

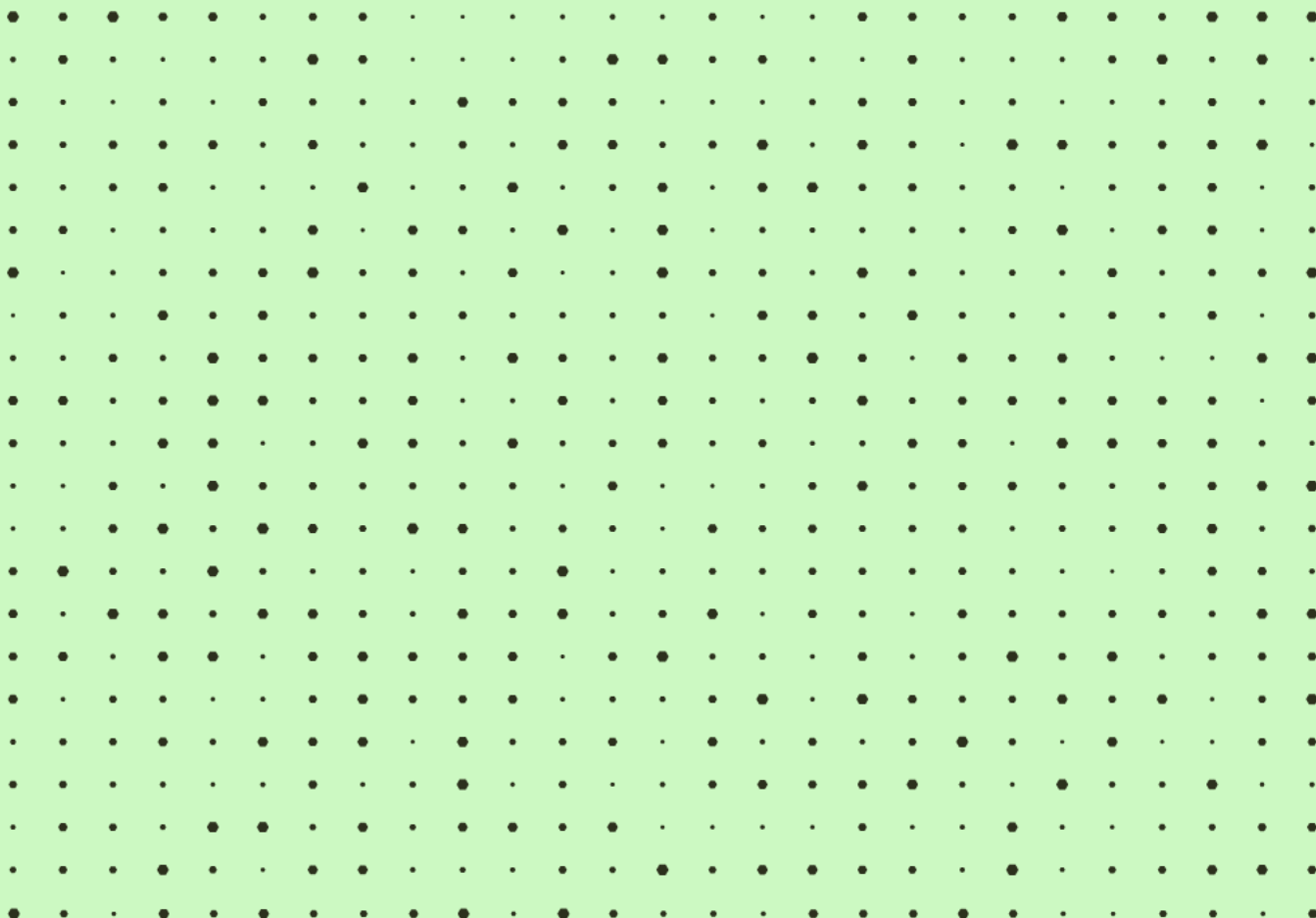
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Efgartigimod alfa (Vyvgart)

Som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive.

ID2022_036

06.05.2024



Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet efgartigimod alfa (Vyvgart). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at efgartigimod alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMP sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Argenx.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_036: <i>En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for efgartigimod alfa (Vyvgart) som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>
Legemiddelfirma	Argenx
Preparat	Vyvgart
Virkestoff	Efgartigimod alfa
ATC-kode	L04AA58
Aktuell indikasjon	Vyvgart er indisert som et tillegg til standardbehandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive.
Virkningsmekanisme	Efgartigimod alfa er et humant IgG1-antistoffragment konstruert for økt affinitet til den neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Efgartigimod alfa binder seg til FcRn, noe som fører til en reduksjon i nivåene av sirkulerende IgG, inkludert patogene IgG-autoantistoffer. Efgartigimod alfa påvirker ikke nivåene av andre immunglobuliner (IgA, IgD, IgE eller IgM), eller nivåene av albumin. IgG-autoantistoffer er den underliggende årsaken til patogenesen til MG. De svekker nevromuskulær overføring ved å binde seg til acetylkolinreseptorer (AChR), muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK) eller lipoproteinrelatert protein 4 med lav tetthet (LRP4).
Dosering	Anbefalt dose er 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon over en time gitt i sykluser på én gang ukentlig i 4 uker eller 1 000 mg administrert subkutant i sykluser på én injeksjon ukentlig i 4 uker. Påfølgende behandlingssykluser skal gis i henhold til klinisk evaluering. Hyppigheten av behandlingssykluser kan variere fra pasient til pasient. Det

	tidligste tidspunktet for å starte en påfølgende behandlingssyklus i det kliniske utviklingsprogrammet var 7 uker fra den første infusjonen i den forrige syklusen. Sikkerheten ved å starte påfølgende sykluser tidligere enn 7 uker fra starten av den forrige behandlingssyklusen er ikke fastslått.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Generalisert myasthenia gravis	
Om sykdommen	Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun, antistoffmediert sykdom som rammer acetylcholinreseptorer (AChR) i den muskulære endeplaten. Dette fører til fluktuerende svakhet og tretthet i tverrstripet muskulatur. Sykdommen kan ramme fokalt (kun øyesymptomer – ca. 15 %) eller generalisert (symptomer ellers i kroppen og ekstremitetene – ca. 85 %).
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling av generalisert MG i norsk klinisk praksis består av symptomatisk medikamentell behandling med acetylcholinesterasehemmere og immunmodulerende behandling med steroider eller andre midler. Tymektomi utføres ved tymom, eller ved generalisert, seropositiv «early onset» MG. Ved alvorlige symptomer benyttes rask immunmodulering med immunglobuliner (IVIg) eller plasmautskiftning (PLEX). Ifølge medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med vil efgartigimod alfa ved en eventuell innføring brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær MG som er AChR-antistoffpositive. Det vil si hos pasienter som er muskelsvake til tross for behandling. Efgartigimod alfa vil trolig også kunne brukes ved forverring. Lengre tid fra administrasjon til effekt og ukjent relativ effekt sammenlignet med IVIg, bidrar imidlertid til usikkerhet rundt bruk av efgartigimod alfa ved akutte forverring og høy symptombyrde. Efgartigimod alfa vil imidlertid ha en tydelig plass for pasienter som ikke tolererer IVIg.
Pasientgrunnlag i Norge	Prevalensen av MG er rundt 131-145 per million innbyggere, og det antas at ca. 10-15 % av pasientene har refraktær sykdom. Pasientgrunnlaget for efgartigimod alfa vil trolig utgjøre rundt 60-110 pasienter per år. Antallet er usikkert, da det ikke er tydelig hvordan efgartigimod alfa vil bli brukt i klinisk praksis og om det vil fortrengte eller utsette bruk av annen behandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med MG-ADL* ≥ 5
Intervensjon	Efgartigimod alfa + standardbehandling
Komparator	Standardbehandling
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	ADAPT - randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3-studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 57 år

* Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Argenx og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i Argenx sin modell som fraviker Argenx sine forutsetninger i betydelig grad. Modellen, med input og antagelser, er ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Efgartigimod alfa + standardbehandling	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	12 003 781	1 832 525	10 171 255
Totale QALYs	11,76	11,39	0,37
Totale leveår	18,90	18,86	0,03
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	27 541 037		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	311 667 466		

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at efgartigimod alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Denne metodevurderingen baserer seg på én pivotal studie, ADAPT. Det foreligger også en enarmet, åpen forlengelse av denne, ADAPT+, med en varighet på inntil tre år. DMP har ikke benyttet data fra ADAPT+ i metodevurderingen.

ADAPT-studien undersøkte effekt og sikkerhet av efgartigimod alfa i tillegg til standardbehandling sammenlignet med placebo og standardbehandling i et dobbeltblindet design over 26 uker hos pasienter med generalisert myasthenia gravis (MG) med Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalscore ≥ 5 . Standardbehandling inkluderte acetylkolinesterasehemmere (AChE-hemmere), steroider og/eller ikke-steroid immunsuppressiv behandling (NSIST). Det primære effektendepunktet var prosentandelen MG-ADL-respondere i den første behandlingssyklusen i den AChR-Ab-seropositive populasjonen (definert som ≥ 2 -poengs reduksjon i MG-ADL-totalscore sammenlignet med behandlingssyklusens baseline, i minst 4 etterfølgende uker, der den første reduksjonen inntraff senest 1 uke etter siste infusjon i syklusen).

Det var en signifikant høyere andel pasienter i efgartigimod alfa-gruppen (68 %) som ble definert som MG-ADL-respondere i den første syklusen sammenlignet med placebogruppen (30 %, OR 4,95; 95 % KI 2,21-11,53). Flere sekundære og utforskende endepunkter var også i favør av efgartigimod alfa. I EPAR trekker EMA frem at effekten av efgartigimod alfa kom tidlig (uke 1 for en del) og betraktes som klinisk relevant. Effekten av efgartigimod alfa utover 26 uker (2-3 behandlingssykluser) er imidlertid usikker.

Argenx benyttet ikke primære eller sekundære utfallsmål for effekt direkte fra ADAPT i sin grunnanalyse. I stedet benyttet de overgangssannsynligheter mellom fire forskjellige helsetilstander som representerer ulike symptomgrader (MG-ADL <5 , 5-7, 8-9, ≥ 10) samt et eget stadium for myasthen krise og et for død. Videre inkluderte Argenx overgangssannsynligheter fra ADAPT+ for syklus 2-14 og antok at 15 % av pasientene hadde varig behandlingseffekt etter behandlingsslutt i efgartigimod alfa-armen.

DMP har endret framskrivingen av sykdommens forløp og behandlingseffekten av efgartigimod alfa. Disse endringene går hovedsakelig ut på å likestille modelleringen av sykdomsforløpet for pasienter som aldri fikk behandling med efgartigimod alfa, og pasienter som har fått behandling med efgartigimod alfa, men som deretter permanent avslutter behandlingen. Videre har DMP fjernet den permanente behandlingseffekten av efgartigimod alfa som vedvarte gjennom hele modellenes tidshorisont selv etter seponering. DMP endret også modellering av komparator slik at pasienter med dagens standardbehandling kunne oppnå effekt og endre helsetilstand deretter.

Totalt 65 (77,4 %) av pasientene behandlet med efgartigimod alfa og 70 (84,3 %) av pasientene behandlet med placebo rapporterte minst én bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene var infeksjoner (efgartigimod alfa: 46,4 %; placebo: 37,3 %), hvorav luftveisinfeksjoner (efgartigimod alfa: 10,7 %; placebo: 4,8 %) og urinveisinfeksjoner (efgartigimod alfa: 9,5 %; placebo: 4,8 %) var de vanligste. Disse infeksjonene var lette til moderate i alvorlighetsgrad. For øvrig var hodepine, nasofaryngitt og kvalme de hyppigste bivirkningene rapportert blant pasienter behandlet med efgartigimod alfa.

Argenx inkluderte uønskede hendelser av grad ≥ 3 i sin grunnanalyse. DMP vurderer det som rimelig at disse er inkludert i den helseøkonomiske modellen med tilhørende kostnader. Bivirkninger har imidlertid tilnærmet ingen betydning for den estimerte kostnadseffektiviteten.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med efgartigimod alfa som et tillegg til standardbehandling i gjennomsnitt får 0,37 flere gode leveår sammenlignet med pasienter som kun behandles med standardbehandling. Efgartigimod alfa bedrer livskvalitet til pasienter ved å redusere

symptombelastningen relatert til myasthenia gravis. Utover det har efgartigimod alfa trolig liten eller ingen betydning for forventet livslengde.

DMPs vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med efgartigimod alfa er om lag 830 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med dagens standardbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med efgartigimod alfa er ca. 12 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 10 millioner NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med dagens standardbehandling.

DMP har estimert at merkostnad for efgartigimod alfa sammenliknet med dagens standardbehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

27,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

312 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at pasienter med generalisert myasthenia gravis (AChR Ab+) for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenesten ved å ta i bruk efgartigimod alfa ved behandling av generalisert myasthenia gravis (AChR Ab+) vil være mellom 219-341 millioner NOK det første budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

ADAPT-studien inkluderte relevante pasienter og komparator, og er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering av efgartigimod alfa. På grunn av relativ kort varighet av studien, er det imidlertid usikkerhet knyttet til relativ effekt av efgartigimod alfa utover to behandlingssykluser.

Det er noe usikkerhet knyttet til bruk av efgartigimod alfa i norsk klinisk praksis og følgelig antall aktuelle pasienter ved en eventuell innføring. Ifølge medisinske fagekspertene som DMP har konsultert vil efgartigimod alfa trolig brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær generalisert MG som er AChR-antistoffpositive, det vil si pasienter som er muskelsvake til tross for behandling. Ifølge fagekspertene vil efgartigimod alfa trolig også kunne brukes som behandling ved forverring. Lengre tid fra administrasjon til effekt og ukjent relativ effekt sammenliknet med IVIg, bidrar imidlertid til usikkerhet rundt bruken av efgartigimod alfa ved akutte forverring og høy symptombyrde. Efgartigimod alfa vil imidlertid ha en tydelig plass for pasienter som ikke tolererer IVIg.

Det er verdt å merke seg at analysen er gjort på pasienter som har symptomer til tross for standardbehandling. Klinisk effekt og kostnadseffektivitet av efgartigimod alfa hos pasienter med MG-ADL totalskår under 5 og pasienter med svært alvorlige symptomer (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA, klasse V) er ikke undersøkt. Den godkjente indikasjonen for efgartigimod alfa legger imidlertid ikke føringer for at pasientene skal være behandlingsrefraktære. I modellen er det inkludert en stopp-regel, som sier at pasienter som ikke responderer på behandling (definert som ≥ 2 poeng bedring i MG-ADL) etter de to første behandlingssyklusene, avslutter behandling permanent. Eventuelle vilkår ved

innføring av metoden vil kunne påvirke og redusere usikkerheten rundt bruk av metoden i norsk klinisk praksis og antall aktuelle pasienter.

Den innsendte helseøkonomiske modellen gjør mange sterke antagelser om det forventede pasientforløpet og den forventede behandlingseffekten av efgartigimod alfa. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen mangler troverdighet ved at den overestimerer behandlingseffekten, og underestimerer den inkrementelle legemiddelkostnaden av å innføre efgartigimod alfa. DMP har gjort betydelig endringer vi mener gjør modellen mer plausibel og bedre egnet til å belyse prioriteringskriteriene, men det er fremdeles stor grad av usikkerhet i estimert kostnadseffektivitetsratio og alvorlighet. DMPs hovedanalyse er basert på Argenx sin innsendte analyse, og bruker i stor grad de samme antagelsene, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. Siden modellen med input og antagelser ikke er fullstendig validert vil den ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger. DMP har gjort en støtteanalyse som understøtter at tilpasningene vi har av Argenx sin grunnanalyse er rimelige.

