

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi pegtsetakoplaaniga 1080mg, 1tk
Taotluse number	1522
Kuupäev	2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab taotleb uue teenuse „Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi pegtsetakoplaaniga 1080mg“ lisamist loetellu paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria (*edaspidi PNH*) raviks. PNH on haruldane geneetiline episoodilist hemolüüsi põhjustav haigus, mis põhjustab väsimust, halvendab patsientide elukvaliteeti ning võib viia eluohtlike tüsistusteni nagu aneemia, venoosne tromboos, luuüdi puudulikkus. PNH tekib hematopoeetiliste tüvirakkude geneetilise mutatsiooni tõttu (1). Hinnanguliselt on PNH ülemaailmne esinemissagedus 1–2 juhtu miljoni elaniku kohta aastas ja ülemaailmne levimus on vahemikus 12 kuni 16 juhtu miljoni elaniku kohta. Ligikaudu 15% patsientidest kogevad spontaanselt remissiooni, kõige sagedamini 10–20 aastat pärast diagnoosimist (2). Eestis on teadaolevalt 9 PNH diagnoosiga patsienti.

Kuigi PNH sümptomid on sageli mittespetsiifilised, on neid seostatud tõsiste tagajärgedega, mis võivad oluliselt mõjutada patsiendi elukvaliteeti ja ellujäämist (3). Umbes 4 või 5 aastakümnet tagasi oli selle seisundi 10-aastane elulemus vaid 50%. Kuid viimase 15 aasta jooksul on näiteks ekulizumabi väljatöötamine parandanud elulemust enam kui 75%-ni (1).

PNH on seotud kõrge haiguskoormusega ning mõjutab patsientide era- ja tööelu. Ravimata PNH-I korral on tromboos peamine surmapõhjus (4).

PNH ravi eesmärk on ennetada erütrotsüütide lagundamist ja tõsta/normaliseerida hemoglobiini tase, mille tulemusel vähenevad haigusnähtused ja tüsistused. PNH raviks kasutatakse ekulizumabi ja ravulizumabi, kuid mõnedel patsientidel esineb selle ravi ajal endiselt aneemiat ja PNH sümptomeid.

Pegtsetakoplaan (*ASPAVELI*) on esimene komplemendi inhibiitor, mis sai 2021. aastal USA Toidu- ja Raviameti ja Euroopa Raviameti loa PNH raviks ja PNH-patsientide jaoks, kes jäävad aneemiliseks vaatamata 3-kuulisele ravile C5 inhibiitoriga (4). Kliinilised uuringud näitavad, et pegtsetakoplaan parandab hemoglobiini taset ja PNH hematoloogilisi sümptomeid inimestel, kellel on ekulizumabi ravi ajal aneemia (2,5).

1.2. Taotletav teenus

ASPAVELI on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks, kes on jätkuvalt aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga (6).

ASPAVELI tõendas III faasi randomiseeritud uuringus PEGASUS, et on efektiivsem kui ekulizumab hemoglobiini normaliseerimisel, omab positiivset mõju patsientide elukvaliteedile ning oluliselt vähendab PNH levinumat sümptomit väsimust. Ravimi ohutusprofiil on sarnane kasutusel oleva ekulizumabiga (5).

Kõige sagedasemad ASPAVELI raviga seotud kõrvaltoimed on: süstekoha reaktsioonid (58%, sealhulgas süstekoha erüteem, sügelus ja turse); seedetrakti häired (20%), sealhulgas kõhulahtisus (7,5%) ja iiveldus (6,3%); närvisüsteemi häired (18%), sealhulgas peavalu (12%) ning infektsioonid ja infestatsioonid (14%) (7).

