



Pegcetakoplan vid paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)

Tidig bedömningsrapport 2021-06-15

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Pegcetakoplan
Nyhetsbeskrivning	Första substans i helt ny läkemedelsgrupp.
Klassificering	ATC-kod: L04AA
Företag	Sobi, Apellis
Indikation, förväntad	Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH)
Verkningsmekanism	Pegcetakoplan är en cyklisk peptid som har kopplats till polyetylenglykol och som binder specifikt till komplementfaktor C3 och C3b. Pegcetakoplan motverkar aktiveringen av komplementkaskaden som anses förklara mekanismen bakom hemolysen som utmärker PNH [1].
Dosering, förväntad	1080 mg två gånger i veckan.
Administreringsätt	Subkutan injektion
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2020–10 Tidpunkt för förväntat godkännande: sommaren 2021 PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/>
Berörd vårdverksamhet	Hematologer, internmedicinare inom öppenvård.
Försäljningssätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Kostnaden för pegcetakoplan är inte känd. Ett läkemedel med indikationen PNH är Soliris (ekulizumab) som enligt NT-rådet har en årskostnad på 3 400 000 kronor per patient vid denna indikation [2].
Annan påverkan	I samband med att pegcetakoplan blir godkänt måste ekulizumabs roll vid behandling av PNH omvärderas. Eftersom preparatet injiceras subkutant kan patienterna behöva instrueras i detta. Patienter med PNH, som behandlas med ekulizumab eller ravulizumab, som också påverkar komplementsystemet, måste vaccineras mot meningokocker innan behandling påbörjas. Det kan inte uteslutas att en liknande försiktighetsåtgärd även kan bli aktuell vid behandling med pegcetakoplan. Endast ett fåtal centra handlägger patienter och en systematisk uppföljning av patienter som erhåller detta preparat bör göras.
Sjukdomen	
Förekomst	Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är inte ärftlig. Ungefär tio personer insjuknar varje år i Sverige. Av dem har tre till fyra svåra symtom [3, 4].



Sjukdomens svårighetsgrad	Paroxysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) är en blodsjukdom med varierande symtom och svårighetsgrad. De första symtomen uppträder oftast i vuxen ålder och kan vara återkommande perioder med blodbrist och kraftlöshet, blodproppar och nedsatt njurfunktion. En del har paroxysmal nattlig hemoglobinuri tillsammans med andra hematologiska sjukdomar (aplastisk anemi, myelodysplastiskt syndrom eller myelofibros) [3, 4].
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Allogen stamcellstransplantation är den enda kurativa behandlingen vilket dock idag används mycket sällan på grund av risken för transplantationsrelaterad mortalitet. I övrigt inkluderar behandlingslinjerna behandling och primärprofylax med antikoagulantia samt anemibehandling med erytrocyttransfusioner, järn och folat [3, 4].</p> <p>Ekulizumab (Soliris) är en monoklonal antikropp mot komplementfaktor C5, som minskar behovet av blodtransfusioner och motverkar symtom som kraftlöshet och den ökade risken för blodproppar. För varje patient som kan vara kandidat för ekulizumab-behandling är det ett krav från SKR/NT-rådet att patienten diskuteras i Svenska PNH-gruppen som sedan avger en rekommendation till patientansvarig hematolog [4].</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Svenska NPH gruppen: <i>Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) Nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning 2019-11-01 --- 2020-12-31</i> https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=162632</p> <p>Socialstyrelsen: Sällsynta hälsotillstånd. Paroxysmal nattlig hemoglobinuri. 2019 https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/paroxysmal-nattlig-hemoglobinuri/. Socialstyrelsen</p>