Samlet sett er det stor usikkerhet i metodevurderingen, spesielt tilknyttet modellering av sykdomsforløp og behandlingseffekt. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
SAMMENDRAG	4
Metode	4
Sykdom	5
Helseøkonomisk analyse	6
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
INNHOLDSFORTEGNELSE	10
LISTE OVER TABELLER.....	13
LISTE OVER FIGURER.....	14
LOGG.....	15
ORDLISTE	17
1 BAKGRUNN	19
1.1 Oversikt over oppdraget	19
1.1.1 Intervensjon.....	19
1.1.2 Oppdragsramme.....	19
1.2 Generalisert myasthenia gravis	20
1.3 Behandling av generalisert myasthenia gravis i norsk klinisk praksis	22
1.4 Forventet plassering av efgartigimod alfa i behandlingsalgoritmen	23
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	25
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	25
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	25
3 ANALYSEMETODE OG PICO.....	29
3.1 Problemstilling	29
3.2 Helseøkonomisk modell	29

3.3	Pasientpopulasjon.....	31
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	31
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	33
3.3.3	Norsk klinisk praksis	33
3.3.4	DMPs vurdering.....	33
3.4	Intervensjon.....	35
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	35
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	36
3.4.3	DMPs vurdering.....	37
3.5	Komparator.....	38
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	38
3.5.2	Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	39
3.5.3	DMPs vurdering.....	39
3.6	Kliniske utfallsmål	40
3.6.1	Relativ effekt	40
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser	47
3.6.3	Livskvalitet	49
3.7	Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	54
3.7.1	Innsendt dokumentasjon.....	54
3.7.2	DMPs vurdering.....	55
4	ANALYSERESULTATER.....	56
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	56
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	56
4.1.2	DMPs hovedanalyse	56
4.1.3	Støtteanalyse.....	58
4.2	Alvorlighetsgrad og prognosetap	59
5	BUDSJETTBREGNINGER	60
5.1	Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Vyvgart ved generalisert MG (AChR Ab+) i Norge....	60
5.2	Estimat av kostnader per pasient	60
5.3	Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet	61
	REFERANSER	63
	VEDLEGG 1: MGFA-KLASSIFISERING.....	65
	VEDLEGG 2: ANDRE RELEVANTE OG PÅGÅENDE STUDIER OPPGITT AV ARGEX.....	66
	VEDLEGG 3: SUBGRUPPEANALYSER FOR PRIMÆRT ENDEPUNKT	67

VEDLEGG X: KOMMENTARER FRA PRODUSENT	68
---	-----------

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	19
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	20
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen	25
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen	30
Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika for studiepopulasjonen (modifisert ITT) i ADAPT. Kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (18).....	31
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.	33
Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon. Kilde: innsendt dokumentasjon og preparatomtale (1).....	35
Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er). Kilde: innsendt dokumentasjon, NEL Nevrologi, preparatomtaler og innspill fra medisinske fageksperter (2;9;14;24)	38
Tabell 9. Oppsummering av effektendepunkter i ADAPT. Kilde: innsendt dokumentasjon	41
Tabell 10. De vanligste ($\geq 5\%$ i en av gruppene) uønskede medisinske hendelsene i ADAPT etter organklasse og foretrukket betegnelse. Kilde: innsendt dokumentasjon	47
Tabell 11. Uønskede hendelser inkludert i den helseøkonomiske analysen. Kilde: innsendt dokumentasjon	48
Tabell 12. Nyttevekter fra ADAPT, avhengig av analyse. Kilde: innsendt dokumentasjon	51
Tabell 13. Nyttetap for pårørende brukt i Argenx sin grunnanalyse. Kilde: innsendt dokumentasjon	51
Tabell 14. Endelige nyttevekter brukt i Argenx sin grunnanalyse.....	52
Tabell 15. Endelige nyttevekter benyttet i DMPs hovedanalyse	53
Tabell 16. Legemiddelkostnader av særskilt betydning for intervensjon og komparator i Argenx sin grunnanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.	54
Tabell 17. Legemiddelkostnader av særskilt betydning for intervensjon og komparator i DMPs hovedanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.....	55
Tabell 18. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Argenx sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	56
Tabell 19. Stegvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Argenx sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.....	56
Tabell 20. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	57
Tabell 21. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	59
Tabell 22. Øvre og nedre grense av forventet antall nye pasienter behandlet med Vyvgart om innført	60
Tabell 23. Legemiddelutgifter per pasient for Vyvgart og standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	60
Tabell 24. Forventet budsjettvirkning på helse og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	61
Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på helse og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).	61

Liste over figurer

Figur 2. Alder ved første positive test på AChR-antistoff test i en norsk populasjon. Kilde: (6).....	21
Figur 3. Skjematisk fremstilling av modellstruktur	29
Figur 4. Kaplan Meier kurve og fremskrivningskurve av behandlingsvarighet i ADAPT+ i første innsendelse	37
Figur 5. Kaplan Meier kurve og fremskrivningskurver av behandlingsvarighet i ADAPT+ i oppdatert innsendelse	37
Figur 6. Gjennomsnittlig endring i Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalskår fra baseline hos den AChR-Ab-seropositive populasjonen i ADAPT fra uke 0 - 10. Error bars show standard error. *p<0.05. Kilde: Howard et al. 2021 (25)	42
Figur 7. Minimum bedring Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalskår én uke etter siste infusjon i syklus 1 (uke 4) hos den AChR-Ab-seropositive populasjonen i ADAPT. Kilde: Howard et al. 2021 (25)	42
Figur 8. Pasientfordeling over tid i Argenx sin grunnanalyse, efgartigimod alfa (venstre panel) og komparator (høyre panel).....	45
Figur 9. Pasientfordeling over tid i DMPs hovedanalyse, efgartigimod alfa (venstre panel) og komparator (høyre panel).....	46
Figur 10. Endring i nytte (EQ-5D-5L UK) i ADAPT. Kilde: (25).....	49
Figur 11. Gjennomsnitt nytteverdi (EQ-5D-5L UK) i ADAPT. Kilde: produsert basert på tilgjengelig informasjon fra appendiks i Sacca et al.(26)	50
Figur 12. Antall som besvarte spørreskjema per behandlingssyklus i ADAPT. Kilde: innsendt dokumentasjon	50
Figur 13. Gjennomsnitt nytteverdi per syklus de første 24 ukene i Argenx og DMPs analyser. *NoMA (Norwegian Medicinal Products Agency / DMP).....	53
Figur 14. Nytte (EQ-5D-5L UK) over syklus 1 fra ADAPT, justert med felles baseline. Kilde: Produsert på appendiks i Sacca et al. (26)	58

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	10-08-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	02-05-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	27-06-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	24-08-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	12-09-2023
Rapport ferdigstilt	06-05-2024
Total tid hos DMP ¹	370 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	42 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	328 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	56 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	114 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Jone Furlund Owe	Helse Vest RHF
Anna Benterud	Helse Sør-Øst RHF
Marianne Lund	Helse Midt-Norge RHF
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Line Holtet Evensen	Saksutreder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksutreder	Rådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder	Rådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
AChR Ab+	Acetylkolin reseptor autoantistoff-positiv
AChE-hemmer	Acetylkolinesterase-hemmer
AChR	Acetylkolinreseptor
AE	Adverse event
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
BSC	Best supportive care
C5-hemmer	Komplement 5-hemmer
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EPAR	European public assessment report
gMG	Generalisert myasthenia gravis
Ig	Immunoglobulin
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IQR	interkvartilbredde
IVIg	Intravenøse immunoglobuliner
KI	Konfidensintervall
LRP4	Lipoproteinrelatert protein 4 med lav tetthet (LRP4).
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale
MGCS	Myasthenia gravis composite scale
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America

MG-QoL15	Myasthenia Gravis Quality of Life questionnaire
MuSK	Muskelspesifikk tyrosinkinase
MVA	Merverdiavgift
NEL	Norsk Elektronisk Legehåndbok
NOK	Norske kroner
NoMa	The Norwegian Medical Products Agency
NSIST	Ikke-steroid immunsuppressiv behandling
OR	Odds ratio
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PLEX	Plasmautskiftning
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis score
RDI	Relativ doseintensitet
RWE	Real World Evidence
SD	Standardavvik
TEAS	Treatment-emergent adverse event

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at efgartigimod alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Argenx.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Efgartigimod alfa (Vyvgart)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Vyvgart er indisert som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive.
Virkningsmekanisme	Efgartigimod alfa er et humant IgG1-antistoffragment konstruert for økt affinitet til den neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Efgartigimod alfa binder seg til FcRn, noe som fører til en reduksjon i nivåene av sirkulerende IgG, inkludert patogene IgG-autoantistoffer. Efgartigimod alfa påvirker ikke nivåene av andre immunglobuliner (IgA, IgD, IgE eller IgM), eller nivåene av albumin. IgG-autoantistoffer er den underliggende årsaken til patogenesen til MG. De svekker nevromuskulær overføring ved å binde seg til acetylkolinreseptorer (AChR), muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK) eller lipoproteinrelatert protein 4 med lav tetthet (LRP4).
Dosering ved relevant indikasjon	Anbefalt dose er 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon over en time gitt i sykluser på én gang ukentlig i 4 uker eller 1 000 mg administrert subkutan i sykluser på én injeksjon ukentlig i 4 uker. Påfølgende behandlingssykluser skal gis i henhold til klinisk evaluering. Hyppigheten av behandlingssykluser kan variere fra pasient til pasient. Det tidligste tidspunktet for å starte en påfølgende behandlingssyklus i det kliniske utviklingsprogrammet var 7 uker fra den første infusjonen i den forrige syklusen. Sikkerheten ved å starte påfølgende sykluser tidligere enn 7 uker fra starten av den forrige behandlingssyklusen er ikke fastslått.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 10.08.2022. Oppdatert bestilling er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2022_036: <i>En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for efgartigimod alfa (Vyvgart) som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive	3.3
Intervensjon	Efgartigimod alfa + standardbehandling	3.4
Komparator	Placebo + standardbehandling	3.5
Utfallsmål	MG-ADL, QMG, MGCS, MG-QoL15r, sikkerhet	0

MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale; MGCS, Myasthenia gravis composite scale; MG-QoL15r, Myasthenia Gravis Quality of Life questionnaire; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis score

Innsendt dokumentasjon baserer seg på én pivotal fase-3 studie, ADAPT ([NCT03669588](#)), og interimresultater fra en enarmet forlengelse av denne, ADAPT+ ([NCT03770403](#)).

1.2 Generalisert myasthenia gravis

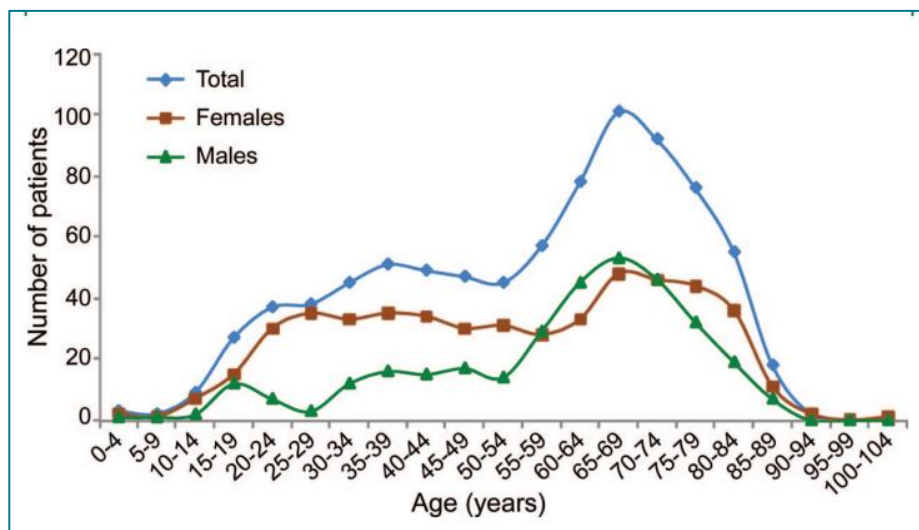
Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun, antistoffmediert sykdom der impulsoverføringen fra nerve til muskel er forstyrret. Immunglobulin G (IgG)-autoantistoffer er den underliggende årsaken til patogenesen til MG (1). Disse svekker nevromuskulær overføring ved å binde seg til acetylkolinreseptorer (AChR), muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK) eller lipoproteinrelatert protein 4 med lav tetthet (LRP4). Dette fører til fluktuerende svakhet og tretthet i tverrstripet muskulatur (2;3). MG kan ledsages ofte av forandringer i tymus, og en del pasienter har tymushyperplasi eller tymom. Tymus har trolig en nøkkelrolle i utviklingen av antistoffer mot AChR, og tymektomi kan lette eller fjerne symptomene hos en del pasienter (4;5).

Muskulær svakhet ved MG blir som regel verre etter gjentatt og langvarig muskelbruk, og lindres av hvile. Døgnvariasjon er vanlig, og symptomene er ofte mest uttalte om kvelden. Sykdommen kan ramme fokalt eller generalisert. Hos om lag 60 % debuterer MG med dobbeltsyn og tunge øyelokk. Andre symptomer er tygge- og svelgevansker, utydelig og nasal stemme, svakhet i ekstremiteter (mer proksimalt og mer i armer), svakhet i nakkeekstensorer («drop head»), svakhet i paraspinal muskulatur og fatigue. Hos ca. 15 % er symptomene begrenset til øynene (okulær), mens de resterende 85 % utvikler generalisert MG. Muskelsvakheten ved MG er vanligvis symmetrisk, men øyemuskelparesen ofte er påfallende asymmetrisk. Mest alvorlig er affeksjon av muskulatur som medfører puste- eller svelgevansker, da disse

pasientene raskt kan gå i respirasjonssvikt (myasthen krise) (2;3). Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert opplever om lag 10 % av MG-pasienter en myasthen krise med innleggelse på intensivavdeling i løpet av livet. Det er imidlertid få til ingen som dør av dette og pasienter med MG har tilnærmet normal forventet levetid, ifølge de medisinske fageksperterne.

Antistoffer mot acetylcholinreseptor (AChR) er viktige i diagnostikken av MG, og påvises hos 70-90 % av pasientene. Antistoffer mot muskelspesifikk kinase (MuSK) undersøkes hos AChR-negative pasienter og påvises hos 20 % av disse i Norge. Ved MG med kun okulære symptomer påvises antistoffer hos om lag halvparten, og da alltid mot AChR. Klart positivt prøvesvar anses å være nær 100 % spesifikt, og gjør at man kan ha en svært lav terskel for å ta denne testen (2;3).

MG klassifiseres i ulike subgrupper basert på alder ved sykdomsdebut, tilstedeværelse av tilmom, antistoffer (AChR, MuSK, seronegativ), og klinisk fenotype (okulær eller generalisert). Aldersfordelingen ved diagnosetidspunkt for MG er bimodal (Figur 1)(6). De fleste som får MG er over 60 år, men noen får sykdommen i ung alder. MG som debuterer mellom 19 og 50 års alder betegnes som «early-onset MG» og ses hyppigere hos kvinner, mens MG som debuterer > 50 års alder betegnes som «late-onset MG» og har nokså lik kjønnsfordeling, men med noe høyere insidens blant menn. Klassifiseringen i de ulike subgruppene har betydning for behandling, respons og prognose (2;3).



Figur 1. Alder ved første positive test på AChR-antistoff test i en norsk populasjon. Kilde: (6)

Måling av sykdombyrde ved MG gjøres med validerte, subjektive skåringsverktøy som Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL), Quantitative Myasthenia Gravis score (QMG) og Myasthenia Gravis Quality of Life questionnaire (MG-QoL15). Det finnes også enklere metoder, som «Single simple question» (2).

Prevalens og insidens av MG er blitt estimert i norske registerstudier, basert på Reseptregisteret og en AChR-antistoffdatabase. Prevalensen av MG var 116-145 per million innbyggere (1995-2008) og insidensen var 7-16 per million innbyggere per år (1995-2008) (6;7). Basert på disse studiene estimeres prevalens og insidens av MG i Norge (populasjon på 5,4 mill.) å være hhv. 626-783 og 38-84/ pr. år.

1.3 Behandling av generalisert myasthenia gravis i norsk klinisk praksis

DMP er ikke kjent med at det finnes nasjonale faglige retningslinjer for behandling av voksne pasienter med generalisert MG. Behandling av generalisert MG er imidlertid beskrevet i oppslagsverket NevroNEL, som eies av Norsk nevrologisk forening og er et samarbeid med Norsk Helseinformatikk (2). Det er også utarbeidet en nordisk konsensusretningslinje for behandling av pasienter generalisert MG som er AChR-antistoffpositive (8).

Behandlingsmålet ved MG er å få pasienten i remisjon eller med bare minimale symptomer og uten vesentlige bivirkninger. Meget godt eller godt behandlingsresultat oppnås hos > 80% (2).

Behandlingen av generalisert MG består av følgende hovedkomponenter:

- Symptomatisk medikamentell behandling med acetylcholinesterasehemmer (AChE-hemmer), pyridostigmin
- Immunmodulerende behandling med steroider og/eller andre midler
- Rask immunmodulering med intravenøse immunglobuliner (IVIg) eller plasmautskiftning (PLEX) ved alvorlige symptomer
- Tymektomi: Kirurgisk fjerning av tymus
- Livreddende behandling ved myasthen krise med respirasjonssvikt

Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, går de fleste pasienter med generalisert MG på symptomatisk behandling med AChE-hemmer pyridostigmin. Man bruker lavest mulig dose, og pasientene kan selv styre optimal dose ut fra effekt og bivirkninger (2). Prednisolon er førstevalg dersom pasienten har symptomer til tross for behandling med pyridostigmin. Dette gir effekt i løpet av få uker, men bør ikke gis over lang tid. Ikke-steroid immunsuppressiv behandling (NSIST) benyttes dersom man ikke oppnår tilstrekkelig effekt med pyridostigmin og prednisolon. Azatioprin kan brukes for å stabilisere sykdommen og kombineres som hovedregel med prednisolon ved oppstart. Dette er en langtidsbehandling, og det tar inntil 3-6 måneder før man oppnår effekt. Andre immundempende legemidler som brukes er rituksimab, og eventuelt metotrexat, mykofenolat mofetil og ciklosporin (2). Ifølge medisinsk fagekspert er den kliniske erfaring med rituksimab god, men det virker ikke for alle pasienter.

Tymektomi skal utføres ved tymom på grunn av risiko for lokal infiltrasjon i vitale organer. Dette kan bedre symptomene ved MG, men vanligvis i liten grad og effekten ses først etter ca. et år. Tymektomi anbefales hos pasienter med generalisert MG med AChR-antistoffer og symptomdebut under 50 år, men vurderes også hos eldre pasienter (2).

Ifølge de medisinske fagekspertene er anslagsvis 10-15 % av pasientene refraktære til dagens behandling, det vil si at de er muskelsvake til tross for behandling. Ved behandlingsrefraktær alvorlig MG anbefaler NEL intravenøst immunglobulin (IVIg), komplement 5 (C5)-hemmere eller neonatale Fc-reseptor (FcRn)-hemmere. Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon kan også være indisert i alvorlige tilfeller (2).

Ved alvorlige symptomer og myasthen krise brukes behandling som virker raskt, som IVIg eller PLEX. Det kan også være nødvendig med respiratorbehandling. Sammenlignet med PLEX, er IVIg enklere å administrere og har mindre komplikasjoner (2). Ifølge medisinske fageksperter regnes PLEX som likeverdig og virker noe raskere, men er mer ressurskrevende enn IVIg. For begge behandlingene ses markert bedring i muskelstyrke etter 2-6 dager for de fleste pasientene, og effekten varer i 2-3 måneder (2;3).

Ifølge de medisinske fagekspertene brukes IVIg i norsk klinisk praksis også som behandling i påvente av effekten av annen immundempende behandling (for eksempel azatioprin).

Pyridostigmin (AChE-hemmer) (9), ekulizumab (C5-hemmer) (10), ravulizumab (C5-hemmer) (11), zilukoplan (C5-hemmer) (12) og efgartigimod alfa (FcRn-hemmer) (1), har godkjent indikasjon for behandling av MG, mens de øvrige nevnte legemidlene brukes utenfor godkjent indikasjon. Pyridostigmin (Mestinon) er tilgjengelig på blå resept. Azatioprin (Imurel) brukes utenfor godkjent indikasjon, men er tilgjengelig på individuell stønad (13;14). Utover dette, er ingen av de nevnte legemidlene innført i helsetjenesten (per januar 2024). Ekulizumab (Soliris) er metodevurdert, men ble ikke innført (ID2019_021)(15). Videre har Bestillerforum for nye metoder gitt oppdrag om metodevurdering av C5-hemmerne ravulizumab (Ultomiris, ID2022_035)(16) og zilukoplan (Zilbrysq, ID2023_057)(17), men DMP har foreløpig ikke mottatt nødvendig dokumentasjon fra legemiddelfirma.