PEGASUS uuringus võrreldi pegtsetakoplaani ekulizumabiga. Ravirühmadel, kes said pegtsetakoplaani uuringu esimese 4 nädala jooksul, ei esinenud ühtegi raviga seotud kõrvaltoimet, mis oleks põhjustanud uuringu/ravi katkestamise või patsiendi surma. 16-nädalase randomiseeritud perioodi (RCP) ajal koges osa patsientidest vähemalt ühte ravimiga seotud kõrvaltoimet. Pegtsetakoplaani rühmas tõsiseid kõrvaltoimesid tekkis 7/41 patsiendil (17,1%) (hemolüüs, düspnoe, kodade virvendus, palavik, näohalvatus, infektsioonid). Trombembooliatest ega surmajuhtumitest ei teatatud (2).

Pegtsetakoplaani kasutamine võib tekitada eelsoodumuse kapseldunud bakterite, sh *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud raskete infektsioonide tekkeks. Infektsiooni tekkeriski vähendamiseks tuleb kõik patsiendid kohalike kohaldatavate suunise kohaselt vaktsineerida nende bakterite vastu vähemalt 2 nädalat enne ASPAVELI manustamist. Vaktsineerimine ei pruugi olla raske infektsiooni ennetamiseks piisav, seega tuleb patsiente ravi ajal hoolikalt jälgida.

Pegtsetakoplaani manustatakse kaks korda nädalas 1080 mg subkutaanse infusioonina (kõhtu, reide, käsivartesse) eraldi müüdava, süstlapumbaga juhitava infusioonisüsteemiga, millega saab manustada kuni 20 ml annuseid. Kaks korda nädalas manustatavad annused tuleb manustada iga ravinädala 1. päeval ja 4. päeval. Infusioon kestab tüüpiliselt ligikaudu 30 minutit (kui kasutatakse kahte kohta) või ligikaudu 60 minutit (kui kasutatakse ühe kohta) PNH on krooniline haigus ja ravi ASPAVELI'ga on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaja jooksul, välja arvatud juhtudel, kui ravi lõpetamine selle ravimpreparaadiga on kliiniliselt näidustatud (6).

Ravi peab alustama hematoloogiliste häiretega patsientide ravimises kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all. Iseendale manustamist ja kodustes tingimustes infundeerimist võib kaaluda patsientidel, kes on kvalifitseeritud ravikeskustes saanud ravi hästi talunud ning otsus tuleb teha pärast raviarsti tehtud hindamist ja soovitusi (6). Tuleb arvestada patsiendi terviseseisundiga, kuna füüsiliste- või õpiraskustega inimestel (eriti käelise osavuse langusega) võib tekkida raskusi ravimi manustamisega. Pegtsetakoplaani manustatakse sagedamini kui olemasolevaid PNH ravimeid ning mõnedele patsientidele võib see olla vähem mugav. Ka ekulizumabi ja ravulizumabi ravi võib olla mõne patsiendi jaoks ebamugav, kuna on vaja sageli paigaldada veenikanüüli ravimi manustamiseks ning lisaks on vaja tervishoiutöötajat (5).

PEGASUS uuringus täheldati hemoglobiinitaseme tõusu ja selle normaliseerumist enam kui kolmandikul pegtsetakoplaaniga ravitud patsientidest 16. nädalal. Enamikul (85%) hemoglobiinitaseme stabiliseerus ilma vereülekanneteta, samas kui ekulizumabi rühmas oli ilma vereülekanneteta vaid 15% patsientidest. Ekstravaskulaarse hemolüüsi markerid, nagu retikulotsütoos ja hüperbilirubineemia, normaliseerusid enamikul patsientidest pegtsetakoplaani rühmas 16. nädalal. 71%-l pegtsetakoplaani saanud patsientidest normaliseerus LDH tase 16. nädalal, võrreldes ekulizumabi saanud patsientidega (8).