Vetenskaplig dokumentation		
	PADDOCK studie: NCT02588833 [5]	PEGASUS studie: NCT03500549 [6-9, 12]
Typ av studie	Fas Ib	Fas III
Status	Avslutad	Avslutad
Antal patienter	23	80
Patientpopulation Inklusion, urval	Ålder ≥18 år PNH	Ålder ≥ 18 år Primär PNH verifierat med högkänslig flödescytometri Pågående behandling med ekulizumab med oförändrad dos under minst 3 månader. Hemoglobin <10,5 g/dL Absolut retikulocytantal > 1 x övre normalvärde
Exklusion, urval	Tidigare behandling med ekulizumab	Aktiv bakteriell infektion under "Run-in" perioden" Nyinsatt eller justerad dos av järn, folsyra, B12 eller erytropoetin Ärflig komplementfaktorbrist (Hereditary complement deficiency) Tidigare benmärgstransplantation
Interventions-behandling	Pegcetakoplan 180 mg/dygn under upp till 28 dagar (n=3). Pegcetakoplan 270 mg/dygn som subkutan injektion eller infusion under	Run in: Ekulizumab (oförändrad dos) i kombination med pegcetakoplan s.c. (1080 mg 2 gånger i veckan) under 4 veckor.



	upp till 364 dagar. Utifrån behandlingssvaret kunde dosen ökas till 360 mg/dygn (n=20)	Randomiserad fas: Pegcetakoplan 1080 mg 2 gånger i veckan (n=41).						
Jämförelsearm	Jämförelsearm saknas	Run in: Ekulizumab (oförändrad dos) i kombination med pegcetakoplan s.c. (1080 mg 2 gånger i veckan under 4 veckor). Randomiserad fas: Ekulizumab (oförändrad dos)						
Resultat Primär utfallsvariabel	Primära syftet var säkerhet (se nedan) och utvalda effektparametrar. Data redovisas jämfört med "baseline". Dosering 270 mg/d – 360 mg/d (n=17) Medelvärde (SD) efter 365 dagar Förändring av LDH (laktatdehydrogenas) Minskning med 84,8 % (14,04) Förändring av haptoglobin Ökning med 166,2 % (311,4) Förändring av hemoglobin Ökning med 49,9 % (43,3)	Pegcetakoplan resulterade i en signifikant effekt avseende den primära utfallsvariabeln, och avseende flera sekundära utfallsvariabler under den 16 veckor långa randomiserade fasen.						
		Hemoglobin (Hb)						
		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Pegcetakoplan</td> <td>Ekulizumab</td> </tr> <tr> <td>Baseline: 87 g/L</td> <td>Baseline: 87 g/L</td> </tr> <tr> <td>16 v: 115 g/L</td> <td>16 v: 86 g/L</td> </tr> </table>	Pegcetakoplan	Ekulizumab	Baseline: 87 g/L	Baseline: 87 g/L	16 v: 115 g/L	16 v: 86 g/L
		Pegcetakoplan	Ekulizumab					
Baseline: 87 g/L	Baseline: 87 g/L							
16 v: 115 g/L	16 v: 86 g/L							
Den justerade skillnaden avseende Hb-förändringen mellan behandlingarna anges vara 38,4 g/L.								
Sekundär utfallsvariabel (urval)	<u>Dag 1 – dag 365 (n=17)</u> Medelvärdessförändring på FACIT (13 gradig funktionsskattningsskala) Förbättring med 7,1 (11,1) poäng Förändring av retikulocytantal (ARC) Minskning med 47,5 % (26,9) Förändring av bilirubin Minskning med 60,9 % (19,0)	Utvalda sekundära utfallsmått: Andel patienter utan blodtransfusion under 16v Pegcetakoplan: 85 % Ekulizumab: 15 %						
		Retikulocytkoncentration						
		<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Pegcetakoplan:</td> <td>Ekulizumab</td> </tr> <tr> <td>Baseline: 218 x 10⁹/L</td> <td>Baseline: 216 x 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Förändring efter 16 v: -136 ± 6,5 x 10⁹/L</td> <td>Förändring efter 16 v: + 28 ± 11,9 x 10⁹/L</td> </tr> </table>	Pegcetakoplan:	Ekulizumab	Baseline: 218 x 10 ⁹ /L	Baseline: 216 x 10 ⁹ /L	Förändring efter 16 v: -136 ± 6,5 x 10 ⁹ /L	Förändring efter 16 v: + 28 ± 11,9 x 10 ⁹ /L
		Pegcetakoplan:	Ekulizumab					
		Baseline: 218 x 10 ⁹ /L	Baseline: 216 x 10 ⁹ /L					
		Förändring efter 16 v: -136 ± 6,5 x 10 ⁹ /L	Förändring efter 16 v: + 28 ± 11,9 x 10 ⁹ /L					
		Laktatdehydrogenas (LDH)						
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Pegcetakoplan</td> <td>Ekulizumab:</td> </tr> <tr> <td>Baseline: 257 U/L</td> <td>Baseline: 309 U/L</td> </tr> <tr> <td>Förändring efter 16 v: -15 ± 42,7 U/L</td> <td>Förändring efter 16 v: -10 ± 71 U/L</td> </tr> </table>	Pegcetakoplan	Ekulizumab:	Baseline: 257 U/L	Baseline: 309 U/L	Förändring efter 16 v: -15 ± 42,7 U/L	Förändring efter 16 v: -10 ± 71 U/L		
Pegcetakoplan	Ekulizumab:							
Baseline: 257 U/L	Baseline: 309 U/L							
Förändring efter 16 v: -15 ± 42,7 U/L	Förändring efter 16 v: -10 ± 71 U/L							
FACIT-fatigue score [10]								
<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td>Pegcetakoplan</td> <td>Ekulizumab</td> </tr> <tr> <td>Baseline: 32</td> <td>Baseline 32</td> </tr> <tr> <td>Förändring efter 16 v: ökning 9,2 ± 1,6 poäng</td> <td>Förändring efter 16v: minskning 2,7 ± 2,8 poäng</td> </tr> </table>	Pegcetakoplan	Ekulizumab	Baseline: 32	Baseline 32	Förändring efter 16 v: ökning 9,2 ± 1,6 poäng	Förändring efter 16v: minskning 2,7 ± 2,8 poäng		
Pegcetakoplan	Ekulizumab							
Baseline: 32	Baseline 32							
Förändring efter 16 v: ökning 9,2 ± 1,6 poäng	Förändring efter 16v: minskning 2,7 ± 2,8 poäng							
Säkerhet	Kohort 2: Allvarliga biverkningar (Serious TEAE) 6/20 Studieavbrott pga TEAE 2/20 Totalmortalitet 1/20	Allvarliga biverkningar (SAE) Pegcetakoplan: 17 % Ekulizumab: 15 %						
		Lokalreaktion vid injektion Pegcetakoplan: 36,6 % Ekulizumab: 2,6 %						
		Genombrotts-hemolys Pegcetakoplan: 10 % Ekulizumab: 23 %						

