wordt overschreden.
- Open-label design, geeft bij risico op bias bij door patiënt zelf gerapporteerde kwaliteit van leven.
- Voor de bepaling van onnauwkeurigheid is uitgegaan van een klinische relevantiegrens van 5 punten. De onderste grens wordt overschreden.
- 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.
- Er zijn geen 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.
- Een follow-up duur van 12 weken is erg kort om een beeld te krijgen van het veiligheidsprofiel van danicopan op de lange termijn. Zeker gezien het feit dat danicopan in de klinische praktijk veelal levenslang toegediend zal worden.
- 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.

h. 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 Voydeya. 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. Gulbis B, Eleftheriou A, Angastiniotis M et al. Epidemiology of rare anaemias in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010;686:375-96.
14. 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.
15. 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.
16. Lee JW GM, Kim JA et al. Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2023:e955-65.
17. Kulasekararaj AG GM, Piatek CI, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Danicopan as Add-On Therapy to Ravulizumab or Eculizumab in PNH With Significant EVH. . *Blood* 2024;Dec 19
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. de Latour RP, Szer J, Weitz IC et al. Pegcetacoplan versus eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PEGASUS): 48-week follow-up of a randomised, open-label, phase 3, active-comparator, controlled trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e648-e59.
20. Peffault de Latour R, Griffin M, Kelly RJ et al. Hemolysis events in the phase 3 PEGASUS study of pegcetacoplan in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood Adv* 2024;8:2718-25.



Budgetimpactanalyse van danicopan (Voydeya®) als aanvulling op ravulizumab of eculizumab bij patiënten paroxismale nachtelijke hemoglobininurie (PNH) die residuale hemolytische anemie hebben als gevolg van klinisch significante extravasculaire hemolyse

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Definitief | 25 april 2025

30

Colofon

Zaaknummer	2024011457
Contactpersoon	Dhr. dr. E. de Groot, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) warcg@zinl.nl
Auteur(s)	P.C.G. Klein
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Alexion Pharmaceuticals Netherlands

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	10
3	Budgetimpact	11
4	Conclusie	14
5	Referenties	15

1 Inleiding

In dit rapport wordt de budgetimpact geraamd van opname van danicopan (Voydeya®) in het verzekerde pakket. 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

Danicopan (Voydeya®) is geregistreerd als aanvulling op ravulizumab of eculizumab voor de behandeling van volwassen patiënten met paroxismale nachtelijke hemoglobinerie (PNH) die een residuale hemolytische anemie hebben.^[1]

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Het Zorginstituut heeft voor deze budgetimpactanalyse contact gehad met het expertisecentrum PNH, dat spreekt namens de beroepsgroep. Het expertisecentrum geeft aan dat nieuwe patiënten met PNH in de eerste lijn behandeld worden met ravulizumab of eculizumab, dit zijn C5-remmers.^[2] Het voornaamste doel van de behandeling van PNH is het onderdrukken van intravasculaire hemolyse (IVH) met behulp van een C5-remmer (1^e lijn). Echter, een deel van de patiënten heeft ondanks behandeling met ravulizumab of eculizumab een residuale hemolytische anemie (d.w.z. een vorm van bloedarmoede door afbraak van rode bloedcellen door het eigen lichaam) door (klinisch significante) extravasculaire hemolyse (EVH). Voor deze patiënten is er sinds half 2023 pegcetacoplan monotherapie (2^e lijn), dit is een C3-remmer.^[3] De beroepsgroep geeft aan dat deze patiënten voorheen doorbehandeld werden met ravulizumab of eculizumab, indien nodig aangevuld met transfusies. De beroepsgroep geeft aan dat IVH in sommige gevallen niet voldoende onderdrukt wordt bij patiënten die onder behandeling zijn met enkel een C3-remmer. ^[3] Deze patiënten kunnen dan behandeld worden met een (tijdelijke) off-label toepassing van een C3-remmer aangevuld met een C5-remmer om de IVH te onderdrukken (3^e lijn). Het Zorginstituut merkt op dat er geen klinisch bewijs voor deze off-label toepassing is.