PNH diagnoosiga patsientidel on väsimus kõige sagedamini teatatud sümptom, mis avaldab kahjulikku mõju elukvaliteedile. Randomiseeritud perioodil pegtsetakoplaani rühmas vähenes väsimus ja paranes FACIT-F skoor (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*) +9,2 punkti võrra, ekulizumabi rühmas vähenes -2,7 punkti võrra. Pegtsetakoplaani ja

Ekulizumabi ravirühmade vaheline erinevus oli 11,9 punkti (sellist erinevust peetakse kliiniliselt oluliseks) (8).

I–III faasi kolme kliinilise uuringu tulemused (PADDOCK, PALOMINO, PRINCE) näitavad, et pegtsetakoplaan on tõhus ja ohutu PNH-ga patsientidele. Patsiendid saavutasid pegtsetakoplaaniga parema hemoglobiinitaseme võrreldes ekulizumabiga. PRINCE uuringu tulemused näitasid märkimisväärset hematoloogilist ja kliinilist paranemist pärast 26-nädalast pegtsetakoplaan ravi. Pärast pegtsetakoplaani alustamist 65% PADDOCKi patsientidest ja 100% PALOMINO patsientidest said vältida vereülekannet. Mõlemas uuringus täheldati paranemist 365. päeval pärast pegtsetakoplaani ravi alustamist LDH, hemoglobiini ja haptoglobiini tasemes (9).

Tabel 1. Vereülekanne tulemused PEGASUSE uuringus – randomiseeritud periood (10).

Transfusiooni tulemused	Pegtsetakoplaan (n=41)	Ekulizumab (n=39)
Patsiendid, kellel õnnestus vältida vereülekannet, n (%)	35 (85,4)	6 (15,4)
Patsiendid, kes said vereülekannet, n (%)	6 (14,6)	33 (84,6)
Tehtud vähemalt üks vereülekanne, n (%)	5 (12,2)	33 (84,6)
Loobus uuringust ja ei ole saanud vereülekannet, n (%)	1 (2,4)	0
Transfundeeritud erütrotsüütide ühikute arv (ühikud), keskmine (SD)	0,6 (2,03)	5,1 (5,60)

*SD = standardhälve

Tabel 2. Kokkuvõtte kõrvaltoimetest PEGASUSE uuringus – randomiseeritud periood (10).

	Pegtsetakoplaan (n=41)	Ekulizumab (n=39)
n (%)	36 (87,8)	34 (87,2)
Hemolüüs	4 (9,8)	9 (23,1)
Peavalu	3 (7,3)	9 (23,1)
Kõhulahtisus	9 (22,0)	1 (2,6)
Süstekoha erüteem	7 (17,1)	0
Väsimus	2 (4,9)	6 (15,4)
Aneemia	0	5 (12,8)
Kihelus süstekohal	5 (12,2)	0
Kõhuvalu	5 (12,2)	4 (10,3)

PEGASUS uuring kinnitas pegtsetakoplaani pikaajalist ohutust ja püsivat efektiivsust, mida näitab kliiniliste ja hematoloogiliste tulemuste pidev paranemine pegtsetakoplaaniga ravitud patsientidel (10). Seda ravimit ei tohi anda alla 18-aastastele lastele, kuna puuduvad andmed ravimi ohutuse ja

efektiivsuse kohta selles vanuserühmas. Pegtsetakoplaani ohutusprofiili kohta patsientidel kehakaaluga alla 50 kg on saadaval minimaalsed andmed (6).

1.3. Alternatiiv

PNH raviks kasutatakse C5-inhibiitoreid (Eestis *ekulizumab*), mis takistavad hemolüüsi ja edasisi tekkivaid sümptomeid. Ravimtootja taotluses kasutatud kirjanduses on kirjeldatud, et PNH ravi hõlmab ka toetavaid meetmeid, nagu antikoagulatsioon tromboosi ennetamiseks või raviks, erütrotsüütide ja trombotsüütide ülekanne, immuunsupressiivset ravi vereloome puudulikkuse vähendamiseks ning antibiootikume infektsioonide raviks.