1.4 Forventet plassering av efgartigimod alfa i behandlingsalgoritmen

Efgartigimod alfa er et nytt virkestoff, med annen virkningsmekanisme enn legemidlene som brukes i klinisk praksis i dag. Efgartigimod alfa er et humant IgG1-antistoffragment konstruert for økt affinitet til den neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Efgartigimod alfa binder seg til FcRn, noe som fører til en reduksjon i nivåene av sirkulerende IgG, inkludert patogene IgG-autoantistoffer. Efgartigimod alfa påvirker ikke nivåene av andre immunglobuliner (IgA, IgD, IgE eller IgM), eller nivåene av albumin (1).

Godkjent indikasjon for efgartigimod alfa er som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert MG som er AChR-antistoffpositive. Efgartigimod alfa administreres som intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon én gang ukentlig i 4-ukers syklus(er) (1).

Ifølge medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med vil efgartigimod alfa ved en eventuell innføring kunne brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær generalisert MG som er AChR-antistoffpositive. Det vil si for å stabilisere pasienter som er muskelsvake til tross for standardbehandling med AChE-hemmer, immunmodulerende behandling med steroider og/eller andre midler, og tymektomi (ved «early-onset» MG). Dette er en mer avgrenset bruk av efgartigimod alfa enn hva den godkjente indikasjonen åpner for.

Ifølge de medisinske fagekspertene vil efgartigimod alfa trolig også kunne brukes som behandling ved forverringer. De mener imidlertid at efgartigimod alfa ikke vil være aktuelt for de dårligste pasientene, da man her vil bruke IVIg på grunn av behov for raskere stabilisering. Dersom man i klinisk praksis erfarer at efgartigimod alfa har tilstrekkelig rask innsettende effekt, kan det muligens være aktuelt for flere og dårligere pasienter, ifølge fagekspertene. Efgartigimod alfa vil imidlertid ha en tydelig plass for pasienter som ikke tolererer IVIg (eksempelvis pasienter som tidligere har fått aseptisk meningitt som bivirkning av IVIg). Basert på dette vurderer DMP at IVIg ikke er relevant komparator i denne metodevurderingen.

Ifølge de medisinske fagekspertene, kan det være aktuelt med kriterier for bruk dersom metoden innføres. Dette kan for eksempel innebære at pasienten skal ha refraktær sykdom og at standardbehandling må være forsøkt. Videre kan det være aktuelt med kriterium om at man skal avslutte behandling med efgartigimod alfa dersom man ikke oppnår ønsket effekt etter 2-3 behandlingssykluser, med mindre noe kan ha forstyrret effekt. Disse kriteriene er sammenfallende med den helseøkonomiske analysen, men modellen inkluderte en stopp-regel etter to behandlingssykluser for pasienter som ikke responderer på behandling.

Hvis pasientene blir dårligere under behandling med efgartigimod alfa er det, ifølge fageekspertene, viktig at man kan gå over til IVIg. Ifølge preparatomtalen kan efgartigimod alfa redusere konsentrasjoner av forbindelser som binder seg til human neonatal Fc-reseptor (FcRn), dvs. immunglobulinprodukter, monoklonale antistoffer eller antistoffderivater som inneholder det humane Fc-domenet av IgG- underklassen. Hvis det er mulig, anbefales det å utsette oppstart av behandling med disse legemidlene til 2 uker etter siste dose av en gitt behandlingssyklus med efgartigimod alfa. Som en forholdsregel bør pasienter som får efgartigimod alfa mens de behandles med disse legemidlene, overvåkes nøye for den tiltenkte effektresponsen til disse legemidlene (1).

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at dagens standardbehandling er relevant komparator for metodevurderingen. Det innebærer AChE-hemmer og immunmodulerende behandling med steroider og/eller andre midler, samt tymektomi ved «early-onset» MG. Efgartigimod alfa vil kunne legges på toppen av standardbehandlingen og er det som ligger til grunn i studiene for markedsføringstillatelse.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Argenx har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Metodevurderingen baserer seg på én pivotal fase-3 studie, ADAPT, og interimresultater fra en enarmet forlengelse av denne, ADAPT+ (Tabell 3).

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen

ADAPT	
Studie ID	NCT03669588
Design	Fase-3, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie
Studielokasjon	Multisenter, pasienter er rekruttert fra 56 studiesteder i Japan og 14 land i Europa og Nord-Amerika
Populasjon	Inklusjonkriterier: - Voksne (≥ 18 år) pasienter med generalisert MG med sykdom klassifisert som Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) klasse II til IV*; - Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalscore ≥ 5, hvorav minst 50 % av scoren kunne tilskrives ikke-okulære symptomer; - Pasientene kunne være enten positive eller negative på serologiske tester for antistoffer mot AChR og MuSK; - Pasientene måtte være på stabile doser av MG-behandling før screening, som inkluderte acetylkolinesterasehemmere (AChE-hemmere), steroider eller ikke-steroid immunsuppressiv behandling (NSIST), enten i kombinasjon eller alene [NSIST inkluderte, men var ikke begrenset til, azatioprin, metotreksat, ciklosporin, takrolimus, mykofenolatmofetil og cyklofosfamid]; - IgG-nivåer måtte være på minst 6 g/l. Pasienter med MGFA-klasse V gMG; pasienter behandlet med PLEX, IVIg én måned og monoklonale antistoffer seks måneder før behandlingsstart; og pasienter med aktiv (akutt eller kronisk) hepatitt B-infeksjon, hepatitt C-seropositivitet og AIDS-diagnose, ble ekskludert. Pasientene randomisert til enten efgartigimod alfa (n=84) eller placebo (n=83), stratifisert for AChR-status (positiv eller negativ), bruk av NSISTs (ja eller nei) og japansk nasjonalitet (ja eller nei).
Intervensjon	Standardbehandling: AChE-hemmere, steroider og/eller NSIST, ikke tillatt med endring i type eller dosering.

	Som tillegg til standardbehandling: Efgartigimod alfa, 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon gitt i sykluser på én gang ukentlig i 4 uker. Evt. påfølgende behandlingssykluser gitt i henhold til klinisk evaluering**, tidligst 8 uker etter start på forrige syklus. Rescue-behandling med PLEX, IVIg, immunoadsorpsjon, ny eller økt dose steroider var tillatt, men førte til at studietildelt behandling ble avsluttet.
Komparator	Standardbehandling: AChE-hemmere, steroider og/eller NSIST, ikke tillatt med endring i type eller dosering. Som tillegg til standardbehandling: Placebo, administrert som intravenøs infusjon gitt i sykluser på én gang ukentlig i 4 uker. Evt. påfølgende behandlingssykluser gitt i henhold til klinisk evaluering**, tidligst 8 uker etter start på forrige syklus. Rescue-behandling med PLEX, IVIg, immunoadsorpsjon, ny eller økt dose steroider var tillatt, men førte til at studietildelt behandling ble avsluttet.
Primært endepunkt	Prosentandel MG-ADL respondere i syklus 1 i den AChR-antistoffpositive studiepopulasjonen (definert som ≥ 2 -poengs reduksjon i MG-ADL-totalscore sammenlignet med behandlingssyklusens baseline, i minst 4 etterfølgende uker, der den første reduksjonen inntraff senest 1 uke etter siste infusjon i syklusen).
Sekundære og utforskende endepunkter	- Prosentandel kvantitativ MG (QMG)-respondere i syklus 1 i den AChR-antistoffpositive studiepopulasjonen (definert som ≥ 3-poengs reduksjon i QMG-totalscore sammenlignet med behandlingssyklusens baseline, i minst 4 etterfølgende uker, der den første reduksjonen inntraff senest 1 uke etter siste infusjon i syklusen). - Prosentandel MG-ADL respondere i syklus 1 i hele studiepopulasjonen - Prosentandel tid med klinisk relevant bedring i MG-ADL score fra baseline til dag 126 i den AChR-antistoffpositive studiepopulasjonen - Tid fra dag 28 til ingen klinisk relevant bedring i den AChR-antistoffpositive studiepopulasjonen - Andel tidlig respondere (≥ 2-poengs reduksjon i MG-ADL innen to uker) i den AChR-antistoffpositive studiepopulasjonen
Observasjonstid	26 uker
Datakutt	13.05.2020. Database lock oppgitt i EPAR (18).
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie
ADAPT+	
Studie ID	NCT03770403

Design	Fase-3, ikke-kontrollert, åpen studie
Studielokasjon	Som ADAPT.
Populasjon	Pasienter som fullførte ADAPT eller som ikke ble ferdig med en behandlingssyklus før studieslutt (re-behandling etter dag 126) ble tilbudt deltakelse i ADAPT+. Pasienter som avbrøt tidlig fra ADAPT eller fra studietildelt behandling på grunn av rescue-behandling, graviditet eller alvorlig uønsket hendelse som satte pasientens sikkerhet i fare, fikk ikke tilbud om å delta.
Intervensjon	Standardbehandling: AchE-hemmere, steroider og/eller NSIST, ikke tillatt med endring i type eller dosering. Som tillegg til standardbehandling: Efgartigimod alfa, 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon gitt i sykluser på én gang ukentlig i 4 uker. Evt. påfølgende behandlingssykluser gitt i henhold til klinisk evaluering**, tidligst 7 uker etter start på forrige syklus. Rescue-behandling med PLEX, IVIg, immunoadsorpsjon, ny eller økt dose steroider var tillatt, men førte til at studietildelt behandling ble avsluttet.
Primært endepunkt	Langsiktig sikkerhet og toleranse av efgartigimod alfa i den AChR-antistoffpositive studiepopulasjonen.
Sekundære endepunkter	Langsiktig sikkerhet og toleranse av efgartigimod alfa i hele studiepopulasjonen.
Observasjonstid	Tre år.
Datakutt	Interimanalyse 4: november 2021.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, støttestudie.

*Se Appendiks 1 for definisjon av MGFA-klasser.

**I ADAPT og ADAPT+ kunne pasienten få ny en ny behandlingssyklus med efgartigimod alfa dersom MG-ADL var minst 5 (og minst 50 % av scoren kunne tilskrives ikke-okulære symptomer) og, dersom pasienten var definert som en MG-ADL-responder, når pasienten ikke lenger hadde en klinisk relevant behandlingsrespons (≥ 2 -poengs reduksjon i MG-ADL-totalscore) sammenlignet med baseline

Andre studier

Andre relevante og pågående studier oppgitt av Argenx er listet opp i Appendiks 2. DMP vurderer at disse ikke har direkte relevans for metodevurderingen.

Informasjon på ClinicalTrials.gov og Argenx sine nettsider tyder på at en rekke andre indikasjoner er underveis for efgartigimod alfa (19;20).

DMP vurdering

ADAPT og ADAPT+ er vurdert av EMA og ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av efgartigimod alfa. Komparator i ADAPT er relevant. DMP vurderer at data fra ADAPT kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studienes overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3. Da ADAPT+ er en åpen enarmet studie, tillegges denne ikke vesentlig vekt i metodevurderingen.

DMP er kjent med at efgartigimod alfa formulert som subkutan injeksjon har fått markedsføringstillatelse etter at dokumentasjon til metodevurdering ble sendt inn. Den innsendte dokumentasjonen baserte seg på studier av efgartigimod alfa gitt som intravenøs infusjon. Ifølge preparatomtalen kan pasienter som for tiden får intravenøst efgartigimod alfa, alternativt bruke injeksjonsvæske som oppløsning til subkutan injeksjon. Det anbefales å veksle mellom formuleringene i starten av en ny behandlingssyklus. Det foreligger ingen sikkerhets- og effektdata hos pasienter som bytter formulering i løpet av samme syklus (1). Den subkutane formuleringen har foreløpig ikke pris i Norge.

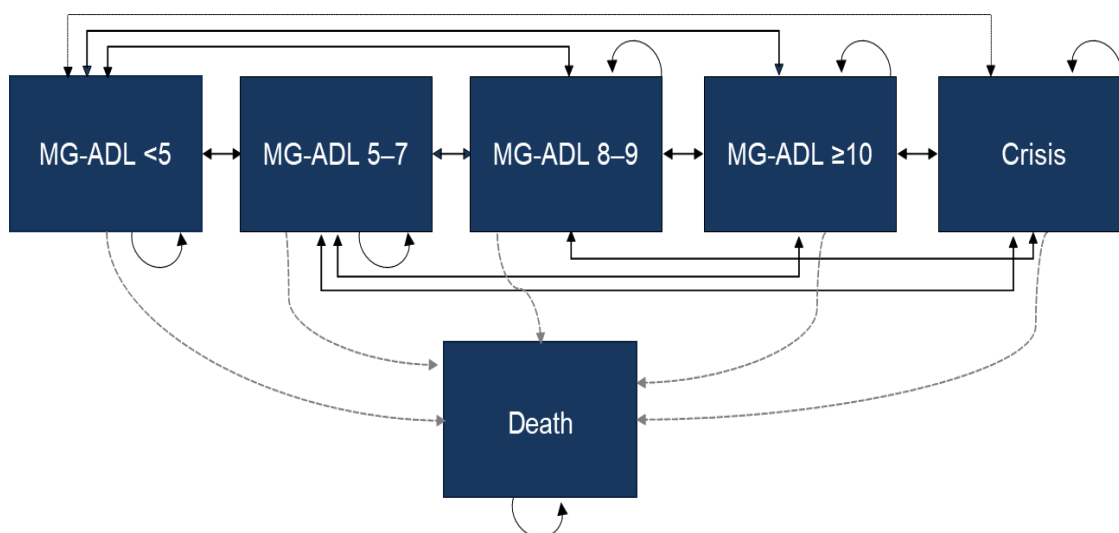
3 Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av efgartigimod alfa, har Argenx levert en kostnad-per-QALY analyse hvor efgartigimod alfa som et tillegg til standardbehandling sammenlignes med kun standardbehandling ved behandling av pasienter med generalisert MG, med en MG-ADL score ≥ 5 . Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn for beregningen av alvorlighet av generalisert MG.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en Markov-modell. Modellen (se Figur 2) består av fire forskjellige helsetilstander som representerer ulike symptomgrader (MG-ADL <5 , 5-7, 8-9, ≥ 10), samt et eget stadium for myasthen krise og et for død. Modellen tillater hyppige overganger mellom helsestadier, som reflekterer sykdommens natur.



Figur 2. Skjematisert fremstilling av modellstruktur

Som utgangspunkt for å modellere det naturlige sykdomsforløpet er helsestadiene inndelt i MG-ADL-stadier. MG-ADL er en 8-punkts pasientrapportert skala for å vurdere MG-symptomer og deres innvirkning på daglige aktiviteter. Skalaen består av to elementer om daglige aktiviteter og seks elementer om symptomer. Elementene dekker okulær funksjon, tale, tygging, svelging, respirasjon og muskelstyrke. MG-ADL total poengsum går fra 0-24, hvor høyere poeng indikerer større alvorlighetsgrad av sykdommen. MG-ADL-skår er i den helseøkonomiske modellen kategorisert i fire nivåer. Dette gjøres for å lage distinkte, delvis homogene helsestadier, som i tilstrekkelig grad skal fange opp forskjeller i sykdomsbyrde og behandlingseffekt. Kategoriseringen gjøres også for å fange opp tilstrekkelig antall «overganger» mellom stadier til å estimere overgangssannsynligheter.

Myasthen krise er modellert separat fra øvrige MG-ADL stadier. Myasthen krise beskriver en forverrelse av muskelsvakhet som resulterer i respiratorisk svikt med behov for intubasjon eller mekanisk ventilasjon. Denne helsetilstanden er modellert separat fra MG-ADL skår ≥ 10 , da en høy MG-ADL skår ikke nødvendigvis omfatter respiratorisk svikt. Argenx beskriver også at myasthen krise er forbundet med økt mortalitet og krever avbrudd i standardbehandling.

Død er en absorberende helsetilstand og skyldes enten død grunnet en myasthen krise, overdødelighet grunnet langtidsforbruk av kortikosteroider, eller bakgrunnsdødelighet.

Nytte og kostnader i modellen avhenger av andelen pasienter som til enhver tid befinner seg i de forskjellige helsestadiene. Pasienter med høyere MG-ADL skår har lavere livskvalitet og høyere ressursbruk.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-modell
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	4 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader de første 39 år, 3 % fra 40 til 74 år og 2 % etter 75 år
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	57 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra ADAPT, med mulighet til å inkludere data fra oppfølgingsstudien ADAPT+. I tillegg er en del parametere hentet fra eksterne kilder, i mangel på relevante data fra ADAPT. I løpet av saksbehandlingsperioden har DMP bedt Argenx om å oppdatere sentrale elementer ved modellen, spesielt tilknyttet modelleringen av langtidseffekt av behandling.

DMPs vurdering

Etter første gjennomgang av den innsendte dokumentasjonspakken og den helseøkonomiske modellen ba DMP Argenx om å forklare eller endre modellen, da DMP mente den opprinnelige modellen manglet «face validity» (umiddelbar troverdighet). Dette skyldtes primært at det var en betydelig behandlingseffekt i modellens intervensjonsarm lenge etter at pasientene permanent hadde avsluttet behandling med efgartigimod alfa, hvor man ikke så tilsvarende bedring i komparatorarmen. Dette mente DMP ikke var plausibelt gitt at de publiserte effektdataene fra ADAPT viser at den terapeutiske effekten av efgartigimod alfa avtar relativt hurtig etter endt behandlingssyklus.

Argenx leverte en oppdatert modell med endringer, men denne modellen har fremdeles mange urealistiske antagelser, om for eksempel langtidseffekt av behandling og behandlingskostnader i komparatorarmen.