TEAE: Biverkningar som uppkom i samband med behandling (treatment emerging adverse events)
SAE: Allvarliga biverkningar (serious adverse events)



<p>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</p>	<p>Skillnaden i effekt mellan pegcetakoplan och ekulizumab är anmärkningsvärd, exempelvis klarade sig 85 procent av patienterna som behandlades med pegcetakoplan utan blodtransfusion jämfört med endast 15 procent av patienterna med ekulizumab. Dock; för att bedöma skillnaden mellan dessa preparat på ett neutralt sätt borde behandlingsnaiva patienter randomiseras till dessa två preparat. Med det aktuella studieupplägget är det möjligt att effekten av ekulizumab underskattas.</p> <p>Det pågår en studie på pegcetakoplan på så kallade behandlingsnaiva patienter (som ej erhållit komplementhämmare som ekulizumab) med PNH, den så kallade PRINCE-studien [11]. 53 patienter har inkluderats och resultat väntas under 2021.</p>
<p>Pipeline</p>	
<p>Andra läkemedel med indikationen</p>	<p>Utifrån databasen Citeline (2020-12-10) befinner sig ett flertal substanser i pipeline för denna indikation. Det verkar som om pegcetakoplan är det enda preparatet som riktar sig mot komplementfaktor C3.</p> <p>De flesta andra preparat på indikationen PNH påverkar komplementfaktor C5.</p> <p><i>Antikroppar riktade mot C5:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Crovalimab (RG-6107; SKY59; RO-7112689) – Fas III; • Pozelimab (REGN-3918) – Fas III; • Tesidolumab (LFG-316) – Fas II. <p><i>Övriga</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zilucoplan (RA-101495), en C5-hämmare avsedd för subkutan administration - Fas III • Cemdisiran (ALN-CC5) påverkar RNA för komplementfaktor C5 - Fas II <p>Dessutom pågår det studier för biosimilarer för ekulizumab (ABP-959, SB-12, BCD-148).</p> <p>Utöver dessa preparat studeras även:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Danicopan (ACH-4471; ALXN-2040) en peroral hämmare av komplementfaktor D- Fas II • Nomicopan (Coversin; rEV576) ett rekombinant framställt protein från en fästing (<i>Ornithodoros moubata</i>) – Fas II.
<p>Andra indikationer för läkemedlet</p>	<p>Enligt databasen Citeline 2020-12-10 pågår fas III-studier på följande indikationer: Köldagglutinin sjukdom, C3 Glomerulopati (glomerulonefrit), torr åldersberoende makuladegeneration (torr-AMD).</p> <p>Det pågår fas II-studier på Amyotrofisk Lateralskleros (ALS), Hematopoietisk stamcellstransplantation (HSCT)–associerad trombotisk mikroangiopati (TMA); hemolytisk autoimmun anemi – köldagglutinin sjukdom; Berger's sjukdom, nefrit, lupus, primär membranös nefropati, C3 glomerulopati samt våt åldersberoende makuladegeneration (våt AMD).</p>
<p>Övrigt</p>	
<p>–</p>	