Kergema haiguse kuluga patsiente saab ravida foolhappe ja raua tablettidega (7).

Alternatiivne ravi on vereloome tüvirakkude siirdamine, kuid otsustada, millised PHN-ga patsiendid võivad saada siirdamisest kasu, on keeruline ning see sõltub patsientide vanusest, füüsilisest seisundist, sobiva doonori olemasolust ja haiguse tüsistustest (trombemboolia olemasolu) (3). Vereloome tüvirakkude siirdamine on üldiselt ette nähtud patsientidele, kellel on luuüdi häiretest tingitud raske luuüdi puudulikkus või PNH tüsistustega patsiendid, kes ei allu C5 inhibiitoritele (10). Tüvirakkude siirdamist kasutatakse harva, kuna see on seotud kõrge haigestumuse ja suremusega (7).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pegtsetakoplaani manustatakse subkutaanselt kaks korda nädalas, iga ravinädala 1. päeval ja 4. päeval. Esimene infusioon toimub haiglas tervishoiutöötaja järelevalve all ning vastuvõtu ajal saab patsient informatsiooni, kuidas saab manustada pegtsetakoplaani kodustes tingimustes ning otsust tehakse pärast raviarsti tehtud hindamist ja soovitusi. Esimese manustamiskorraga kaasneb eriarsti vastuvõtu kulu 23,34 eurot (teenusekood 3004). Täiendavat manustamiskulu ei kaasne.

Pegtsetakoplaani ravi ajal on soovitatud jälgida vereanalüüsi ja LDH-d. Jälgimissagedus on pegtsetakoplaani puhul kord kuus. Tervisekassa tervishoiuteenuste hinnakirja järgi maksab hemogramm (vere automaatuuring leukogrammiga või kolmeosalise leukogrammiga), kood 66201 4,14 eurot / Hemogramm viieosalise leukogrammiga, kood 66202 4,41 eurot; ensüüm LDH kood 66106 2,36eurot. Aastane jälgimiskulu on 78eurot / 81,24eurot.

Vähemalt kaks nädalat enne ravi alustamist pegtsetakoplaaniga tuleb patsiendi vaksineerida meningokoki, pneumokoki ja Hib-nakkuse vastu.

Kui patsiendi kliiniline seisund ei võimalda oodata kahte nädalat e. ravi alustamine pegtsetakoplaaniga on vajalik kohe, siis manustatakse vaksineerimise järgselt profülaktilist antibakteriaalset ravimit (penitsilliin) vähemalt kahe nädala vältel.

Ravimtootja on esitanud kulutõhususanalüüsi, mis on arvestatud ravimite soetuskulude, ja manustamiskulude ja jälgimiskuludega. Pegtsetakoplaani hulгимүүgi ostuhind on [REDACTED] eurot. Pakendi kulu Tervisekassale on [REDACTED] eurot. Pegtsetakoplaani manustatakse kaks korda nädalas annuses 1080 mg. Aasta jooksul tarvitab patsient 104 viaali. Aastane ravimikulu patsiendi kohta on [REDACTED] eurot. Aastane ravimikulu koos jälgimiskuludega [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE) (5): Ravimitootjaga on hinnakokkuleppe, mis teeb pegtsetakoplaani kättesaadavaks PNH ravis. Pegtsetakoplaani soovitatakse tervishoiuteenuste ressursside kuluefektiivseks kasutamiseks. Kasutades pegtsetakoplaani konfidentsiaalseid allahindlusi, on see tõhusam ja odavam võrreldes ekulizumabiga ja ravulizumabiga. Komitee märkis, et kulud pegtsetakoplaani puhul olid kõige odavamad, osaliselt seetõttu, et seda manustatakse iseseisvalt ja see vähendab vereülekannete vajadust. NICE tunnistas pegtsetakoplaani esimeseks litsentseeritud C3 inhibiitoriks PNH ravis ja soovib seda PNH raviks täiskasvanutel.