Modellen er relativt kompleks, og det er ikke lagt opp til at DMP enkelt kan identifisere og endre sentrale forutsetninger. Mange urealistiske forutsetninger, mangelen på å enkelt kunne endre forutsetninger, og kompleksiteten i modellen svekker tillitten til resultatet. DMP mener at den innsendte modellen i utgangspunktet er uegnet for å belyse prioriteringskriteriene, men DMP gjort betydelige endringer som vi mener gjør at modellen blir delvis egnet. Modellen kan fremdeles inneholde urealistiske antagelser, feil og mangler, som gjør at resultatet må tolkes med varsomhet. Modellen, med input og antagelser, er ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

Påfølgende kapitler vil i hovedsak beskrive problematiske antagelser, hvor DMP har gjort endringer. Vi gir ikke en utfyllende beskrivelse av alt som inngår i den helseøkonomiske analysen.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den helseøkonomiske modellen slik den var innsendt er uegnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å beregne kostnadseffektiviteten av efgartigimod alfa for pasienter med generalisert myasthenia gravis. Etter at DMP gjorde flere endringer i modellen, mener vi likevel at modellen er delvis egnet til å belyse kostnadseffektiviteten av efgartigimod alfa. Det vil si at modellen nå kan brukes som en indikator på hvor kostnad-per-QALY kan ligge, men resultatet må tolkes med varsomhet. Modellen, med input og antagelser, er ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Baseline pasientkarakteristika for ADAPT-studien (modifisert ITT-populasjon) er presentert i Tabell 5. Modifisert ITT-populasjon er alle randomiserte pasienter med MG-ADL totalscore målt ved baseline og minst ett tidspunkt etter baseline. Det er de AChR-antistoffpositive pasientene som er relevante for denne metodevurderingen, og som beskrives i teksten under.

De fleste pasientene var hvite, kvinner og i aldersgruppen 18 til <65 år. Ved baseline var gjennomsnittlig tid siden MG-diagnosen 9-10 år, de fleste gikk på behandling med en AChE-hemmere, og over halvparten ble behandlet med immunmodulerende behandling med steroider og/eller andre midler. Gjennomsnittlig totalscore for MG-ADL var 8-9 poeng og totalscore for QMG var 15-16 poeng.

Behandlingsgruppene var relativt balanserte ved baseline, men andel kvinner var noe høyere (70,8 % versus 62,5 %) og gjennomsnittlig alder var noe lavere (44,7 år versus 49,2 år) i efgartigimod alfa-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Videre var det blant pasienter som ble randomisert til efgartigimod alfa, en høyere andel som tidligere hadde gjennomgått tymektomi (69,2 % versus 46,9 %) og en høyere andel som verken ble behandlet med steroider eller andre immundempende legemidler ved baseline (20,0 % versus 9,4 %).

Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika for studiepopulasjonen (modifisert ITT) i ADAPT. Kilde: innsendt dokumentasjon og EPAR (18).

	All patients		AChR-Ab+	
	Efgartigimod (n=84)	Placebo (n=83)	Efgartigimod (n=65)	Placebo (n=64)
Mean age (SD), years	45.9 (14.4)	48.2 (15)	44.7 (15)	49.2 (15.5)
Age category, n (%)				
18–<65 years	73 (86.9)	69 (83.1)	57 (87.7)	51 (79.7)
≥65 years	11 (13.1)	14 (16.9)	8 (12.3)	13 (20.3)
Sex, n (%)				

	All patients		AChR-Ab+	
	Efgartigimod (n=84)	Placebo (n=83)	Efgartigimod (n=65)	Placebo (n=64)
Female	63 (75.0)	55 (66.3)	46 (70.8)	40 (62.5)
Male	21 (25.0)	28 (33.7)	19 (29.2)	24 (37.5)
Race, n (%)				
Asian	9 (10.7)	7 (8.4)	7 (10.8)	4 (6.3)
Black or African American	3 (3.6)	3 (3.6)	1 (1.5)	3 (4.7)
White	69 (82.1)	72 (86.7)	54 (83.1)	56 (87.5)
Other*	3 (3.6)	1 (1.2)	3 (4.6)	1 (1.6)
Mean weight (SD)	81.8 (27.7)	78.4 (19.1)	81.6 (29.8)	79.5 (19.5)
Mean time (SD) since diagnosis, years	10.1 (9.0)	8.8 (7.6)	9.7 (8.3)	8.9 (8.2)
Previous thymectomy, n (%)	59 (70.2)	36 (43.4)	45 (69.2)	30 (46.9)
MGFA class at screening, n (%)				
II	38 (40.4)	31 (37.4)	28 (43.1)	25 (39.1)
III	47 (55.9)	49 (59.0)	35 (53.8)	36 (56.3)
IV	3 (3.6)	3 (3.6)	2 (3.1)	3 (4.7)
Total MG-ADL score				
Mean (SD)	9.2 (2.6)	8.8 (2.3)	9.0 (2.5)	8.6 (2.1)
Median (range)	9.0 (5–17)	9.0 (5–16)	9.0 (5–15)	8.0 (5–16)
Total QMG score				
Mean (SD)	16.2 (5.0)	15.5 (4.6)	16.0 (5.1)	15.2 (4.4)
Median (range)	17.0 (4–28)	16.0 (6–27)	16.0 (4–28)	15.5 (6–24)
Total MGC score				
Mean (SD)	18.8 (6.1)	18.3 (5.5)	18.6 (6.1)	18.1 (5.2)
Median (range)	19.0 (3–33)	18.0 (4–29)	19.0 (3–33)	18.0 (8–29)
Total MG-QoL15R score				
Mean (95% CI)	16.1 (14.7, 17.5)	16.8 (15.5, 18)	15.7 (14.2, 17.3)	16.6 (15.3, 18)
Median (range)	16.5 (3–29)	17 (4–30)	16 (3–29)	17 (4–27)
Concomitant gMG therapy at baseline				
Any AChE inhibitor	71 (84.5)	67 (80.7)	57 (87.7)	57 (89.1)
Any steroid	60 (71.4)	67 (80.7)	46 (70.8)	51 (79.7)
Any NSIST	51 (60.7)	51 (61.4)	40 (61.5)	37 (57.8)
Steroid + NSIST	43 (51.2)	44 (53.0)	34 (52.3)	31 (48.4)
No steroid or NSIST	16 (19.1)	7 (8.4)	13 (20.0)	6 (9.4)

AChR-Ab+, acetylcholine receptor autoantibody positive; MG, myasthenia gravis; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale; MGC, Myasthenia Gravis Composite scale; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QoL15R, Myasthenia Gravis Quality of Life; NA, not available; NSIST, non-steroidal immunosuppressant therapy; QMG, Quantitative Myasthenia Gravis; SD, standard deviation

Ranges of the clinical outcome assessments are as follows: MG-ADL total score 0–24, QMG score 0–39, MGC 0–50, and MG-QoL15R 0–30; for each instrument, higher scores are indicative of more severe disease.

*Includes American Indian or Alaska Native, multiple reported, or not reported.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika som har betydning for resultatet i den helseøkonomiske modellen er delvis basert på den europeiske populasjonen i ADAPT, og delvis på den europeiske populasjonen fra MyRealWorld MG (MRW MG). MRW MG er en digital observasjonsstudie hvor pasienter selv rapporterer erfaringene sine med MG (21). Pasientkarakteristika inkludert i den innsendte helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Verdi	Kilde
Startalder, år	45,8	Gjennomsnitt fra MyRealWorld MG Europa (RWE) antatt representativ for norsk klinisk praksis
Andel kvinner, %	77,7	Gjennomsnitt fra MyRealWorld MG Europa (RWE) antatt representativ for norsk klinisk praksis
Kroppsvekt, kg		Verdier fra ADAPT, europeisk populasjon, antatt representativ for norsk klinisk praksis
Andel med vekt >80kg, %		Verdier fra ADAPT, europeisk populasjon, antatt representativ for norsk klinisk praksis
Andel med vekt 80-90kg, %		Verdier fra ADAPT, europeisk populasjon, antatt representativ for norsk klinisk praksis
MG-ADL skår ved behandlingsstart		
MG-ADL <5, %	0	ADAPT, antatt representativ for norsk klinisk praksis
MG-ADL 5–7, %	26,4	ADAPT, antatt representativ for norsk klinisk praksis
MG-ADL 8–9, %	41,9	ADAPT, antatt representativ for norsk klinisk praksis
MG-ADL ≥10, %	31,8	ADAPT, antatt representativ for norsk klinisk praksis

MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale; RWE, Real World Evidence

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Det finnes ikke et nasjonalt register over MG-pasienter i Norge. Flere registerbaserte studier har benyttet ulike metoder for å identifisere MG-pasienter i Norge og har publisert noe informasjon om demografi og legemiddelbruk hos disse pasientene (6;7;22).

En studie basert på Reseptregisteret identifiserte 830 pasienter med MG i perioden 2004-2010 basert på forskrivning av det MG-spesifikke legemidlet pyridostigmin. Studiekohorten bestod av 64 % kvinner og gjennomsnittlig alder var 57 år. Til sammen 70 % av pasientene var under 69 år (4 % var 19 år eller yngre) og 30 % var 70 år eller eldre. 46,6 % av pasientene gikk på prednisolon og 30 % gikk på andre immunmodulerende legemidler (azatioprin/mykofenolsyre/ciklosporin/metotreksat) i løpet av studieperioden (22).

Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert, benyttes ikke skåringsverktøy for å vurdere sykdomsbyrde hos pasienter med MG i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid ikke til hinder for at et skåringverktøy, som MG-ADL, kan benyttes dersom start-stopp kriterier for behandling skulle bli aktuelt.

3.3.4 DMPs vurdering

Basert på informasjonen i Tabell 5 vurderer de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert at pasientpopulasjonen i ADAPT, i all hovedsak, er representativ for norsk klinisk praksis.

Iht. godkjent indikasjon skal efgartigimod alfa brukes som et tillegg til standardbehandling. I likhet med studiepopulasjonen, antas det at de fleste MG-pasienter i norsk klinisk praksis behandles med AChE-hemmer. Tall fra en norsk registerstudie antyder at andelen pasienter som behandles med immunmodulerende legemidler kan være noe lavere i norsk klinisk praksis enn i studiepopulasjonen (22). Denne forskjellen kan muligens forklares av at studiepopulasjonen har en høyere symptombyrde (MG-ADL ≥ 5 poeng), og dermed ikke er direkte sammenlignbar med pasienter i den norske registerstudien, som består av tilnærmet alle MG-pasienter i Norge i studieperioden. Subgruppeanalyser viste imidlertid sammenlignbar effekt av efgartigimod alfa for primærendepunktet uavhengig av samtidig bruk av NSISTs (resultater vises i kap. 3.6.1).

Selv om skåringsverktøy ikke brukes for å vurdere sykdomsbyrde hos pasienter med MG i norsk klinisk praksis, mener de medisinske fagekspertene at en totalscore på MG-ADL ≥ 5 poeng (inklusionskriterium i ADAPT) er en rimelig definisjon på refraktær sykdom, altså en pasient som er muskelsvak til tross for behandling. Dersom efgartigimod alfa plasseres som beskrevet i kapittel 1.4, er trolig alvorlighetsgraden for pasientene i studien overførbar til aktuelle pasienter i Norge. Godkjent indikasjon legger imidlertid ingen føringer for at pasientene skal være behandlingsrefraktære (1).

Gjennomsnittlig alder ved inklusjon i ADAPT-studien var 46,9 år. Dette er lavere enn i en norsk registerstudie av MG-pasienter, hvor gjennomsnittlig alder var 57 år (22). I sin grunnanalyse har Argenx satt alder ved behandlingsstart til 45,8 år i henhold til RWD (MRW MG). Det er antydning at refraktær sykdom ses hyppigere hos MG-pasienter med lavere alder ved sykdomsdebut (23), og dermed kan det være rimelig at gjennomsnittsalder er lavere for pasienter med refraktær MG enn i den totale norske MG-populasjonen. En lavere alder ved behandlingsstart i modellen øker beregnet alvorlighet av sykdommen, og forlenger tiden hvor det modelleres en behandlingseffekt.

Kjønnsfordelingen har i seg selv begrenset betydning for modellen, da kjønn kun virker inn på bakgrunns mortalitet. Kvinner lever i gjennomsnitt lenger enn menn, som i modellen betyr at behandlingen virker lenger og gir større nytte.

Gjennomsnittlig vekt i grunnanalysen er hentet fra ADAPT. Vektfordeling vil ha betydning for behandlingskostnadene, da efgartigimod alfa og andre medikamenter i modellen doseres etter vekt. Å endre kjønnsfordelingen til å inkludere flere kvinner, uten å endre vektfordelingen, vil kunne gi et misvisende bilde av de forventede kostnadene. Til tross for at flere av legemidlene som inngår i modellen doseres etter vekt, har Argenx fjernet nesten all betydning av vekt ved å «hardkode» verdier i modellen som er relatert til vektfordelinger. I modellen er det kun gjennomsnittsvekt som har noe å si for kostnader, og da kun tilknyttet dosering av IVIg og andre bakgrunnsmedikamenter. DMP har endret modellen slik at dosering blir beregnet basert på vekt for efgartigimod alfa og andre medikamentelle behandlinger.

DMP mener at de nevnte endringene som Argenx har gjort i sin grunnanalyse tilfører mer usikkerhet i beslutningsgrunnlaget enn de forholdene som oppklares av endringene. DMP bruker pasientkarakteristika fra populasjonen i ADAPT (AChR AB+) i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn de samme antagelsene som Argenx, men endrer startalder og andel kvinner tilbake til verdiene i ADAPT-studien som effektdata er hentet fra, samt gjør vektjusterte doseringer konsekvente.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikk ved intervensjon. Kilde: innsendt dokumentasjon og preparatomtale (1).

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	<u>Intravenøs infusjon:</u> 10 mg/kg kroppsvekt én gang ukentlig i 4 uker Pasienter ≥120 kg anbefales 1200 mg (3 hetteglass) per infusjon Behandling gjentas ved behov etter tidligst 7 uker etter første infusjon per behandlingssyklus. <u>Subkutan injeksjon:</u> 1 000 mg administrert subkutan i sykluser på én injeksjon ukentlig i 4 uker	<u>Intravenøs infusjon:</u> 2 hetteglass per pasient Behandling gjentas ved behov etter tidligst 8 uker etter første infusjon per behandlingssyklus.	Det antas at efgartigimod alfa vil doseres og brukes i henhold til preparatomtalen.
Behandlingsvarighet	Gjentatt ved behov (MG- ADL ≥5, gitt respons)	Livslang Gjentatt ved behov (MG- ADL ≥5, gitt respons innen to behandlinger)	Livslang Gjentatt ved behov (gitt respons innen to til tre behandlinger)
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon* Subkutan injeksjon*
Relativ doseintensitet (%)			Ukjent
Samtidig behandling	Standardbehandling med AChE-hemmere (88 %), steroider (70,8 %) og NSISTs (61,5 %)	Standardbehandling med AChE-hemmere (88 %), steroider (75,2 %) og NSISTs (60 %)	Standardbehandling med AChE-hemmere, steroider, NSISTs. Behandling i norsk klinisk praksis er beskrevet i kapittel 1.3 og i Tabell 8.

AChE-hemmer, acetylkolinesterasehemmere; NSISTs, ikke-steroid immunsuppressiv behandling.

* I preparatomtalen står: «Hos pasienter som for tiden får intravenøst efgartigimod alfa, kan injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan injeksjon brukes som et alternativ. Det anbefales å veksle mellom formuleringene i starten av en ny behandlingssyklus. Det foreligger ingen sikkerhets- og effektdata hos pasienter som bytter formulering i løpet av samme syklus».

Dersom metoden innføres, kan det ifølge medisinske fageksperter være aktuelt med kriterier for bruk. Dette kan for eksempel være at pasienten må ha forsøkt standardbehandling uten tilstrekkelig effekt (behandlingsrefraktær) og at man avslutter behandling dersom man ikke har effekt etter 2-3 sykluser, med mindre noe kan ha forstyrret effekten (kapittel 1.4).

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Dosering

Som beskrevet i kapittel 3.4.1, er anbefalt dose efgartigimod alfa 10 mg/kg kroppsvekt. Vyvgart (efgartigimod alfa) leveres i hetteglass på 20 ml, med en konsentrasjon virkestoff på 20 mg/ml. Det vil si at det kreves 0,5 ml konsentrat per kg kroppsvekt. Pasienter under 40 kg trenger ett hetteglass, pasienter mellom 40-79 kg to hetteglass, og pasienter over 80 kg tre hetteglass, per administrasjon. Pasienter over 120 anbefales ikke høyere dose enn 1 200 mg (3 hetteglass)(1).

I innsendelsen presenterer Argenx at [REDACTED] av pasienter i den europeiske populasjonen var under 80 kg, at [REDACTED] av pasientene var mellom 80 og 90 kg, mens de resterende [REDACTED] var over 90 kg. De forklarer videre at registerdata fra USA viser at 50 % av pasienter mellom 80-90 kg kun bruker 2 hetteglass. Argenx kommer til slutt fram til at det i gjennomsnitt kreves [REDACTED] hetteglass per administrasjon. I modellen legges det opp til at man kan justere gjennomsnittsvekt og andel pasienter i kategorien 80-90 kg som trenger tre hetteglass. Gjennomsnittlig kroppsvekt påvirker imidlertid bare kostnaden av IVIg og bakgrunnsmedisinering, mens andelen pasienter mellom 80-90 kg som trenger tre hetteglass per administrasjon ikke gjør noe med modellen. I strid med beskrivelsen i dokumentasjonspakken, er det modellert to hetteglass Vyvgart per administrasjon uavhengig av gjennomsnittlig kroppsvekt.

I tillegg antar Argenx en relativ doseintensitet på [REDACTED] basert på at det i gjennomsnitt ble gitt [REDACTED] administrasjoner for hver planlagte 4-ukers syklus i ADAPT+.

I den innsendte effektdokumentasjonen og i den helseøkonomiske modellen er intravenøs infusjon den eneste administrasjonsmåten.