De registratiehouder van danicopan stelt dat danicopan (als aanvulling op ravulizumab of eculizumab) op dezelfde plaats als pegcetacoplan monotherapie in het behandelalgoritme opgenomen kan worden (2^e lijn). Uit een scopingoverleg met de beroepsgroep blijkt dat deze een plaats ziet voor danicopan (als aanvulling op ravulizumab of eculizumab) als een patiënt ondanks behandeling met een C3-remmer (monotherapie in 2^e lijn) last heeft van IVH (3^e lijn). Met name de zwaardere belasting van de combinatietherapie is daarbij voor de beroepsgroep doorslaggevend. In deze BIA worden beide plaatsbepalingen doorgerekend.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

PNH kan zich op iedere leeftijd presenteren, maar manifesteert zich voornamelijk bij jong volwassenen. 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.^[4, 5]

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. Hiervan worden er volgens het expertisecentrum momenteel 90 patiënten behandeld met een complementremmer.

Patiënten in de tweede lijn (basis analyse)

De beroepsgroep schat in dat op papier ongeveer 20% van de patiënten die behandeld worden met complementremmers in aanmerking komt voor behandeling met een nieuwe(re) behandeling zoals pegcetacoplan, iptacopan (indien vergoed) en danicopan (indien vergoed). Dit zou neerkomen op ongeveer 18 patiënten ($=90 * 20\%$). Echter, in de praktijk blijkt volgens het expertisecentrum dat 15 patiënten een realistischere schatting is voor behandeling met een van de nieuwe(re) complementremmers in de tweede lijn. Het Zorginstituut rekent daarom hiermee in deze budgetimpactanalyse. In de tweede lijn zal danicopan concurreren met pegcetacoplan (en iptacopan indien vergoed, voor nu buitenbeschouwing gelaten). Zoals eerder vermeld ziet de beroepsgroep geen plek voor danicopan in de tweede lijn. Om toch de claim van de registratiehouder te kunnen toetsen gaat het Zorginstituut in de basisanalyse uit van een gelijke verdeling van marktaandeel (50%) voor danicopan en pegcetacoplan. Zodoende beredeneert het Zorginstituut dat er theoretisch 8 patiënten ($15 * 50\%$) in aanmerking zouden komen voor de behandeling met danicopan in de tweede lijn. Dit kan beschouwd worden als een conservatief maximum. Daarbij wordt geen rekening gehouden met eventuele toekomstige concurrentie van iptacopan (indien vergoed).

Patiënten in de derde lijn (scenario analyse)

Volgens het expertisecentrum zijn er sinds vergoeding van pegcetacoplan 6 patiënten behandeld met dit nieuwe geneesmiddel, bij 2 patiënten (33%) is sprake geweest van tijdelijke intravasculaire doorbraakhemolyse. Bij deze patiënten is de behandeling met pegcetacoplan gecontinueerd met tijdelijke aanpassing van de dosering van pegcetacoplan. Zodoende beredeneert het Zorginstituut dat er 5 patiënten ($15 * 33\%$) zijn die na behandeling in de tweede lijn nog (tijdelijk) anemisch zijn ondanks behandeling met pegcetacoplan en daarom in aanmerking komen voor de behandeling met danicopan in de derde lijn. Het Zorginstituut gebruikt deze schatting in zijn basis-analyse.

Incidente patiënten en stoppers

In lijn met eerdere BIAs 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.^[6] In eerdere BIAs wordt beredeneerd dat 1 van de 5 nieuwe patiënten en 1 van de 5 stoppende patiënten anemisch zijn en dit zijn de patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met pegcetacoplan (en danicopan indien vergoed). Voor de nieuwe patiënten wordt, zoals gebruikelijk, aangenomen dat deze gemiddeld halverwege het jaar de behandeling zullen starten. Voor de stoppers wordt eveneens aangenomen dat deze gemiddeld halverwege het jaar de behandeling zullen staken.

In Tabel 1 is een overzicht gegeven van het aantal patiënten dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met danicopan.