Kanada (10): CADTH-i hinnangu põhjal eeldatakse, et ASPAVELI hüvitamise hinnanguline mõju eelarvele suurendab kulusid 1. aastal, kuid toob kaasa eelarvesäästu 2. ja 3. aastal. Kanada on kiitnud heaks pegtsetakoplaani PNH-ga täiskasvanute patsientide raviks, kellel on ebapiisav ravivastus C5-inhibiitorile või kes seda ei talu.

Šotimaa (7): Pegtsetakoplaan on lubatud piiratud kasutamiseks (nõuannete alusel PNH raviks). Ravi pegtsetakoplaaniga aitab kokku hoida vereülekannete arvelt, vähendada päevaravi vajadust ja võimalikku rauda ülekoormuse ravi. Pegtsetakoplaani saavatel inimestel on suurem tõenäosus hemoglobiini taseme normaliseerumiseks, kui patsientidel, kes kasutavad C5 inhibiitorit.

Austraalia: Märtsis 2022 *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) ei soovitanud pegtsetakoplaani PNH raviks täiskasvanutel. PBAC leidis, et esitatud tõendid näitasid lühiajalist kasu hematoloogilistes tulemustes võrreldes ekulizumabiga. PBAC leidis, et esitatud majandusmudel ei ole usaldusväärne otsuse tegemisel ja seetõttu ei saanud pegtsetakoplaani kulutasuvust hinnata (11).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Pegtsetakoplaani ja ekulizumabi kulude võrdlus näitab, et pegtsetakoplaani aastane ravimikulu, manustamiskulu ja jälgimiskulu on madalamad kui ekulizumabil. Kõiki kulusid kokkuvõttes on pegtsetakoplaani aastane maksumus patsiendi kohta –2125,67 euro võrra väiksem kui ekulizumabil. Pegtsetakoplaani lisamine tervishoiuteenuste loetellu võimaldab PNH-ga patsientidele, kes on ekulizumab ravi foonil jätkuvalt aneemilised, saada efektiivsema ravi pegtsetakoplaaniga, ilma et tekiks lisakulu Tervisekassale.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis diagnoositud 9 patsienti.

Esimesel täisaastal (104 annustamist) maksaks ühe patsiendi ravi PNH-ga [REDACTED] eurot. Muud kaasnevad kulud on samad, mis alternatiivsete C5-inhibiitorite korral. Pole teada, mitu patsienti ei saavuta C5 inhibiitoritega piisavat ravivastust ja vajaksid seetõttu taotletavat ravimit. Kuna lisakulu ei kaasne, siis pole ka täpsem patsientide arvu prognoos vajalik.

- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine esimeste infusioonide ajal haiglas ei ole tõenäoline, patsiendi koolitamine koduseks manustamiseks tehakse raviarsti otsusel; liigkasutamine ei ole tõenäoline.
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Pegtsetakoplaan on soovitatud PNH raviks täiskasvanud patsientidel, kes on aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga. Ravi peab alustama hematoloogiliste häiretega patsientide ravimises kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all. Iseendale manustamist ja kodustes tingimustes infundeerimist võib kaaluda patsientidel, kes on kvalifitseeritud ravikeskustes saanud ravi hästi talunud. Ravi peab alustama hematoloogiliste häiretega patsientide ravimises kogunud tervishoiutöötaja järelevalve all. Iseendale manustamist ja kodustes tingimustes infundeerimist võib kaaluda patsientidel, kes on kvalifitseeritud ravikeskustes saanud ravi hästi talunud. Arstid peavad selgitama patsiendile ASPAVELI'ga ravi kasulikkust ja riske ning neid temaga arutama ning andma talle teabepaketi patsiendile ja patsiendikaardi. Patsienti tuleb juhendada pöörduma kohe arsti poole, kui tal tekivad ASPAVELI'ga ravi ajal mis tahes tõsise infektsiooni või ülitundlikkuse nähud või sümptomid, eriti kui need viitavad infektsioonile kapseldunud bakteritega.