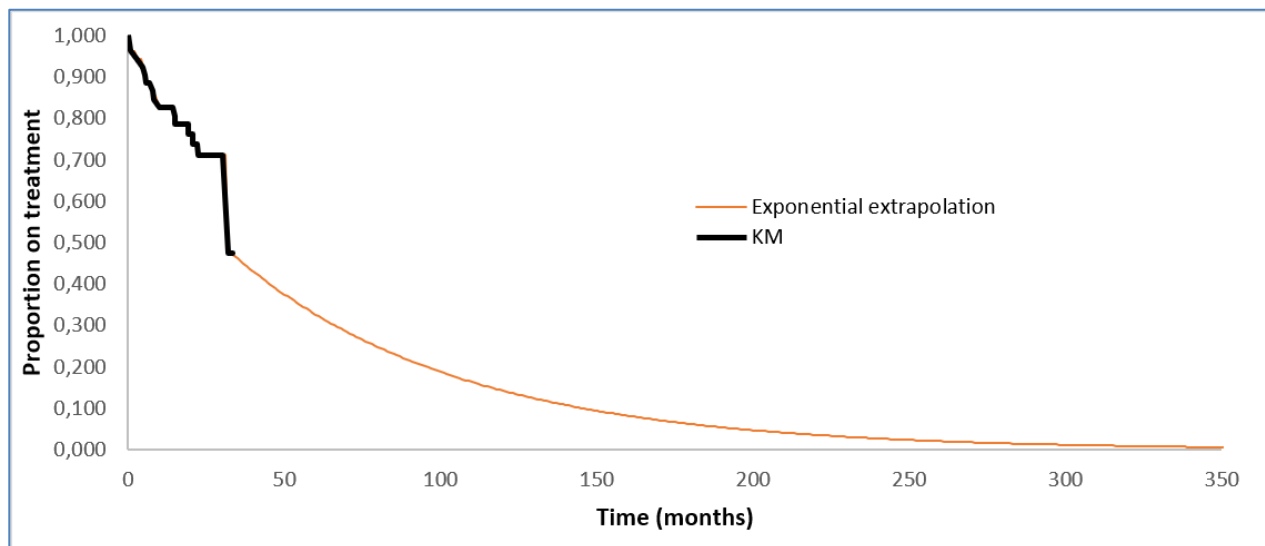
Stopp-regel

Det er i modellen inkludert en stopp-regel, som sier at andelen pasienter som ikke responderer på behandling (definert som ≥ 2 poeng bedring i MG-ADL) etter de to første behandlingssyklusene, avslutter behandling permanent. Denne andelen er i firmaets grunnanalyse satt til 18 % basert på observasjoner i ADAPT.

Behandlingsvarighet

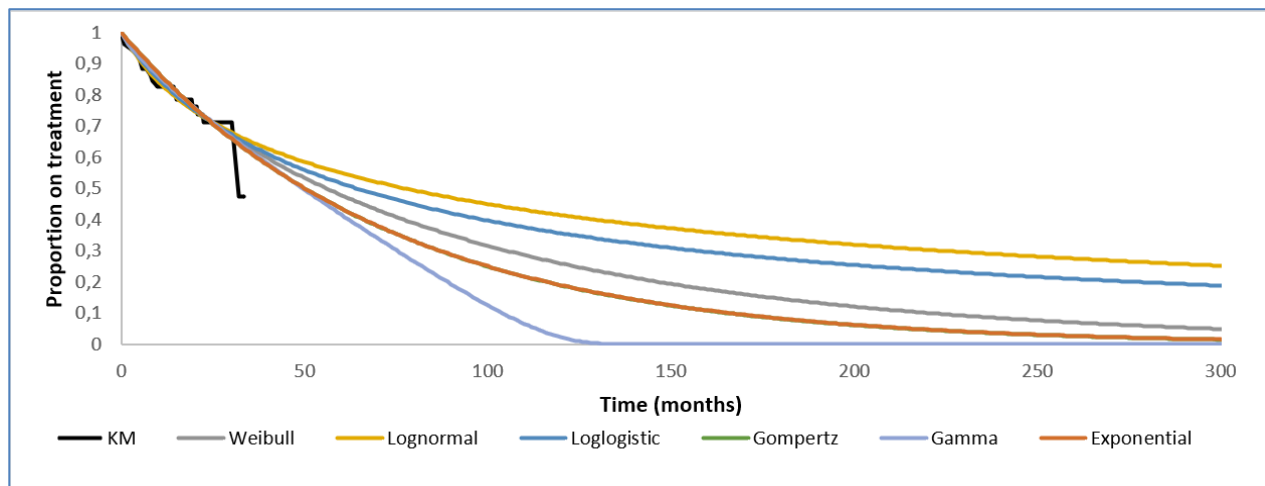
En andel pasienter avslutter behandling i løpet av livstidshorisonten. Denne raten var i den opprinnelige innsendelsen basert på en Kaplan-Meier (KM) kurve, kombinert med en eksponentiell framskrivningskurve, basert på tiden mellom første og siste observasjon i ADAPT eller ADAPT+ gitt at pasienten ikke ble sensurert av forskjellige årsaker (Figur 3). Den eksponentielle kurven fulgte hvor KM-kurven endte (ingen pasienter «at risk»), mens DMPs retningslinjer anbefaler at hvis man gjør en kobling av KM-kurve og framskrivningskurve, bør det være minst 50 % pasienter igjen «at risk». Sammen med

antagelser om varig effekt etter behandlingsavslutning (se kapittel 3.6.1.3), førte dette til urealistisk lave kostnader sett opp mot behandlingseffekten.



Figur 3. Kaplan Meier kurve og fremskrivningskurve av behandlingsvarighet i ADAPT+ i første innsendelse

I den oppdaterte innsendelsen leverte Argenx en parametrisering av behandlingsslengde i henhold til DMPs retningslinjer (Figur 4). Eksponentiell kurve er valgt basert på matematisk beste tilpasning (AIC og BIC).



Figur 4. Kaplan Meier kurve og fremskrivningskurver av behandlingsvarighet i ADAPT+ i oppdatert innsendelse

3.4.3 DMPs vurdering

Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene antar DMP at efgartigimod alfa vil bli benyttet i tråd med godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis. Antall behandlingssykluser vil variere basert på pasientens respons og sykdomsbyrde.

Doseringen av efgartigimod alfa i den helseøkonomiske modellen er ikke i samsvar med beskrivelsen i den skriftlige innsendelsen fra Argenx. DMP legger til grunn at [redacted] av pasientene veier 40-79 kg og trenger to hetteglass per infusjon, mens de resterende [redacted] veier ≥ 80 kg og trenger tre hetteglass per infusjon.

Dette gjenspeiler vektfordelingen blant europeiske pasienter i ADAPT (AChR-Ab+). Dette tilsier at det kreves XXXX hetteglass per infusjon i gjennomsnitt.

DMP beholder den inkluderte stopp-regelen, da medisinske fageksperter vi har konferert med bekrefter at man ikke vil fortsette behandling med efgartigimod alfa dersom man ikke ser en forbedring etter 2-3 behandlingssykluser.

DMP legger til grunn Argenx sin framskrivning av behandlingsvarighet. Etter DMP sine tilpasninger av modellen har valg av framskrivningskurve for behandlingsvarighet svært beskjeden betydning for resultatet av analysen.

DMP konklusjon om intervensjon

DMP har endret andelen pasienter som har behov for hhv. to og tre hetteglass per infusjon. DMP beholder stopp-regelen om at behandling avsluttes dersom manglende effekt etter to behandlingssykluser og framskrivingen av behandlingsvarighet.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved komparator(er). Kilde: innsendt dokumentasjon, NEL Nevrologi, preparatomtaler og innspill fra medisinske fageksperter (2;9;14;24)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Legemiddel	AChE-hemmere (89,1 %) Steroider (79,7 %) NSISTs (57,8 %)	AChE-hemmere (88 %) steroider (75,2 %) NSISTs (60 %) Rituximab (7 % - MG-ADL 5-9) IVIg (100 % - MG-ADL ≥10)	Behandling i norsk klinisk praksis er beskrevet i kapittel 1.3
Dosering	Ikke spesifisert	Pyridostigmin: 720 mg daglig Prednisolon (lavdose): 5,31 mg daglig Prednisolon (høydose): 21,26 mg daglig NSISTs: Azatioprin: 2,5 mg/kg/døgn Metotreksat: 7,5 mg/uke Ciklosporin: 3 mg/kg/døgn Takrolimus: 3 mg/døgn Mykofenolat: 1000 mg/døgn Cyklofosfamide: 2 mg/kg/døgn	Pyridostigmin (Mestinon): Dosen bør titreres til laveste effektive dose. 1-3 tabletter à 60 mg × 2-4 daglig. Ev. kan dosen økes. Prednisolon: Dosering er individuell. Fra preparatomtale: Initialt til voksne: 5-100 mg eller mer om nødvendig. Gradvis reduksjon til laveste vedlikeholdsdose. Ifølge fagekspert følger man doseringsanbefalingen fra NEL Nevrologi, hvor er maksimal

			dose ved myasthenia gravis er 80 mg annenhver dag (ahd) eller 1,5 mg /kg/ahd (2) Azatioprin (Imurel): Startdoseringen er vanligvis 1 til 3 mg/kg kroppsvekt/døgn, som skal justeres innenfor disse grensene, avhengig av klinisk respons (som muligens ikke vises før etter noen uker eller måneder) og hematologisk toleranse. Når terapeutisk respons oppnås bør det vurderes å redusere vedlikeholdsdosen til laveste nivå kompatibelt med opprettholdelse av denne responsen.
Behandlings- varighet	26 uker	Livslang	Avhenger av symptombildet til den enkelte pasient

AChE-hemmer, acetylkolinesterasehemmer; IVIg, intravenøst immunglobulin; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale; NSISTs, ikke-steroid immunsuppressiv behandling.

I studien var det ikke tillatt å endre dosering eller behandling underveis.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

I den helseøkonomiske modellen inkluderer Argenx kostnader ved standardbehandling av MG, bestående av AChE-hemmere, kortikosteroider og NSISTs (ikke-steroid immunsuppressiv behandling).

For komparatorarmen og for påfølgende behandling etter permanent behandlingsavbrudd fra efgartigimod alfa, antar Argenx at 7 % av pasienter i helsetilstandene «MG ADL <5» til «MG-ADL 8-9», står på kontinuerlig behandling med rituksimab, mens 100 % av pasienter i helsetilstand «MG-ADL ≥10» står på kontinuerlig behandling med IVIg.

I ADAPT-studien var det imidlertid ikke tillatt å bruke rituksimab eller IVIg, så den potensielle helsegevinsten av disse behandlingene reflekteres ikke i analysen, kun den hypotetiske kostnaden. DMP ba Argenx om å forklare disse behandlingstkostnadene. Argenx argumenterte for at effekten av disse legemidlene implisitt er inkludert siden de har antatt at pasienter i komparatorarmen ikke blir verre over tid, men returnerer til baselinefordelingen ved behandlingsslutt.

3.5.3 DMPs vurdering

DMP legger ikke til grunn kostnader for IVIg i «MG-ADL ≥10» eller for rituksimab i «MG-ADL 5-9» i sin hovedanalyse. DMP mener at de inkluderte behandlingstkostnadene er implementert på en måte som overestimerer kostnadene for modellens komparatorarm sett opp mot den modellerte effekten, samt at

de er ukorrekt beregnet. Dette får den inkrementelle merkostnaden av efgartigimod alfa til å se relativt liten ut.

Kostnaden tilknyttet efgartigimod alfa dominerer kostnadsbildet i denne metodevurderingen. Argenx har også inkludert kostnader for annen legemiddelbruk (kortikosteroider, AchE-hemmer og NSISTs), monitorering, uønskede medisinske hendelser, transport, m.m., men disse kostnadene er overordnet sett av liten betydning for denne metodevurderingen. Kostnader beskrives i noe mer detalj i kapittel O.

DMPs konklusjon om komparator

DMP inkluderer ikke kostnader knyttet til IVIg og rituksimab i sin hovedanalyse ettersom det ikke er modellert noen effekt av slik behandlingen. DMP har ikke endret Argenx sine antagelser når det gjelder kortikosteroider, AchE-hemmer og NSISTs.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for efgartigimod alfa + standardbehandling sammenlignet med placebo + standardbehandling er basert på resultater for den AchR-antistoffpositive populasjonen (modifisert ITT-populasjon) fra ADAPT-studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var ifølge EPAR 13.05.2020 (18). Oppfølgingstiden i ADAPT var inntil 26 uker. Denne studien er avsluttet.

3.6.1.1 Oppsummering av effektendepunkter i ADAPT

Primært endepunkt

Det primære effektendepunktet i ADAPT var prosentandel MG-ADL-respondere i den første behandlingssyklusen i den AChR-Ab-seropositive populasjonen. MG-ADL-skalaen evaluerer påvirkningen av gMG på daglige funksjoner. En totalscore varierer fra 0 til 24, og de høyere poengsummene indikerer mer svekkelse. En MG-ADL-responder var en pasient med en ≥ 2 -poengs reduksjon i MG-ADL-totalscore sammenlignet med behandlingssyklusens baseline, i minst 4 etterfølgende uker, der den første reduksjonen inntraff senest 1 uke etter siste infusjon i syklusen. Det var en signifikant høyere andel pasienter i efgartigimod alfa-gruppen (68 %) som ble definert som MG-ADL-responder sammenlignet med placebogruppen (30 %, OR 4,95; 95 % KI 2,21-11,53, Tabell 9).

Subgruppeanalyser av primærendepunktet var basert på hele den modifisert ITT-populasjon (ikke kun AChR-antistoffpositive pasienter), og er hentet fra EPAR (se figur i Appendiks 3) (18). Ifølge den publiserte artikkelen var disse eksplorative, men predefinerte (25). Subgruppeanalysene antydte at effekten av efgartigimod alfa er sammenlignbar uavhengig av samtidig bruk av NSISTs og kjønn. De antydte imidlertid at effekten av efgartigimod alfa kan være noe større blant pasienter som er 65 år eller eldre, men det tas forbehold om overlappende konfidensintervaller.

Sekundære og utforskende endepunkter

Effekten ble også målt ved bruk av QMG-totalskår, som er et graderingssystem som vurderer muskelsvakhet med en total mulig skår på 0 til 39, der de høyere poengsummene indikerer mer alvorlig

svekkelse. I ADAPT ble QMG-responder definert som en pasient med en ≥ 3 -poengs reduksjon i QMG-totalskår sammenlignet med behandlingssyklusens baseline, i minst 4 etterfølgende uker, der den første reduksjonen inntraff senest 1 uke etter siste infusjon i syklusen. En signifikant høyere andel pasienter i efgartigimod alfa-gruppen (63 %) ble definert som QMG-respondere sammenlignet med placebogruppen (14 %, OR 10,82; 95 % KI 4,18-31,20, Tabell 9).

Pasienter behandlet med efgartigimod alfa hadde også en signifikant høyere prosentandel tid med klinisk relevant bedring i MG-ADL fra baseline frem til dag 126 i studien sammenlignet med placebo-gruppen (48,7 % versus 26,6 %, $p=0,0001$, Tabell 9).

Median tid fra dag 28 (én uke etter siste infusjon i syklus 1) til ingen klinisk relevant bedring (dvs. < 2 -poeng reduksjon i MG-ADL totalscore og MG-ADL totalscore ≥ 5 poeng) var ikke signifikant forskjellig, 35 (interkvartil bredde, IQR: 18-71) dager i efgartigimod alfa-gruppen og 8 (IQR: 1-57) dager i placebogruppen ($p=0,26$, Tabell 9).

Utforskende data antydte at andelen tidlig respondere i syklus 1 (≥ 2 -poengs reduksjon i MG-ADL-totalscore innen to uker) var 57 % i efgartigimod alfa-gruppen og 25 % i placebogruppen ($p=n/a$, Tabell 9).

Tabell 9. Oppsummering av effektendepunkter i ADAPT. Kilde: innsendt dokumentasjon

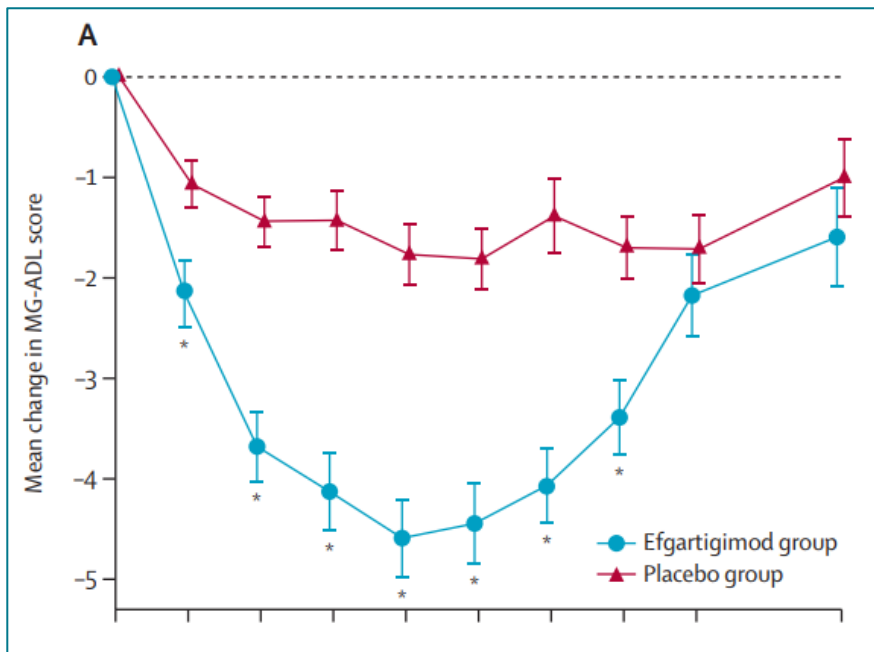
OUTCOME	Efgartigimod alfa	Placebo	OR (95% CI)	p value
MG-ADL responder in cycle 1 (primary endpoint)	44/65 (68 %)	19/64 (30 %)	4.95 (2-21-11.53)	<0.0001
Quantitative Myasthenia Gravis responder in cycle 1	41/65 (63 %)	9/64 (14 %)	10.84 (4.18-31.20)	<0.0001
Percentage of time with ≥ 2 -point improvement in MG-ADL up to day 126	48.7 %	26.6 %	-	0.0001
Median time from day 28 to qualify for retreatment*, days (IQR)	35 (18-71)	8 (1-57)	-	0.26
Early MG-ADL responder (cycle 1)	37/65 (57 %)	16/64 (25 %)	-	Not assessed**

Data are n/N (%), or median (IQR), unless stated otherwise. CI, confidence interval (konfidensintervall). Analyses were done in acetylcholine receptor antibody-positive patients unless otherwise stated.