Het Zorginstituut gaat in deze budgetimpactanalyse uit van de inschattingen van de beroepsgroep en doet geen afslagen meer vanwege marktpenetratie. Dit komt overeen met een marktpenetratie van 100%.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met PNH dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met danicopan

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Basis-analyse <i>2L; conform claim registratiehouder</i>			
<i>Prevalente patiënten (2L)</i>	8	8	8
<i>Incidente patiënten (2L)</i>	1	1	1
<i>Stoppers</i>	1	1	1
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor danicopan in aanmerking komt in 2L	8	8	8
Scenario-analyse <i>3L; conform plaatsbepaling van beroepsgroep</i>			
<i>Prevalente patiënten (3L)</i>	5	5	5
<i>Incidente patiënten (3L)</i>	1	1	1
<i>Stoppers</i>	1	1	1
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor danicopan in aanmerking komt in 3L	5	5	5

2L: tweede lijn

3L: derde lijn

2.2 Substitutie

Substitutie in de tweede behandellijn (basis analyse)

Zoals in hoofdstuk 1.2 beschreven staat is de vergelijkende behandeling in de tweede behandellijn pegcetacoplan monotherapie. De beroepsgroep heeft aangegeven niet te verwachten dat danicopan in de Nederlandse praktijk in de tweede behandellijn ingezet zal worden. Omwille de claim van de fabrikant (meerwaarde t.o.v. pegcetacoplan monotherapie in de tweede behandellijn), en de geregistreerde indicatie van danicopan, gaat het Zorginstituut er in de basis analyse van deze BIA, ter illustratie, toch vanuit dat danicopan in de tweede behandellijn ingezet zal worden.

Substitutie in de derde behandellijn (scenario analyse)

Zoals in 1.2 beschreven staat is de vergelijkende behandeling in de derde behandellijn een off-label toepassing van pegcetacoplan plus een C5-remmer. Dit is de plaats waar de beroepsgroep danicopan zegt te willen inzetten na vergoeding.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Zoals aangegeven zal danicopan ingezet worden in combinatie met een C5-remmer. Het expertisecentrum heeft het Zorginstituut geïnformeerd dat het overgrote deel van de patiënten behandeld wordt met ravulizumab (~90%) en slechts een klein deel met eculizumab (~10%). Vanuit pragmatisch oogpunt rekent het Zorginstituut in deze BIA met de doseringen en prijzen van ravulizumab als het gaat om C5-remmers.

Hieronder worden de doseringen en kosten van de (combinatie-)therapieën uiteengezet.

Kosten van danicopan

De apotheekinkoopprijs (AIP) van danicopan is € 1.377,- per 90 tabletten van 50 mg (€ 15,30 per tablet van 50 mg) en € 2.754,- per fles met 90 tabletten van 100 mg (€ 30,60 per tablet van 100 mg). De aanbevolen startdosering is 150 mg driemaal daags oraal toegediend.^[1] De dosering kan worden verhoogd tot 200 mg driemaal daags na minimaal 4 weken behandeling, afhankelijk van de klinische respons.^[1]

Op basis van de registratiestudie wordt aangenomen dat ongeveer 75% (75,4% in de studie) van de patiënten driemaal per dag 150mg zal innemen.^[7] De kosten per toediening van 150mg zijn € 45,90 (= € 15,30 + € 30,60). De overige 25% (24,6% in de studie) van de patiënten neemt driemaal per dag 200mg in. De kosten per toediening van 200mg zijn € 61,20 (= € 30,60 * 2). Drie innames per dag * 365 dagen per jaar, geeft in totaal 1.095 innames per jaar.

Daarmee worden de kosten per patiënt per jaar van danicopan voor de dosering van 150mg geraamd op € 50.260,50 (= € 45,90 * 1.095 toedieningen) en voor de dosering van 200mg op € 67.014,00 (= € 61,20 * 1.095 toedieningen). De gewogen gemiddelde behandelkosten zijn door het Zorginstituut berekend op € 54.448,88 (= € 50.260,50 * 75% + € 67.014,00 * 25%).

Voor de nieuwe patiënten en de stoppers wordt, omdat aangenomen wordt dat deze patiënten halverwege het jaar starten/stoppen met de behandeling, met de helft van dit gewogen gemiddelde gerekend (= € 27.224,44). Bij de stoppers zijn dit 'negatieve' kosten of besparingen omdat deze patiënten door het staken van de behandeling niet een volledig jaar aan behandelkosten toegekend krijgen.

Kosten van C5-remmers

Danicopan dient in combinatie met een C5-remmer toegediend te worden. Zoals hierboven aangegeven rekent het Zorginstituut met de dosering en kosten van ravulizumab voor het berekenen van de kosten van behandeling met C5-remmers.