C3-inhibiitorite osas ollakse veel ettevaatlikud ja soovitakse koguda rohkem uuringuandmeid. Seniks on ravijuhendites C5-inhibiitorid jätkuvalt esmavalikuravimiteks.

4. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi pegtsetakoplaaniga 1080mg, 1tk	
Ettepaneku esitaja	Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab	
Teenuse alternatiivid	Sümptomaatiline ravi, toetav ravi	<i>Ekulizumab</i> , mis takistab hemolüüsi ja edasisi tekkivaid sümptomeid <i>Toetav ravi</i> (vereülekanne, suukaudsed rauapreparaadid, antikoagulant ravi) Vereloome tüvirakkude siirdamine
Kulutõhusus	Esitatud hinnangu kohaselt aastane kulu on [redacted] eurot	
Omaosalus	n/a	

Vajadus	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt 9	Taotleja hinnangu kohaselt Eestis ASPAVELI ravile lisandub 1 patsient iga 2 aasta tagant. Pole teada mitu patsienti hetkel kvalifitseeruks ravile.
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 104	
Teenuse piirhind	Pegtsetakoplaani 1080mg maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot täiskasvanu patsiendi aastane ravi	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria raviks pegtsetakoplaaniga, kellel on ebapiisav ravivastus C5-inhibiitorile või kes seda ei talu. ASPAVELI tõendas III faasi randomiseeritud uuringus PEGASUS, et on efektiivsem kui ekulizumab hemoglobiini normaliseerimisel, omab positiivset mõju patsientide elukvaliteedile ning parandab oluliselt PNH levinumat sümptomit väsimust. Pegtsetakoplaani ja ekulizumabi kulude võrdlus näitab, et pegtsetakoplaani aastane ravimikulu, manustamiskulu ja jälgimiskulu on madalamad kui ekulizumabil. Ühe täiskasvanu aastane ravi maksaks ███ eurot.</p>	

5. Kasutatud kirjandus

1. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [tsiteeritud 8. august 2023]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562292/#article-26697.s3>
2. Bresnahan R, Houten R, Greenhalgh J, Nevitt S, Mahon J, Beale S, et al. Pegcetacoplan for Treating Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoecoon Open*. juuli 2023;7(4):525–36.
3. Mitchell R, Salkeld E, Chisolm S, Clark M, Shammo J. Path to Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: The Results of an Exploratory Study Conducted by the Aplastic Anemia and MDS International Foundation and the National Organization for Rare Disorders Utilizing an Internet-Based Survey. 29. juuni 2017;1:1001.
4. Gerber GF, Brodsky RA. Pegcetacoplan for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 9. juuni 2022;139(23):3361–5.
5. Pegcetacoplan for treating paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. 2022; Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta778/resources/pegcetacoplan-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82611503088325>
6. Koostis KJK. Aspaveli. Ravimi omaduste kokkuvõtte. 2022; Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aspaveli#product-information-section>
7. Pegcetacoplan (Aspaveli). Healthcare Improvement Scotland. SMC. 2022; Available at: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pegcetacoplan-aspaveli-full-smc2451/>
8. Hillmen P, Szer J, Weitz I, Röth A, Höchsmann B, Panse J, et al. Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 18. märts 2021;384(11):1028–37.
9. Wong RSM. Safety and efficacy of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Ther Adv Hematol*. 2022;13:20406207221114670.
10. CADTH. Reimbursement Review. Pegcetacoplan (Empaveli). *Canadian Journal of Health Technologies* [Internet]. 2023; Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/SR0748-Empaveli_combined.pdf
11. Pegcetacoplan, Solution for subcutaneous infusion, 1,080 mg in 20 mL, Empaveli™, Swedish Orphan Biovitrum Australia Pty Ltd. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting. märts 2022;