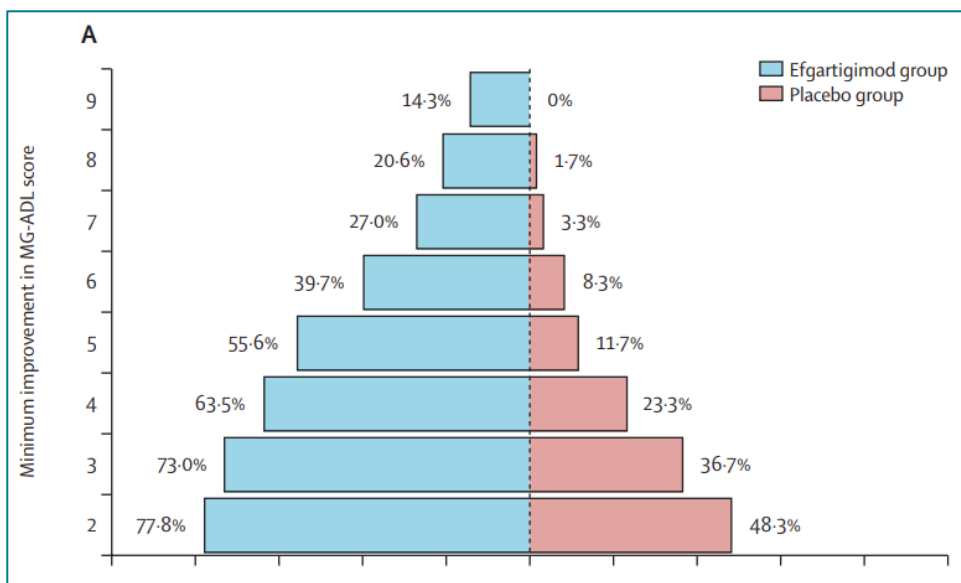
MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. *The patient has <2 -point reduction in the MG-ADL total score and MG-ADL total score of ≥ 5 points with $>50\%$ of the total score attributed to nonocular symptoms. **Secondary endpoints were tested in hierarchical order. The fifth secondary endpoint was not assessed because the fourth secondary endpoint was not significant.

Blant MG-ADL-respondere i efgartigimod alfa-gruppen, startet responsen innen to uker for 84 % av pasientene. Hos pasienter definert som MG-ADL-respondere, var varigheten av den kliniske forbedringen ≥ 6 uker hos 39 (88,6 %) pasienter og ≥ 8 uker hos 25 (56,8 %) pasienter. Maksimal bedring målt med MG-ADL ble oppnådd innen fire uker blant pasienter behandlet med efgartigimod alfa (Figur 5).

Utforskende data antydte også at en høyere andel pasienter i efgartigimod alfa-gruppen oppnådde minimal symptombyrde (MG-ADL totalscore på 0 eller 1) i løpet av syklus 1 sammenlignet med placebogruppen (40 % versus 11 %). Gjennomsnittlig bedring i MG-ADL og andelen med stor reduksjon i MG-ADL i syklus 1 var høyere blant pasienter behandlet med efgartigimod alfa sammenlignet med pasienter i placebogruppen (Figur 5 og Figur 6).



Figur 5. Gjennomsnittlig endring i Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalskår fra baseline hos den AChR-Ab-seropositive populasjonen i ADAPT fra uke 0 - 10. Error bars show standard error. * $p < 0.05$. Kilde: Howard et al. 2021 (25)



Figur 6. Minimum bedring Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalskår én uke etter siste infusjon i syklus 1 (uke 4) hos den AChR-Ab-seropositive populasjonen i ADAPT. Kilde: Howard et al. 2021 (25)

3.6.1.2 DMPs vurdering

Den pivotale studien, ADAPT, er en vel utført randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert multisenter studie med 26-ukers varighet. Resultatene viste at andelen som oppnådde en klinisk relevant reduksjon i MG-ADL totalskår var signifikant høyere pasienter som fikk efgartigimod alfa i tillegg til standardbehandling, sammenlignet med pasienter som kun fikk standardbehandling. Sekundære og utforskende endepunkter var også i favør av efgartigimod alfa. I EPAR trekker EMA frem at effekten av efgartigimod alfa kom tidlig (uke 1 for en del) og betraktes som klinisk relevant (18).

Selv om skåringsverktøy ikke benyttes for å vurdere sykdomsbyrde hos pasienter med MG i norsk klinisk praksis i dag, mener de medisinske fagekspertene som DMP har konsultert at det primære endepunktet i ADAPT er klinisk relevant. Det ble imidlertid påpekt at selv om to poengs bedring i MG-ADL totalskår vil ha betydning for pasientene, er dette avhengig av «hvor» på MG-ADL-skalaen disse to poengene er. Når det gjelder det sekundære endepunktet, QMG-totalskår, mente én av fagekspertene at dette ikke er et klinisk relevant utfallsmål.

Selv om studiepopulasjonen i all hovedsak vurderes som representativ for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis, er det enkelte ulikheter mellom ADAPT-studien og norsk klinisk praksis som bidrar til noe usikkerhet rundt overførbarheten av studieresultatene. Blant annet var det ikke tillatt å endre behandlingsregime for standardbehandlingen underveis i studien. I norsk klinisk praksis har man en dynamisk tilnærming til behandlingsopplegget, som vil avhenge av pasientens symptombilde. Et «statisk» behandlingsregime i studien kan muligens ha medført en fordel for efgartigimod alfa-armen da MG-symptomer kan variere over tid.

Ifølge medisinske fage eksperter som DMP har vært i kontakt med vil efgartigimod alfa ved en eventuell innføring brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær generalisert MG som er AChR-antistoffpositive. DMP bemerker at den godkjente indikasjonen for efgartigimod alfa ikke legger føringer for at pasientene skal være behandlingsrefraktære (1). Effekt og kostnadseffektivitet av efgartigimod alfa hos pasienter med MG-ADL totalskår under 5 er imidlertid ikke undersøkt. Videre er dette heller ikke undersøkt hos de dårligste pasientene (MGFA klasse V). Lengre tid fra administrasjon til effekt og ukjent relativ effekt sammenlignet med IVIg, gjør at det er usikkert om efgartigimod alfa er aktuelt å bruke ved akutte forverringer og høy symptombyrde. Efgartigimod alfa vil imidlertid ha en tydelig plass for pasienter som ikke tolererer IVIg.

En svakhet ved ADAPT-studien er relativt kort varighet (26 uker). Ifølge EMA var det kun ti pasienter som startet på syklus 3 i løpet av studieperioden, og effekten av efgartigimod alfa utover to behandlingssykluser er ikke undersøkt i kontrollerte studier. EMA trekker også frem at interimdata fra den åpne, enarmede forlengelsesstudien, ADAPT+, foreløpig er svake da få pasienter har mottatt behandling over lang tid (18).

Håndtering av manglende data, er ikke beskrevet i den innsendte dokumentasjonen. Ifølge EMA ble det utført en sensitivitetsanalyse av primært endepunkt hvor manglende data ble imputert som ikke-respondere, og disse støttet hovedanalysen. Det var imidlertid lavt frafall i studien; 152 (91,0 % fullførte tildelt behandling og 156 (93,4 %) fullførte studien. De fleste som avsluttet behandling, gjorde det i syklus 1; 5 (6 %) i efgartigimod alfa armen og 10 (12 %) i placebogrupper (18).

Modellering av MG-ADL over tid i helseøkonomiske analysen

I den innsendte helseøkonomiske modellen benyttes ikke primære eller sekundære utfallsmål for effekt direkte fra ADAPT. En 2-poengs bedring er lite hensiktsmessig å modellere på, da det ikke sier noe om helsetilstanden til pasienten. I stedet er det brukt kategorier av MG-ADL skår og behandlingseffekten beregnes via overgangssannsynligheter for å gå fra en kategori til en annen.

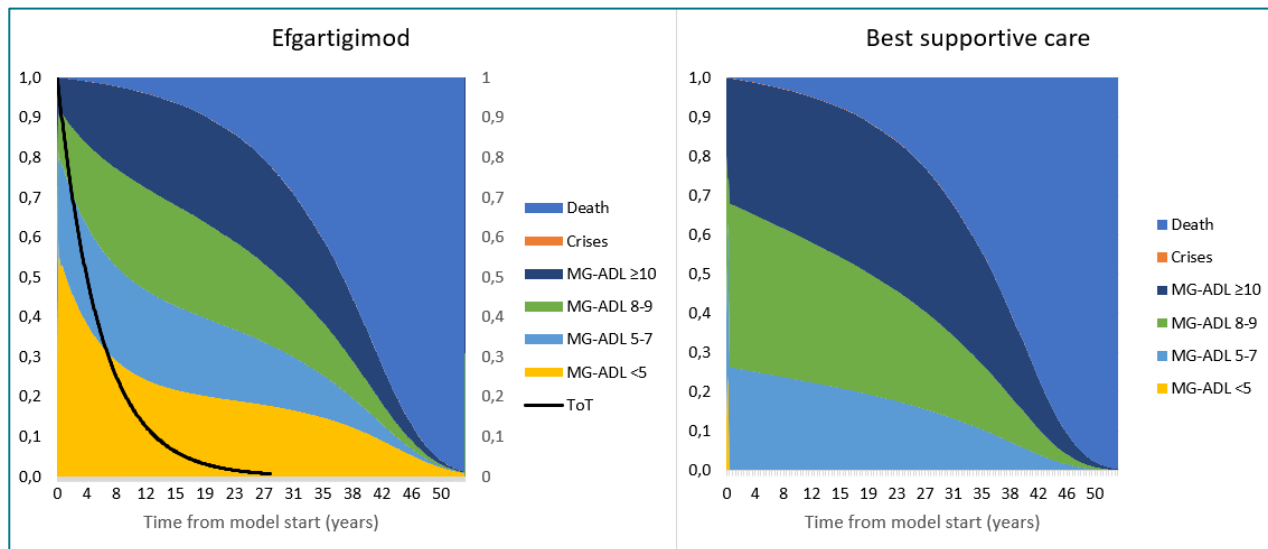
Modelleringen av sykdomsutviklingen over tid gjøres ved bruk av overgangsmatriser. Dette er tabeller som beskriver sannsynligheten for å bevege seg fra en helsetilstand til en annen innenfor en tidsperiode. (modellsyklus ≠ behandlingssyklus). For intervensjonsarmen benytter Argenx overgangssannsynligheter fra ADAPT for den første behandlingssyklusen, mens det fra syklus to og utover benyttes gjennomsnitt

overgangssannsynlighet per syklus fra behandlingssyklus 2-14 (ADAPT+). I perioden mellom infusjonsperioder (f.eks. uke 4-8) benyttes overgangsmatriser fra første behandlingssyklus i placebo-armen av ADAPT for pasienter som ikke oppnår en MG-ADL <5 skår. For pasienter som oppnår en MG-ADL <5 skår, brukes overganger observert fra MG-ADL <5 til en verre tilstand i ADAPT fra syklus 1 til syklus 3. Fra syklus 4 og utover benyttes observasjoner fra behandlingssyklus 4. Pasienter som permanent avslutter behandling med efgartigimod alfa antas i all hovedsak å forbli i det helsestadiet de var i da de avsluttet behandling.

Som nevnt i kapittel 3.2, ba DMP om en oppdatert modell, hvor blant annet effekt etter endt behandling ble forklart eller endret. Argenx svarte at modellen utilsiktet antok at en stor andel pasienter forble i «MG-ADL <5» etter permanent behandlingsavslutning. Argenx inkluderte i en oppdatert innsendelse et alternativt scenario hvor de antok at 15% av pasienter ville permanent forbli i helsetilstanden «MG-ADL <5» etter permanent behandlingsavslutning. Dette mener Argenx er et konservativt estimat, gitt at noen pasienter i ADAPT og ADAPT+ på et tidspunkt hadde hatt denne MG-ADL skåren etter endt behandling. Dette innebærer en permanent behandlingseffekt, uten ekstra kostnader. Den samme antagelsen gjøres ikke i komparatorarmen, til tross for at den samme «permanente behandlingseffekten» kan observeres blant enkelte pasienter i placeboarmen av ADAPT.

For placeboarmen, benytter Argenx i sin grunnanalyse overgangssannsynligheter basert på komparatorarmen fra ADAPT for de første 16 ukene i modellen, som tilsvarer to fulle behandlingssykluser. Deretter returnerer pasientene tilbake til den originale fordelingen i helsetilstander som var ved baseline, for så å bli «låst» der. Det betyr at pasienter i komparatorarmen aldri kan oppnå en MG-ADL <5 skår. Denne tilnærmingen skiller seg vesentlig fra tilnærmingen brukt i intervensjonsarmen, hvor overgangssannsynligheter fra ADAPT benyttes for tidsperioden utover studieperioden. Implementeringen av denne tilnærmingen i modellen fungerer imidlertid ikke som beskrevet i Argenx sin innsending, da helsetilstanden (MG-ADL) blant pasienter i live forverres over tid. Dette skyldes at modellen antar at pasienter med MG-ADL >5 kan få en myasthen krise, men når pasienten går ut av krise-tilstanden plasseres alle pasientene i «MG-ADL ≥10», hvor de «låses». Effekten gir særlig utslag i komparatorarmen, men skjer også for pasienter som avslutter behandling med efgartigimod alfa.

Figur 7 viser den modellerte fordelingen av pasienter i de forskjellige helsetilstandene for pasienter som starter behandling med efgartigimod alfa og komparatoren (BSC) i Argenx sin grunnanalyse. Pasienter som starter med efgartigimod alfa har en betydelig andel pasienter i «MG-ADL <5» over hele modellens tidshorisont, til tross for å ha avsluttet behandlingen permanent (referert til som «ToT» (time-on-treatment) i figuren under), mens pasienter som behandles med BSC «låses» i den helsetilstanden de hadde ved baseline.



Figur 7. Pasientfordeling over tid i Argonx sin grunnanalyse, efgartigimod alfa (venstre panel) og komparator (høyre panel)

3.6.1.2.1 DMPs vurdering

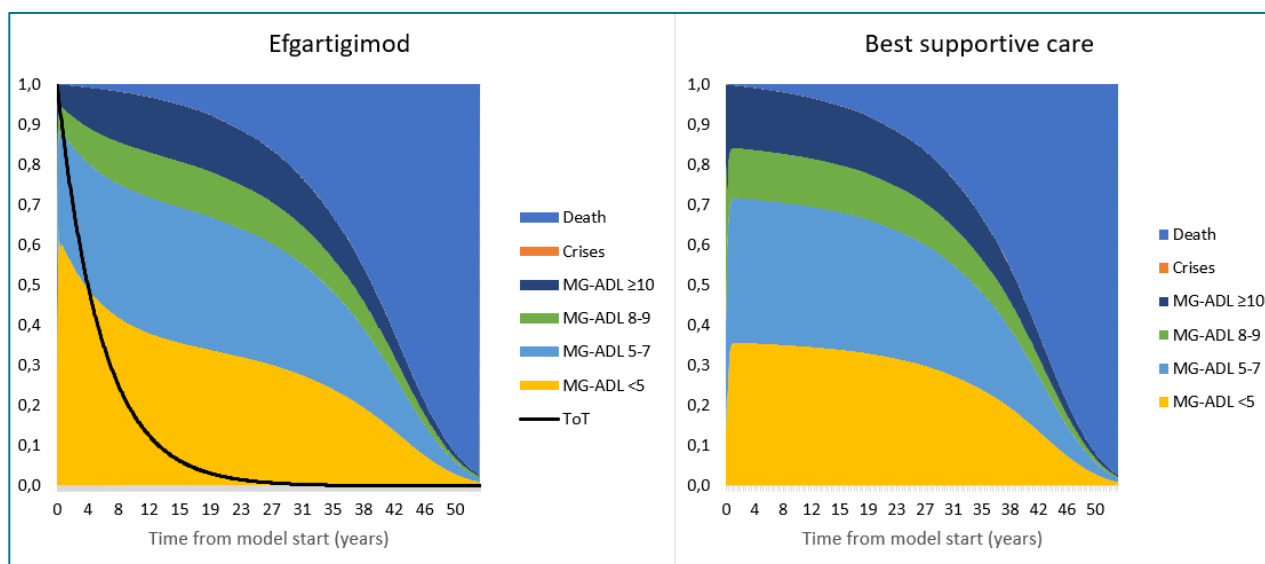
For intervensjonsarmen, benyttes data fra ADAPT (syklus 1) for den første behandlingssyklusen, mens for syklus to og utover benyttes summen overganger fra syklus 2-14 (ADAPT+). Ved å samle data fra oppfølgingsstudien ADAPT+ øker andelen pasienter som flyttes til bedre helsetilstander gitt behandling, sammenlignet med å kun bruke ADAPT. Inkluderingen av ADAPT+ øker mengden tilgjengelig data, men samtidig introduserer det potensielt bias i effektestimaterne, da pasienter som ikke responderer på to etterfølgende behandlingssykluser ble fjernet fra populasjonen brukt for å produsere overgangssannsynlighetene. Dette kan føre til at man får et selvforsterkende effektestimater jo flere sykluser man inkluderer. Tilnærmingen er delvis reflekterende av klinisk praksis, men ved å legge til effekten allerede ved syklus 2, kan det overestimere effekten tidlig i modellhorisonten. DMP legger derfor kun data fra de to første behandlingssykluser i ADAPT til grunn i sin hovedanalyse. Overordnet har ikke valg av matrise (syklus 2 vs. syklus 2-14) for framskrivning av behandlingseffekt stor betydning for analysen.

DMP legger ikke til grunn Argonx sitt hovedscenario eller scenario om at 15 % av pasientene får varig behandlingseffekt etter behandlingsslutt i efgartigimod alfa-armen, både på grunn av manglende klinisk plausibilitet, men mest på grunn av at implementeringen i modellen ikke ser ut til å samsvare med den innsendte beskrivelsen. Både i Argonx sin grunnanalyse og scenarioanalyse, låses en betydelig andel pasienter til MG-ADL<5 etter endt behandling med efgartigimod alfa. I scenarioanalysen hvor Argonx beskriver at 15 % av pasientene får en varig behandlingseffekt, finner DMP at 36,5 % av pasientene som avslutter behandling effektivt låses til MG-ADL<5. DMP gjør derfor betydelige endringer i modellens rammeverk. DMPs endring går i hovedsak ut på å likestille modelleringen av effekt etter endt behandling med efgartigimod alfa, med modelleringen av komparatorarmen.