Het expertisecentrum geeft aan dat de gemiddelde onderhoudsdosering van ravulizumab 3.300 mg bedraagt welke elke 8 weken toegediend wordt (voor patiënten tussen de 60 en 100 kg). Zodoende berekent het Zorginstituut dat een patiënt gemiddeld 6,625 toedieningen per jaar nodig heeft (= 53 weken / 8 weken). De AIP van een ravulizumab flacon met daarin 300 mg werkzame stof bedraagt € 4.320 (medicijnkosten.nl februari 2025). In totaal zijn er 11 flacons per toediening nodig (= 3.300 mg/ 300 mg). De kosten per toediening zijn daarmee € 47.520.

De totale kosten van (onderhouds-)behandeling met ravulizumab worden geraamd op € 314.820 (= € 47.520 * 6,625 toedieningen). De kosten van een half jaar behandelen, t.b.v. de toepassing van halfjaar correctie, € 157.410 per patiënt.

Kosten danicopan plus C5 remmer

Een jaar behandelen met danicopan + ravulizumab kost € 369.268,88 per patiënt (= € 54.448,88 + € 314.820). De kosten van een half jaar behandelen met danicopan plus C5-remmer, t.b.v. de toepassing van halfjaar correctie, € 184.634,44 per patiënt.

Kosten pegcetacoplan

De apotheekinkoopprijs (AIP) van pegcetacoplan is € 3.010 per injectie van 1.080 mg.^[8] Het doseringsschema van pegcetacoplan is tweedelig^[8]:

- 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 monotherapie (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.^[9] 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 1 ^e jaar*			105
Totaal aantal flacons na 1 ^e jaar (jaarlijks)*	95,1%	4,9%	105

* afgerond op hele flacons.

Kosten pegcetacoplan (onderhoudsbehandeling)

Het Zorginstituut berekent dat er jaarlijks 105 flacons nodig zijn voor de onderhoudsbehandeling met pegcetacoplan (d.w.z. exclusief oplaaddosering C5 remmer). De jaarlijkse kosten van onderhoudsbehandeling met pegcetacoplan zijn daarmee € 316.050 (105 flacons * € 3.010 per flacon).

Kosten C5-remmers (oplaaddosering)

In de eerste maand dient een patiënt een oplaaddosis waarin naast pegcetacoplan ook de huidige (onderhouds-)dosis C5-remmer gecontinueerd wordt. De kosten van (onderhouds-)behandeling met een C5-remmer heeft het Zorginstituut hier boven geraamd op € 47.520 per patiënt per 8 weken. De kosten van het continueren van de huidige onderhoudsbehandeling met ravulizumab voor 4 weken schat het Zorginstituut daarom op € 23.760 (= € 47.520 / 2).

Kosten pegcetacoplan plus oplaaddosering C5-remmer

Op basis van het bovenstaande berekent het Zorginstituut dat de kosten per patiënt in het eerste jaar van de behandeling met pegcetacoplan + oplaaddosering C5-remmer € 339.810 bedragen. In de vervolgjaren is dit € 316.050 per patiënt. Deze kosten worden in de BIA t.b.v. substitutie meegenomen in de basisanalyse (inzet danicoplan in tweede behandellijn).

Ten behoeve van het toepassen van halfjaar correctie voor nieuwe en stoppende PNH patiënten berekent het Zorginstituut dat de kosten voor de eerste 6 maanden van de behandeling met pegcetacoplan (plus C5-remmer oplaaddosis) € 180.280 bedraagt (= € 3.010 * 52 flacons + € 23.760) en voor de laatste 6 maanden van het jaar € 156.520 (= € 3.010 * 52 flacons). In deze budgetimpactanalyse neemt het Zorginstituut voor nieuwe patiënten enkel de eerste 6 maanden van behandeling mee in het eerste behandeljaar. Voor stoppende patiënten rekent het Zorginstituut met enkele de laatste 6 maanden van behandeling.