Författare

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Författaren har lämnat jävsdeklaration.

Referenser

1. Barcellini, W., et al., *New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy Stage 1*. J Clin Med, 2020. **9**(12).
2. NT-rådets yttrande till landstingen. *Soliris (eculizumab) vid paroxysmal nocturn hemoglobinuri (PNH)*. 2018 [cited 2021-01-18]; Available from: [https://janusinfo.se/download/18.1a05d573165dfe6a9c1ea7b7/1538643782120/Eculizumab-\(Soliris\)-vid-PNH-181004.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1a05d573165dfe6a9c1ea7b7/1538643782120/Eculizumab-(Soliris)-vid-PNH-181004.pdf).
3. Socialstyrelsen: Sällsynta hälsotillstånd. *Paroxysmal nattlig hemoglobinuri*. 2019 [cited 2021-01-18]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/sallsynta-halsotillstand/paroxysmal-nattlig-hemoglobinuri/>.
4. Svenska PNH-gruppen. *Paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) Nationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning 2019-11-01 --- 2020-12-31*. 2020 [cited 2021-03-10]; Available from: https://www.sfhem.se/Files.aspx?f_id=162632.
5. Clinicaltrials.gov. *NCT02588833 Pilot Study to Assess Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetics of S.C. Pegcetacoplan (APL-2) in PNH Subjects. (PADDOCK) / has results*. 2021 [cited 2021-01-18]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02588833?term=pegcetacoplan&draw=2&rank=6>.
6. Clinicaltrials.gov. *NCT03500549 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of APL-2 in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH)*. 2020 [cited 2021-01-18]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500549?term=NCT03500549&draw=2&rank=1>.
7. Apellis.com. *New release December 10: Apellis and Sobi Report Positive Top-line Results at 48 Weeks from the Phase 3 PEGASUS Study of Pegcetacoplan in PNH*. 2020-12-10 [cited 2021-01-18]; Available from: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-and-sobi-report-positive-top-line-results-48-weeks-phase>.
8. de Castro, C., et al., *CT-286: Results of the PEGASUS Phase 3 Randomized Trial Demonstrating Superiority of the C3 Inhibitor, Pegcetacoplan, Compared to Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2020. **20**: p. S216-S217.
9. Apellis.com. *News Release June 12: New Pivotal Data Demonstrate Superiority of Apellis' Pegcetacoplan to Eculizumab in Improving Hemoglobin Levels, Independent of Prior Transfusions, in PNH* 2020-06-12 [cited 2021-01-19]; Available from: <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/new-pivotal-data-demonstrate-superiority-apellis-pegcetacoplan>.



10. FACIT.org. *FACIT homepage*. 2021 [cited 2021-01-29]; Available from: <https://www.facit.org/measures/FACIT-F>.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT04085601 A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pegcetacoplan in Patients With PNH*. 2020 [cited 2020-02-08]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085601?term=pegcetacoplan&draw=2&rank=10>.
12. Hillmen, P., et al., *Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria*. *New England Journal of Medicine*, 2021. 384(11): p. 1028-1037.

Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad (johanna.glad@skane.se), Region Skåne.