DMP mener at dersom man benytter overgangssannsynligheter fra intervensjonsarmen for framskrivning av effekt, må man gjøre det tilsvarende for komparatorarmen. Det ble i komparatorarmen også observert pasienter som fikk forbedring i MG-ADL skår, og det må reflekteres i modellen. Det er fire matriser med overgangssannsynligheter for de første 4 syklusene i modellen for komparatorarmen (uke 0-4, uke 4-8, uke 8-12, uke 12-16). I DMPs hovedanalyse benyttes gjennomsnittet av overgangssannsynligheter av de fire matrisene fra placeboarmen i ADAPT for framskrivning av effekt fra uke 16 og utover. DMP mener dette bedre gjenspeiler det naturlige sykdomsforløpet.

Ved permanent avsluttet behandling med efgartigimod alfa, legger DMP til grunn de samme overgangssannsynlighetene som i komparatorarmen. DMP låser ikke pasientene til deres MG-ADL-fordeling ved baseline etter permanent avsluttet behandling, slik Argenx antar, men tillater overganger mellom stadier med samme sannsynlighet som ble observert i komparatorarmen i ADAPT. Dette gjør at en betydelig større andel pasienter befinner seg i bedre helsetilstander enn i Argenx sin grunnanalyse i begge behandlingsarmer, samt at behandlingseffekten av efgartigimod alfa begrenser seg til behandlingsperioden.

Endringene utført her har svært mye å si for resultatet av den helseøkonomiske analysen. Figur 8 viser den modellerte fordelingen av pasienter i de forskjellige helsetilstandene for pasienter som starter behandling med efgartigimod alfa og komparatoren (BSC) i DMPs hovedanalyse.



Figur 8. Pasientfordeling over tid i DMPs hovedanalyse, efgartigimod alfa (venstre panel) og komparator (høyre panel)

Videre har Argenx modellert helsegevinster ved dosereduksjon av kortikosteroider, redusert antall MG-eksaserbasjoner og død grunnet myastene kriser. DMP har gjort mindre endringer i forutsetninger her, men disse beskrives ikke videre, da de regnes som relativt ubetydelige sett opp mot endringene beskrevet over.

DMPs konklusjon om framskrivning av MG-ADL

For å best mulig å simulere den naturlige utviklingen av sykdommen over tid og for å ikke modellere og vektlegge effekter uten dokumentasjon har DMP endret framskrivningen av sykdommens forløp og behandlingseffekten av efgartigimod alfa. DMPs endringer går hovedsakelig ut på å likestille modelleringen av pasienter som aldri fikk behandling med efgartigimod alfa, og pasienter som har fått behandling med efgartigimod alfa, men som deretter permanent avslutter behandlingen. DMP har fjernet den permanente behandlingseffekten av efgartigimod alfa, samt tillater at pasienter med dagens standardbehandling endrer helsetilstand over tid.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede medisinske hendelser basert på data for sikkerhetspopulasjonen i ADAPT presenteres her. For mer utfyllende sikkerhetsdata henvises det til preparatomtale og EPAR (1;18). Sikkerhetspopulasjonen i ADAPT består av alle pasienter som mottok minst en dose eller en delvis dose med studiebehandlingen (n=167).

De vanligste bivirkningene som oppsto i ADAPT-studien er presentert i Tabell 10. Totalt 65 (77,4 %) av pasientene behandlet med efgartigimod alfa og 70 (84,3 %) av pasientene behandlet med placebo rapporterte minst én bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene var infeksjoner (efgartigimod alfa: 46,4 %; placebo: 37,3 %), hvorav luftveisinfeksjoner (efgartigimod alfa: 10,7 %; placebo: 4,8 %) og urinveisinfeksjoner (efgartigimod alfa: 9,5 %; placebo: 4,8 %) var de vanligste. Disse infeksjonene var lette til moderate i alvorlighetsgrad hos pasienter som fikk efgartigimod alfa ($\leq$ grad 2 ifølge CTCAE-kriteriene [Common Terminology Criteria for Adverse Events]). For øvrig var hodepine, nasofaryngitt og kvalme de hyppigste bivirkningene rapportert blant pasienter behandlet med efgartigimod alfa.

Prosedyrerelatert hodepine ble rapportert hos 4,8 % av pasientene som ble behandlet med efgartigimod alfa og 1,2 % av pasientene som ble behandlet med placebo. Prosedyrerelatert hodepine ble rapportert når en hodepine ble vurdert å være temporalt relatert til den intravenøse infusjonen av efgartigimod alfa. Alle var lette eller moderate, bortsett fra én hendelse som ble rapportert som alvorlig (grad 3).

De fleste bivirkningene var av mild eller moderat grad, alvorlige uønskede medisinske hendelser (grad ≥ 3) forekom hos 9 (11 %) pasienter i efgartigimod alfa-gruppen og 8 (10 %) pasienter i placebogruppen. Det var få pasienter som avsluttet behandling på grunn av uønskede hendelser; 3 (3,6 %) pasienter i efgartigimod alfa-gruppen og 2 (2,4 %) pasienter i placebogruppen. Én (1,2 %) pasient i efgartigimod alfa-gruppen og 2 (2,4 %) pasienter i placebo-gruppen måtte avslutte studietildelt behandling på grunn av behov for rescue-behandling.

Tabell 10. De vanligste ($\geq 5\%$ i en av gruppene) uønskede medisinske hendelsene i ADAPT etter organklasse og foretrukket betegnelse. Kilde: innsendt dokumentasjon

TEAE	Efgartigimod (n=84)	Placebo (n=83)
≥ 1 TEAE	65 (77.4)	70 (84.3)
Infections and infestations	39 (46.4)	31 (37.3)
Bronchitis	5 (6.0)	2 (2.4)
Nasopharyngitis	10 (11.9)	15 (18.1)
Upper respiratory tract infection	9 (10.7)	4 (4.8)
Urinary tract infection	8 (9.5)	4 (4.8)
Nervous system disorders	29 (34.5)	32 (38.6)
Dizziness	3 (3.6)	5 (6.0)
Headache	24 (28.6)	23 (27.7)
Gastrointestinal disorders	19 (22.6)	20 (24.1)
Diarrhoea	6 (7.1)	9 (10.8)
Nausea	7 (8.3)	9 (10.8)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	17 (20.2)	18 (21.7)
Injury, poisoning, and procedural complications	10 (11.9)	12 (14.5)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (10.7)	8 (9.6)
General disorders and administration site conditions	8 (9.5)	13 (15.7)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	7 (8.3)	13 (15.7)

Cough	3 (3.6)	5 (6.0)
Oropharyngeal pain	3 (3.6)	7 (8.4)
Eye disorders	7 (8.3)	4 (4.8)
Vascular disorders	7 (8.3)	6 (7.2)
Hypertension	3 (3.6)	6 (7.2)

TEAE, treatment-emergent adverse event

Innsendt helseøkonomisk modell

Uønskede hendelser av grad ≥ 3 inngår i den helseøkonomiske analysen (Tabell 11).

Tabell 11. Uønskede hendelser inkludert i den helseøkonomiske analysen. Kilde: innsendt dokumentasjon

Adverse reaction outcome	Clinical documentation (Number of events)	Used in the model (per-cycle rate)
Treatment-emergent grade ≥ 3 AEs, efgartigimod (safety population)		
Infection	2	0.004
Asthenia (fatigue)	0	0.000
Cardiovascular disorders (incl. thrombosis)	0	0.000
Eyelid disorders	0	0.000
Myalgia	1	0.002
Headache or procedural pain	1	0.002
Gastrointestinal	1	0.002
Other	4	0.009
Treatment-emergent grade ≥ 3 AEs, BSC (safety population)		
Infection	1	0.002
Asthenia (fatigue)	1	0.002
Cardiovascular disorders (incl. thrombosis)	1	0.002
Eyelid disorders	1	0.002
Myalgia	0	0.000
Headache or procedural pain	1	0.002
Gastrointestinal	0	0.000
Other	3	0.007

AE, adverse event, BSC, best supportive care

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til efgartigimod alfa er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. DMP vurderer det som rimelig at bivirkninger grad ≥ 3 er inkludert i den helseøkonomiske modellen med tilhørende kostnader. Bivirkninger og uønskede hendelser er modellert over hele modellhorisonten. Bivirkninger har tilnærmet ingen betydning for resultatet av den helseøkonomiske analysen, og beskrives ikke nærmere.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Argenx.

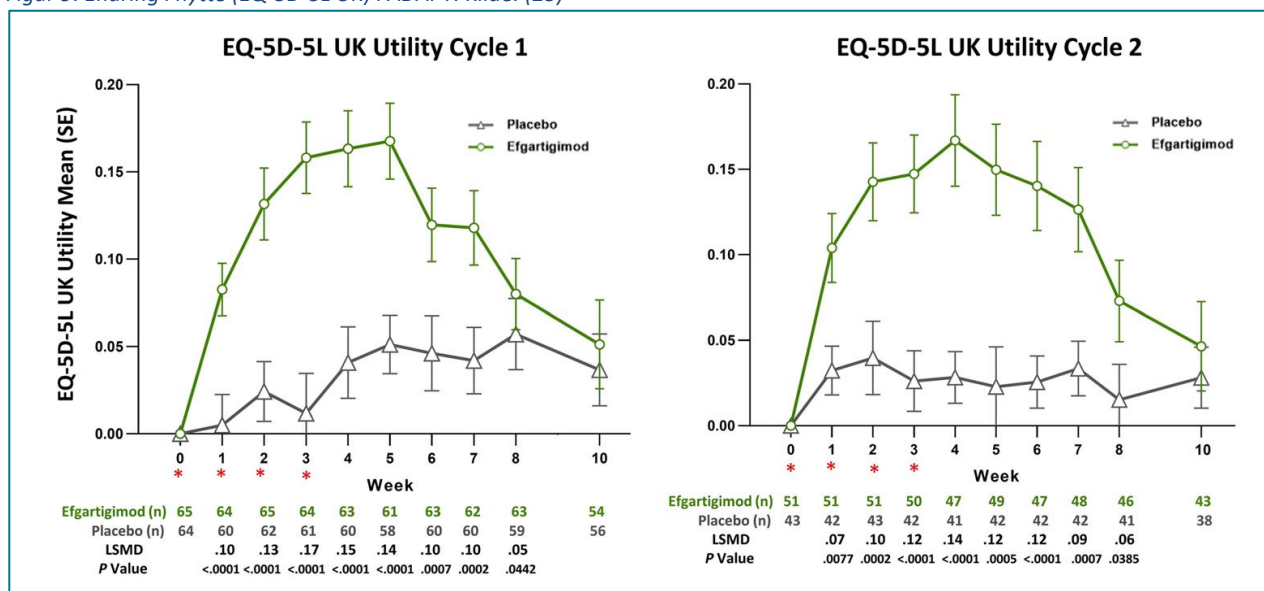
3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Argenx har i sin innlevering fokusert på metode for estimering av verdier som inngår i den helseøkonomiske modellen, og disse presenteres i neste kapittel. DMP presenterer her noe tilleggsinformasjon fra den publiserte studien (25), samt data fra ettersendt informasjon.

Figur 9 viser endring i EQ-5D-5L-verdi fra baseline og frem til uke 10 fra ADAPT-studien, evaluert med verdsett fra Storbritannia. I publikasjonen av Sacca et al. presenteres også analyser på andre livskvalitetsmål (generiske og sykdomsspesifikke) som overordnet viser samme mønster som EQ-5D-5L målingene (26), dvs. bedring i livskvalitet i en begrenset periode etter behandling.

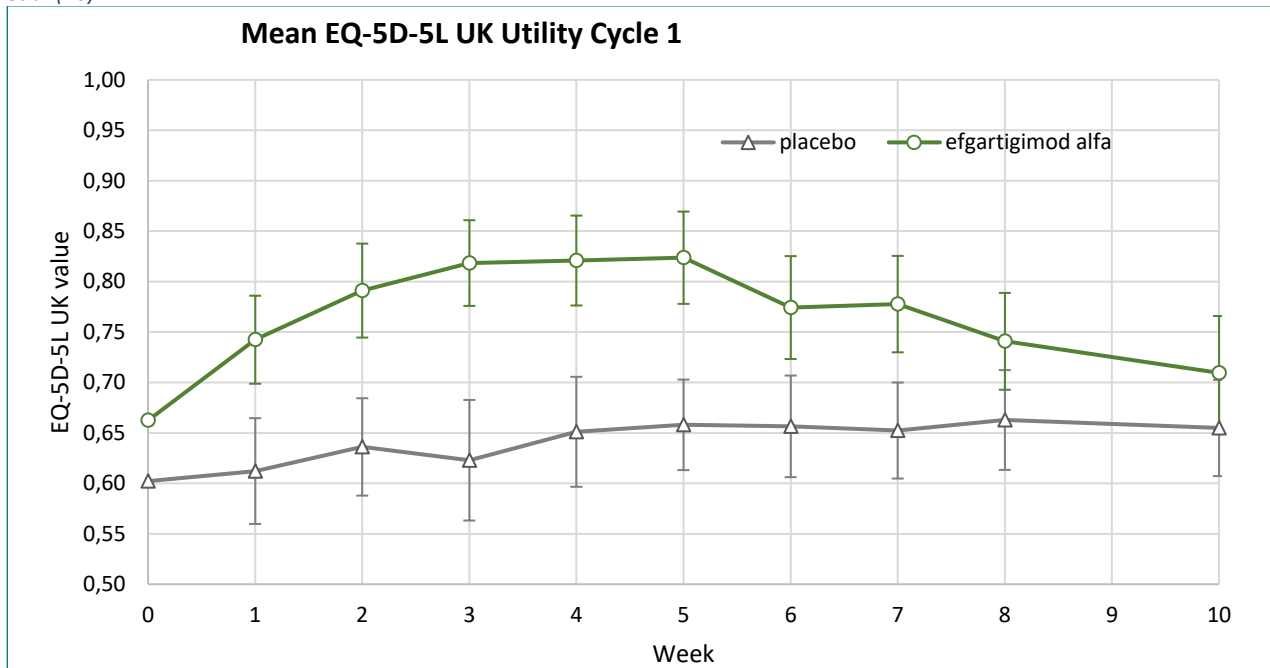
Figur 9. Endring i nytte (EQ-5D-5L UK) i ADAPT. Kilde: (25)



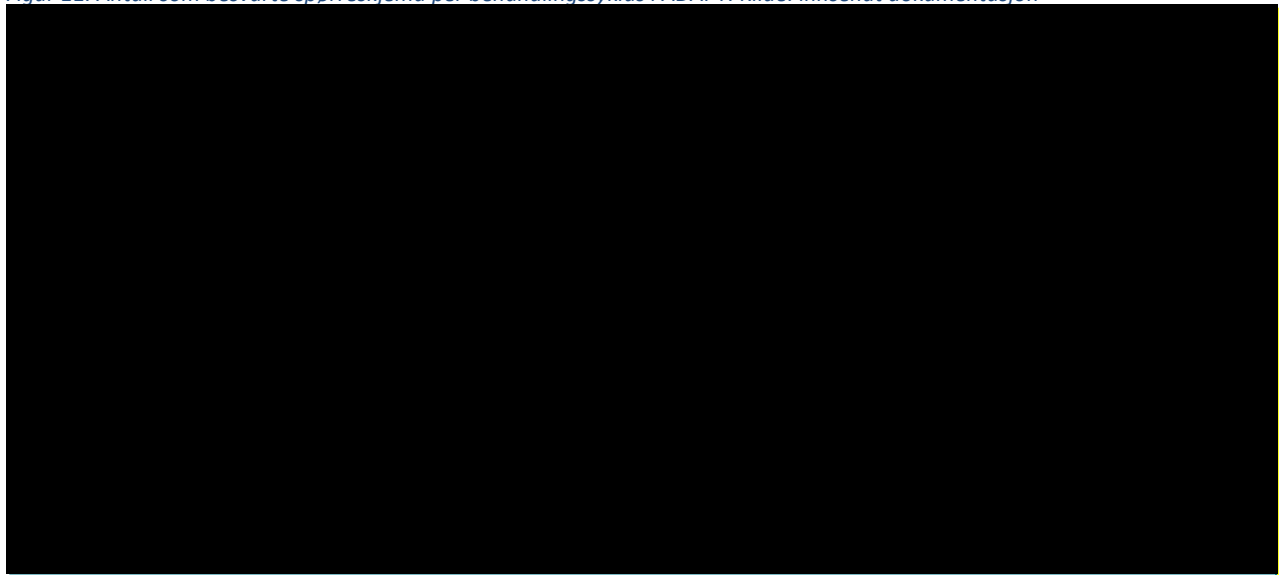
Figur 10 og

Figur 11 viser hhv. de gjennomsnittlige EQ-5D-5L verdiene målt i ADAPT og antall som besvarte spørreskjema. Verdiene er ikke konvertert til EQ-5D-3L verdier, så de er ikke direkte sammenlignbare med det som inngår i den helseøkonomiske modellen. Figur 10 er ikke fra Sacca et al., men er produsert basert på tilgjengelige data (26).

Figur 10. Gjennomsnitt nytteverdi (EQ-5D-5L UK) i ADAPT. Kilde: produsert basert på tilgjengelig informasjon fra appendiks i Sacca et al.(26)



Figur 11. Antall som besvarte spørreskjema per behandlingssyklus i ADAPT. Kilde: innsendt dokumentasjon



Innsendt helseøkonomisk modell

Tabell 12 viser nyttevekter innsendt av Argenx for de modellerte helsestadiene observert i ADAPT. Verdiene er estimert ved bruk av en Mixed-Effects Model for Repeated Measures (MMRM)-modell på den AChR-Ab+ populasjonen av ADAPT. EQ-5D-data ble samlet hver uke under aktiv behandling, og annenhver uke utenfor aktiv behandling. Nyttevekter er konvertert og aldersjustert i henhold til DMPs retningslinjer.