Kosten pegcetacoplan plus C5-remmer (off-label)

Het expertisecentrum heeft aangegeven dat PNH patiënten momenteel in derde behandellijn (door-)behandeld worden met pegcetacoplan. Indien intravasculaire doorbraakhemolyse optreedt, bijvoorbeeld ten tijde van een infectie, wordt de volgende gift pegcetacoplan vervroegd en/of wordt een extra gift pegcetacoplan toegediend. Als (in het uiterste geval) hiermee onvoldoende remming van de intravasculaire hemolyse wordt bereikt, kan een eenmalige gift van een C5-remmer (off-label) worden gegeven. Dit laatste is echter in de praktijk nog niet nodig gebleken en wordt daarom niet doorgerekend in deze budgetimpactanalyse. In de scenario analyse kiest het Zorginstituut voor een pragmatische aanpak door aan te nemen dat patiënten in de derde behandellijn een extra gift pegcetacoplan toegediend wordt. In de praktijk zal dit niet voor alle derdelijns patiënten nodig blijken. De kosten van een jaar behandelen met pegcetacoplan met een extra gift schat het Zorginstituut op € 319.060 (= € 316.050 + € 3.010). Deze kosten worden in de BIA t.b.v. substitutie meegenomen in een scenarioanalyse (inzet danicoplan in derde behandellijn).

Kostenoverzicht

In tabel 4 staat een overzicht van de door het Zorginstituut gebruikte kosten per behandeling.

Tabel 4: Overzicht kosten PNH-behandelingen

Behandeling	Kosten per patiënt per jaar
Danicopan	€ 54.449
C5-remmer (ravulizumab)	€ 314.820
Danicopan plus C5-remmer	€ 369.269
Pegcetacoplan (onderhoudsbehandeling)	€ 316.050
Pegcetacoplan (met oplaaddosering C5-remmer)	€ 339.810
Pegcetacoplan (extra gift)	€ 3.010

Therapietrouw

In deze BIA wordt 100% therapietrouw verondersteld.

Overige overwegingen

In deze BIA rekent het Zorginstituut niet met mogelijk bedongen prijskortingen. Destijds adviseerde het Zorginstituut om een prijskorting op de lijstprijs van eculizumab te bedingen van ten minste 90%. Het Zorginstituut concludeerde dat ravulizumab niet duurder mocht zijn dan eculizumab. En indien een prijskorting van 90% bedongen werd op de C5 remmers, dan zou de lijstprijs van pegcetacoplan nog met 85% moeten zakken om onder kosteneffectieve zorg geschaard te kunnen worden.

Er wordt in deze BIA geen rekening gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen.

2.4 Aannames

De berekeningen voor de budgetimpact van danicopan zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Basis analyse conform claim registratiehouder:
 - o Er komen jaarlijks 8 prevalentie patiënten in aanmerking voor behandeling met danicopan in de tweede behandellijn (bron: expert inschatting).
- Scenario analyse conform verwachte inzet beroepsgroep:
 - o Er komen jaarlijks 5 prevalentie patiënten in aanmerking voor behandeling met danicopan in de derde behandellijn (bron: expert inschatting).
 - o Patiënten worden in de derde behandellijn doorbehandeld met pegcetacoplan. Vanuit pragmatisch oogpunt gaat het Zorginstituut ervan uit dat patiënten in de derde behandellijn een extra gift pegcetacoplan toegediend krijgen bij het voordoen van intravasculaire doorbraakhemolyse.
- Beide analyses:
 - o Elk jaar komt er 1 enkele nieuwe PNH patiënt die anemisch is in aanmerking voor behandeling met danicopan (ongeacht behandellijn).
 - o Daarnaast stopt er eveneens 1 enkele PNH patiënt die anemisch is met de behandeling.
 - o Zowel nieuwe als stoppende patiënten doen dit halverwege het jaar.
 - o Er wordt geen rekening gehouden met bedongen prijskortingen.
- Het Zorginstituut neemt aan dat 75% van de patiënten behandeld zal worden met een dosering van 150mg danicopan driemaal daags. De overige 25% van de patiënten wordt behandeld met een dosering van 200mg danicopan driemaal daags (bron: registratiestudie).

3 Budgetimpact

In de onderstaande tabellen zijn de kosten voor danicopan en de totale kosten voor de behandeling met danicopan (in combinatie met een C5-remmer) gesplitst. Het macrokostenbeslag geeft alleen de extra kosten aan die gemoeid zijn met de opname van danicopan, en laat de kosten van de C5-remmer achterwege. In de budgetimpact worden de bredere kosten van de behandeling (danicopan + C5-remmer) afgezet tegenover de kosten van de vergelijkende behandeling (pegcetacoplan al dan niet met oplaaddosering C5-remmer).

In tabel 5 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer danicopan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van PNH-patiënten die anemisch blijven ondanks een behandeling met C5-remmer (2L inzet; conform de claim van de registratiehouder). In de basis analyse (inzet 2L) bedraagt het macrokostenbeslag van danicopan € 408.367 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact € 375.382 in jaar 3.

In tabel 6 staat een overzicht van het macrokostenbeslag en de totale budgetimpact wanneer danicopan aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd voor de behandeling van PNH-patiënten die niet uitkomen met een C3-remmer (3L inzet; conform de inschatting van de beroepsgroep). In de scenario analyse (inzet 3L) bedraagt het macrokostenbeslag van danicopan € 269.522 in jaar 3. Rekening houdend met substitutie, bedraagt de budgetimpact € 248.534 in jaar 3.

De resultaten laten zien dat de vergoeding van danicopan (plus C5-remmer) in de tweede behandellijn resulteert in lichte meerkosten. In de derde behandellijn, conform de inschatting van de beroepsgroep, zou danicopan ook tot lichte meerkosten leiden. Bij de interpretatie van deze resultaten dient rekening gehouden te worden met (geheime) prijskortingen die bedongen zijn voor zowel de C5-remmers als pegcetacoplan.

Tabel 4: Basis-analyse budgetimpact danicopan voor PNH in tweede behandellijn

Basis-analyse (inzet 2L; conform claim registratiehouder)						Macrokostenbeslag	Budgetimpact
Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Kosten/ patiënt			Totale kosten/jaar	Totale kosten/jaar
			Danicopan	C5-remmer	Pegcetacoplan (+ oplaaddosis C5-remmer)	Danicopan	Danicopan + C5 remmer
Jaar 1						€ 408.367	€ 197.182
Prevalente patiënten	50%	15	€ 54.449	€ 314.820	€ 339.810	€ 408.367	€ 220.942
Nieuwe patiënten	100%	1	€ 27.224	€ 157.410	€ 180.280	€ 27.224	€ 4.354
Stoppers	100%	1	€ -27.224	€ -157.410	€ -156.520	€ -27.224	€ -28.114
Jaar 2						€ 408.367	€ 375.382
Prevalente patiënten	50%	15	€ 54.449	€ 314.820	€ 316.050	€ 408.367	€ 399.142
Nieuwe patiënten	100%	1	€ 27.224	€ 157.410	€ 180.280	€ 27.224	€ 4.354
Stoppers	100%	1	€ -27.224	€ -157.410	€ -156.520	€ -27.224	€ -28.114
Jaar 3						€ 408.367	€ 375.382
Prevalente patiënten	50%	15	€ 54.449	€ 314.820	€ 316.050	€ 408.367	€ 399.142
Nieuwe patiënten	100%	1	€ 27.224	€ 157.410	€ 180.280	€ 27.224	€ 4.354
Stoppers	100%	1	€ -27.224	€ -157.410	€ -156.520	€ -27.224	€ -28.114

Tabel 5: scenario-analyse budgetimpact danicopan voor PNH in derde behandelijn

Scenario-analyse (inzet 3L; conform inschatting beroepsgroep)						Macrokostenbeslag	Budgetimpact
Jaar	Marktpenetratie	Aantal patiënten	Kosten/ patiënt			Totale kosten/jaar	Totale kosten/jaar
			Danicopan	Danicopan + C5-remmer	Pegcetacoplan + extra gift	Danicopan	Danicopan + C5 remmer
Jaar 1						€ 269.522	€ 248.534
Prevalente patiënten	33%	15	€ 54.449	€ 369.269	€ 319.060	€ 269.522	€ -248.534
Nieuwe patiënten	100%	1	€ 27.224	€ 184.634	€ 183.290	€ 27.224	€ 1.344
Stoppers	100%	1	€ -27.224	€ -184.634	€ -183.290	€ -27.224	€ -1.344
Jaar 2						€ 269.522	€ 248.534
Prevalente patiënten	33%	15	€ 54.449	€ 369.269	€ 319.060	€ 269.522	€ 248.534
Nieuwe patiënten	100%	1	€ 27.224	€ 184.634	€ 183.290	€ 27.224	€ 1.344
Stoppers	100%	1	€ -27.224	€ -184.634	€ -183.290	€ -27.224	€ -1.344
Jaar 3						€ 269.522	€ 248.534
Prevalente patiënten	33%	15	€ 54.449	€ 369.269	€ 319.060	€ 269.522	€ 248.534
Nieuwe patiënten	100%	1	€ 27.224	€ 184.634	€ 183.290	€ 27.224	€ 1.344
Stoppers	100%	1	€ -27.224	€ -184.634	€ -183.290	€ -27.224	€ -1.344

4 Conclusie

Conform de claim van de registratiehouder zouden er naar verwachting 8 patiënten met PNH die anemisch zijn ondanks behandeling met een C5-remmer gebruik gaan maken van danicopan in de tweede behandelijn. De kosten per patiënt per jaar bedragen € 54.449 voor danicopan en € 369.269 voor danicopan plus C5-remmer. Er vindt substitutie plaats van pegcetacoplan (plus oplaaddosis C5-remmer), waarvan de kosten per patiënt per jaar € 339.810 bedragen. In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van danicopan € 408.367. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op danicopan € 375.382. Omdat het Zorginstituut concludeert dat danicopan (plus C5-remmer) een gelijke therapeutische waarde heeft ten opzichte van pegcetacoplan (monotherapie) mag de prijs van danicopan (plus C5-remmer) niet hoger zijn dan de (onderhandelde) prijs van pegcetacoplan (monotherapie)

Het Zorginstituut is van mening dat het scenario, waarin danicopan ingezet wordt conform de inschatting van de beroepsgroep, waarschijnlijker is. Conform de inschatting van de beroepsgroep zouden er naar verwachting 5 patiënten met PNH die niet uitkomen met C3-remmer monotherapie gebruik gaan maken van danicopan. In dit scenario bedragen de kosten per patiënt per jaar eveneens € 54.449 voor danicopan en € 369.269 voor danicopan plus C5-remmer. Er vindt echter substitutie plaats van pegcetacoplan plus een extra gift pegcetacoplan, waarvan de kosten per patiënt per jaar € 319.060 bedragen. In jaar 3 bedraagt het van macrokostenbeslag van danicopan € 269.522. De budgetimpact komt in hetzelfde jaar uit op € 248.534. Danicopan leidt in dit scenario tot lagere meerkosten dan in de basis analyse.

Bij de interpretatie van deze budgetimpactanalyse dient rekening gehouden te worden met (geheime) prijskortingen die bedongen zijn voor zowel de C5-remmers als pegcetacoplan. Echter, omdat de prijskorting die bedongen is op de C5-remmers ook de kosten van de combinatiebehandeling met danicopan beïnvloed is het denkbaar dat de (geheime) prijskortingen geen grote invloed zullen hebben op uitkomsten van de analyse.

Het Zorginstituut verwacht dat de patiëntaantallen (in het scenario) redelijk accuraat zullen zijn aangezien deze direct geïnformeerd zijn door het expertisecentrum PNH waar de meeste Nederlandse PNH-patiënten onder behandeling zijn.

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 24 februari 2025.

5 Referenties

1. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics danicopan (Voydeya®). 2024.
2. NHG-werkgroep. Richtlijn Anemie. 2024. Geraadpleegd via <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anemie>
3. Gerber, G. F., & Brodsky, R. A. (2022). Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 139(23), 3361-3365.
4. 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.
5. Angastiniotis M, Ball S, Surralles J, et al. Epidemiology of rara anaemias in Europe. *Rare Diseases Epidemiology* 2010: 375-96.
6. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies geneesmiddel pegcetacoplan (Aspaveli®) voor de behandeling van paroxismale nachtelijke hemoglobulinurie (PNH). 2022.
7. Lee, J. W., Griffin, M., Kim, J. S., et al. (2023). Addition of danicopan to ravulizumab or eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and clinically significant extravascular haemolysis (ALPHA): a double-blind, randomized, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 10(12), e955-e965.
8. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics pegcetacoplan (Aspaceli). 2021.
9. Zorginstituut Nederland. Monitor Weesgeneesmiddelen in de praktijk 2021. 2021.