Tabell 12. Nyttevekter fra ADAPT, avhengig av analyse. Kilde: innsendt dokumentasjon

Health state	HSUV by treatment arm (MMRM) from ADAPT		HSUV (MMRM) from ADAPT
	Efgartigimod alfa*	Best Supportive Care*	Independent**
MG-ADL <5			
MG-ADL 5–7			
MG-ADL 8–9			
MG-ADL ≥10			

* verdier brukt i firmaets grunnsenario. Tall i parentes er verdier opplyst om i Argenx sitt svar på forespørsel om mer informasjon om nyttevekter benyttet. ** verdier inkludert i scenarioanalyse etter forespørsel.

DMP ga tilbakemelding til Argenx om at verdiene i firmaets grunnanalyse ble vurdert til å mangle troverdighet, da pasienter i helsetilstanden «MG-ADL 5-7» i efgartigimod alfa-armen har høyere nytteverdi enn pasienter i «MG-ADL <5» i komparatorarmen, og ba om en utdypende forklaring og at Argenx presenterte verdier uten å bruke behandling som en uavhengig variabel i regresjonsligningene.

Argenx gav en forklaring av regresjonsligningene hvor de presenterte verdier som fraviker det som var i den opprinnelige innsendelsen (tall i parentes i Tabell 12). Grunnen for avviket er ikke kommentert, men er også oppdatert i firmaets modell. DMP har ikke etterspurt ytterligere informasjon om dette, da vi mener det ikke har særlig betydning for beslutningen. Argenx oppdaterte analysen sin slik at brukes som nytteverdi i begge armer for pasienter i «MG-ADL <5». Argenx oppdaterte også analysen slik at man kan benytte nyttevekter for helsestadium, uavhengig av behandling.

Argenx legger til et nyttetap for pårørende. Det finnes imidlertid ikke noe data for nytteverdier til pårørende til pasienter med MG, så sykdomsstadier (PDDS) fra multippel sklerose (MS) ble brukt som en proxy for MG. Dette nyttetapet trekkes fra pasientens egen nytte, da pårørende ikke modelleres separat. Dette øker den beregnede alvorligheten av sykdommen (APT), og øker den estimerte nytten av behandlingen.

Tabell 13. Nyttetap for pårørende brukt i Argenx sin grunnanalyse. Kilde: innsendt dokumentasjon

Health state	PDDS Stage (proxy)	Caregiver disutility
MG-ADL <5	0–1	-0,002
MG-ADL 5–7	2–3	-0,045
MG-ADL 8–9	4	-0,142
MG-ADL ≥10	5	-0,160
Crises	6	-0,180

De endelige nyttevektene benyttet i firmaets grunnanalyse er presentert i tabellen under.

Tabell 14. Endelige nyttevekter brukt i Argenx sin grunnanalyse

Health states	Treatment arm	HSUV	Source
MG-ADL < 5	Efgartigimod		ADAPT efga. – caregiver disutility
	Best Supportive Care		ADAPT efga. – caregiver disutility
MG-ADL 5-7	Efgartigimod		ADAPT efga. – caregiver disutility
	Best Supportive Care		ADAPT placebo. – caregiver disutility
MG-ADL 8-9	Efgartigimod		ADAPT efga. – caregiver disutility
	Best Supportive Care		ADAPT placebo. – caregiver disutility
MG-ADL ≥ 10	Efgartigimod		ADAPT efga. – caregiver disutility
	Best Supportive Care		ADAPT placebo. – caregiver disutility
Crises	Both		MRW MG – caregiver disutility
Events		Disutility	
Exacerbation	Both	-0,160	Van Wilder et al. 2019 (27)
Corticosteroid use	High dose	-0.175	Sullivan et al. 2017 (28) and Bexelius et al. 2013 (29)
	Low dose	-0.070	

DMPs vurdering

DMP er skeptiske til de estimerte nyttevektene, spesielt til estimatene hvor behandlingsarm brukes som en uavhengig variabel. Armspesifikke nyttevekter er generelt ikke regnet som nødvendig, da forskjeller i nytte primært skal fanges opp av ulik tid tilbragt i forskjellige helsetilstander. I dette tilfellet består helsetilstandene i modellen av kategorisert MG-ADL-skår. MG-ADL-skår er summen av verdiene for de forskjellige dimensjonene/symptomene i utfyllingsskjemaet, og forskjellige sammensetninger av symptomer kan gi samme totalskår. Dersom efgartigimod alfa påvirker sammensetningen av symptomer, kan pasienter med samme MG-ADL skår hypotetisk sett ha forskjellig livskvalitet. Hvis det er tilfellet kan armspesifikke nyttevekter være relevant, i mangel på mer relevante helsestadier å modellere sykdommen på. Argenx har presentert en analyse på livskvalitet i ADAPT hvor MG-ADL vurderes som en kontinuerlig variabel, og hvor det tilsynelatende fortsatt er en behandlingseffekt. Dette kunne tilsa at behandlingsspesifikke nyttevekter kunne vært relevant, dersom problemet skyldes at helsetilstandene er for brede til å fange opp små endringer. Det er imidlertid ikke demonstrert at effekten skyldes endringer i fordeling av symptomer som utgjør MG-ADL totalskår.

I dette tilfellet kan ikke DMP akseptere armspesifikke nyttevekter, både på grunn av manglende troverdighet av resultatene og da den armspesifikke nytten også tillegges pasienter som ikke nødvendigvis står på behandling. For eksempel vil pasienter som har fått én behandling med efgartigimod alfa, som befinner seg i «MG-ADL <5» over lang tid, men ikke teknisk sett har permanent avsluttet behandling, ha høyere nytte enn en tilsvarende pasient som aldri fikk efgartigimod alfa. Dette er en urealistisk antagelse. DMP legger nyttevekter beregnet fra ADAPT uavhengig av behandlingsarm til grunn i sin hovedanalyse.

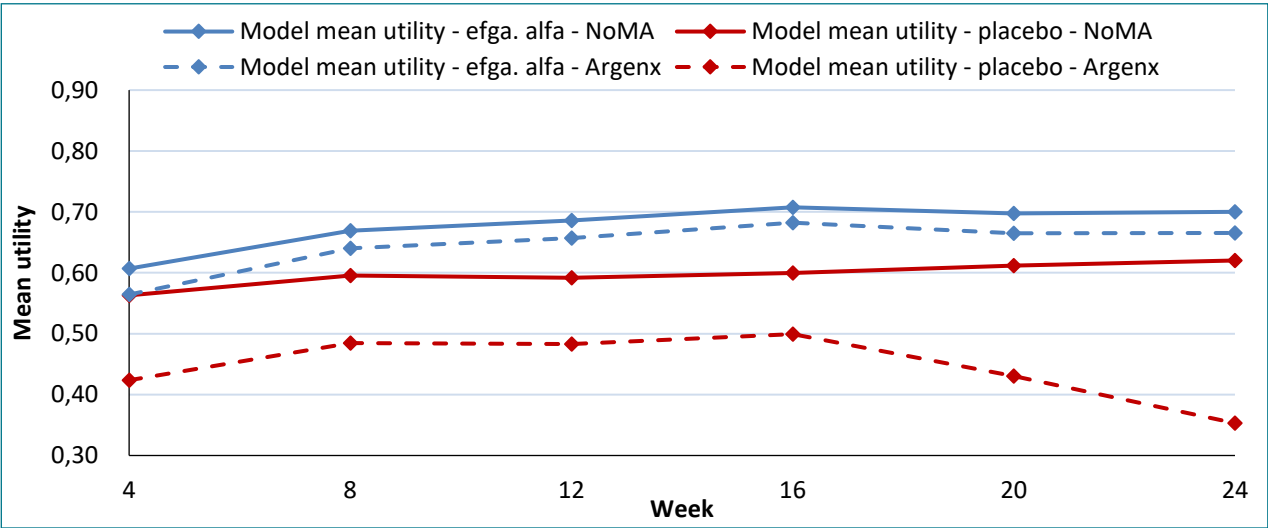
Videre legger ikke DMP pårørendes nyttetap til grunn. Det stilles de samme kravene til dokumentasjon av endringer i de pårørendes livskvalitet som for pasientene, noe som ikke tilfredsstilles her.

DMP har ikke vurdert øvrige verdier og antagelser rundt nyttetap av kortikosteroidbruk, eksaserbasjoner og myastene kriser.

Samlet gjør endringen av nyttevekter, og modelleringen av sykdomsforløpet, at forskjellen i nytte mellom behandlingsarmene i analysen blir mindre enn i Argenx sin grunnanalyse (se Figur 12). DMP legger følgende verdier til grunn i hovedanalysen:

Tabell 15. Endelige nyttevekter benyttet i DMPs hovedanalyse

Health states		Treatment arm	HSUV	Kilde
MG-ADL < 5	Efgartigimod		ADAPT independent of treatment arm No caregiver disutility	
	Best Supportive Care			
MG-ADL 5-7	Efgartigimod			
	Best Supportive Care			
MG-ADL 8-9	Efgartigimod			
	Best Supportive Care			
MG-ADL ≥ 10	Efgartigimod			
	Best Supportive Care			
Crises	Both		MRW MG	
Events		Disutility		
Exacerbation	Both	-0,160	Van Wilder et al. 2019 (27)	
Corticosteroid use	High dose	-0,175	Sullivan et al. 2017 (28) and Bexelius et al. 2013 (29)	
	Low dose	-0,070		



Figur 12. Gjennomsnitt nytteverdi per syklus de første 24 ukene i Argenx og DMPs analyser. *NoMA (Norwegian Medicinal Products Agency / DMP)

DMPs konklusjon om helsenytt/helsetap

DMP godtar ikke Argenx sine antagelser om behandlingsspesifikke nyttevekter. DMP har i sine analyser kun lagt til grunn nytten per helsestadium, målt og evaluert i ADAPT i henhold til DMPs retningslinjer. DMP legger heller ikke til grunn pårørendes nytte tap, da pårørendes nytte verken ble målt i ADAPT eller er målt i andre studier på MG, og dermed ikke møter dokumentasjonskravet for inklusjon av pårørendenytt.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Innsendt dokumentasjon

Etter den første gjennomgangen av dokumentasjonspakken ba DMP om en rekke oppdateringer av modellen, blant annet oppdatering av prisen, da efgartigimod alfa ikke hadde en fastsatt maksimalpris (AUP) på innsendingstidspunktet. Prisen (AUP uten mva.) i modellen ble oppdatert fra NOK 90 351 til NOK 85 134. Prisen Argenx bruker i den oppdaterte modellen er imidlertid basert på AIP (apotekenes maksimale innkjøpspris), ikke AUP uten mva., og er i DMPs analyser oppdatert til NOK 86 866. Som beskrevet i kapittel 3.4.2, er det i modellen inkludert 2 hetteglass efgartigimod alfa per behandling. Samlet sett gjør dette at legemiddelkostnaden per syklus i firmaets modell er NOK 650 424 (AUP uten mva.). Det kommer også en administrasjonskostnad på 13 061,52 per behandlingssyklus (enhetskostnad for infusjon * antall infusjoner per syklus).

I kostnaden for IVIg inngår i den rene legemiddelkostnaden, samt en administrasjonskostnad. Denne administrasjonskostnaden inkluderer selve administrasjonen (3 265 fra DMPs kostnadsdatabase), samt tre liggedøgn på sykehus ($18\,708 * 3 + 3\,265,38 = 59\,389$). I modellens komparatorarm er mellom 33 - 60 % av pasientene som er i live i helsetilstanden «MG-ADL ≥ 10 », hvorav den betydelige kostnaden av IVIg-behandling tillegges. Argenx bruker en dose på 1,25 g/kg, og antar at man trenger 10 pakninger for å behandle en pasient (79 kg). Argenx benytter enhetsprisen for Intratect for IVIg. For rituksimab legger Argenx til en kostnad på NOK 129 (AUP uten mva.) per syklus, samt en administrasjonskostnad på NOK 501 per syklus.

Tabell 16. Legemiddelkostnader av særskilt betydning for intervensjon og komparator i Argenx sin grunnanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling Intervensjon	Kostnad pr. pakning (AUP uten mva.)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling per helsestadium		Kostnad pr. syklus (NOK)
Efgartigimod alfa (Vyvgart)	85 134,06 per pakning Gjennomsnitt 2 pakninger per administrasjon		<5	0 %	0
			5-7	100 %	650 424
			8-9	100 %	650 424
			≥ 10	100 %	650 424
Behandling Standardbehandling	Kostnad pr. pakning (AUP uten mva.)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling per helsestadium		Kostnad pr. syklus (NOK)
IVIg	5 863	100 % 10 pakninger (1,25 g/kg 79 kg)	<5	0 %	0
			5-7	0 %	0
			8-9	0 %	0
			≥ 10	100 %	58 629,60 *
			MG krise	63 %	37 132 x 2 *(+59 389 admin.-kost.)
Rituksimab	10 509	100 % 2000 mg hver 6. måned	<5	7 %	128,91
			5-7	7 %	128,91
			8-9	7 %	128,91
			≥ 10	0 %	0
			MG krise	0 %	0

3.7.2 DMPs vurdering

DMP har tidligere omtalt endring av dosering av efgartigimod alfa (se 3.4.1 og 3.4.2). Argenx benytter enhetsprisen for Intratect for IVIg, men dette legemiddelet er ikke markedsført i Norge. Det finnes flere varianter av IVIg som markedsføres, hvorav enhetsprisen (100 ml) er om lag 8 200 kroner (AUP uten mva.). I henhold til Norsk elektronisk Legemiddelhåndbok (NEL) er anbefalt dose 2 g/kg, som tilsvarer at det kreves 16 pakninger (100ml a 100mg/ml) for en gjennomsnittspasient på 79 kg (2). DMP fjerner kostnaden av IVIg for pasienter i tilstand «MG-ADL ≥10» og kostnader av rituksimab ved MG-ADL <9, da helseeffekten av disse behandlingene ikke er undersøkt i ADAPT og behandlingseffekten av disse behandlingene ikke er inkludert i modellen. DMP redusere antall infusjonsbehandlinger med IVIg ved MG kriser fra to til en runde (dvs. endring fra to behandlinger med 1,25 mg/kg til én behandling med 2 g/kg), samt reduserer samlet liggetid på sykehus.

Legemiddelkostnader av stor betydning beskrives i Tabell 16. Det er i modellen også inkludert en rekke andre kostnader (myasthene kriser, sykdomsmonitorering, uønskede hendelser, mm.). Disse er ikke videre beskrevet eller fullt ut evaluert, da DMP mener de har mindre betydning for resultatet av analysen.

Tabell 17. Legemiddelkostnader av særskilt betydning for intervensjon og komparator i DMPs hovedanalyse. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling Intervensjon	Kostnad pr. pakning (AUP uten mva.)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling per helsestadium		Kostnad pr. syklus (NOK)
Efgartigimod alfa	86 865,76 per pakning Gjennomsnitt  pakninger per administrasjon		<5	0%	0
			5-7	100 %	791 408
			8-9	100 %	791 408
			≥10	100 %	791 408
Behandling Standardbehandling	Kostnad pr. pakning (AUP uten mva.)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm		Kostnad pr. syklus (NOK)
IVIg	8 239	16 pakninger (2 g/kg 79 kg)	<5	0 %	0
			5-7	0 %	0
			8-9	0 %	0
			≥10	0 %	0
			MG krise	63 %	83 422
Rituksimab	-	-	-	-	0

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP har endret blant annet enhetskostnaden og antall enheter for intervensjonen, samt enhetskostnader og ressursbruk i komparatorarmen (IVIg og rituksimab). Øvrige endringer i kostnader er av mindre betydning for analysen.

4 Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 18. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i Argenx sin grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Efgartigimod alfa	Standard standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	18 812 580	14 596 241	4 216 338
Totale QALYs	9,21	5,92	3,29
Totale leveår	18,94	18,53	0,42
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 281 650		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	10 090 344		

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Analysen tar utgangspunkt i Argenx sin analyse, men det er endret på flere forutsetninger. I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Argenx sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres aggregert. Selv ved mindre endringer i forutsetninger, som å fjerne kostnader av IVIg og rituksimab, behandlingsspesifikke nyttevekter og pårørendenytte, flerdobles estimert IKER. DMP hovedanalyse inkluderer fremdeles en liten overlevelsesgevinst, som skyldes en reduksjon i overdødeligheten ved langvarig bruk av kortikosteroider.

Tabell 19. Stegvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Argenx sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Argenx sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring)
IKER i Argenx sin grunnanalyse				1 281 650
Effektdata	ADAPT and ADAPT+	ADAPT	3.6	1 390 714 (+109 064 / +9%)
Kostnader	Efgartigimod alfa Pris = 85 134,06 Gjennomsnitt 2 doser per admin	Efgartigimod alfa Pris = 86 865,76 Gjennomsnitt  doser per admin	3.7	2 033 169 (+642 455 / +46%)

Forutsetning	Argenx sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring)
	Kostnader for IVlg og rituksimab inkludert	Kostnader for IVlg og rituksimab ekskludert		3 551 367 (+1 518 198 / +75%)
	Kostnad MG krise NOK 1 360 502,15	Kostnad MG krise NOK 945 508,93		3 559 225 (+7 858 / +0,2%)
Nytte	Behandlingsspesifikke nyttevekter	Behandlingsuavhengige nyttevekter	3.6.3	4 415 919 (+856 694 / +24%)
	Pårørendenyttestap inkludert	Pårørendenyttestap ekskludert		311 325 287 (+1 1909 368 / +43%)
Populasjon	Alder = 45,8 Kvinner = 77%	Alder = 46,9 Kvinner = 67%	3.3	6 283 016 (-42 271 / -1%)
Overgangs-sannsynligheter komparator	Returnerer til baseline etter uke 16	Komparatorarm i ADAPT for fremtidige overganger	3.3 3.4 3.5 3.6	26 138 690 (+19 855 674 / +316%)
Langtidseffekt av behandling	Permanent behandlingseffekt etter avsluttet behandling	Ingen behandlingseffekt etter avsluttet behandling		
Annet			-	27 541 037 (+1 402 347 / +5%)

«Annet» i tabellen over er en samlepost av mindre endringer av begrenset betydning. Det inkluderer å fjerne dødelighet ved myasthene kriser (basert på innspill fra medisinske fageksperter), samt endret liggetid på sykehus fra 30 til 7 dager (samlet liggetid inkluderer fremdeles 15 liggedøgn på intensivavdeling).

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 20. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

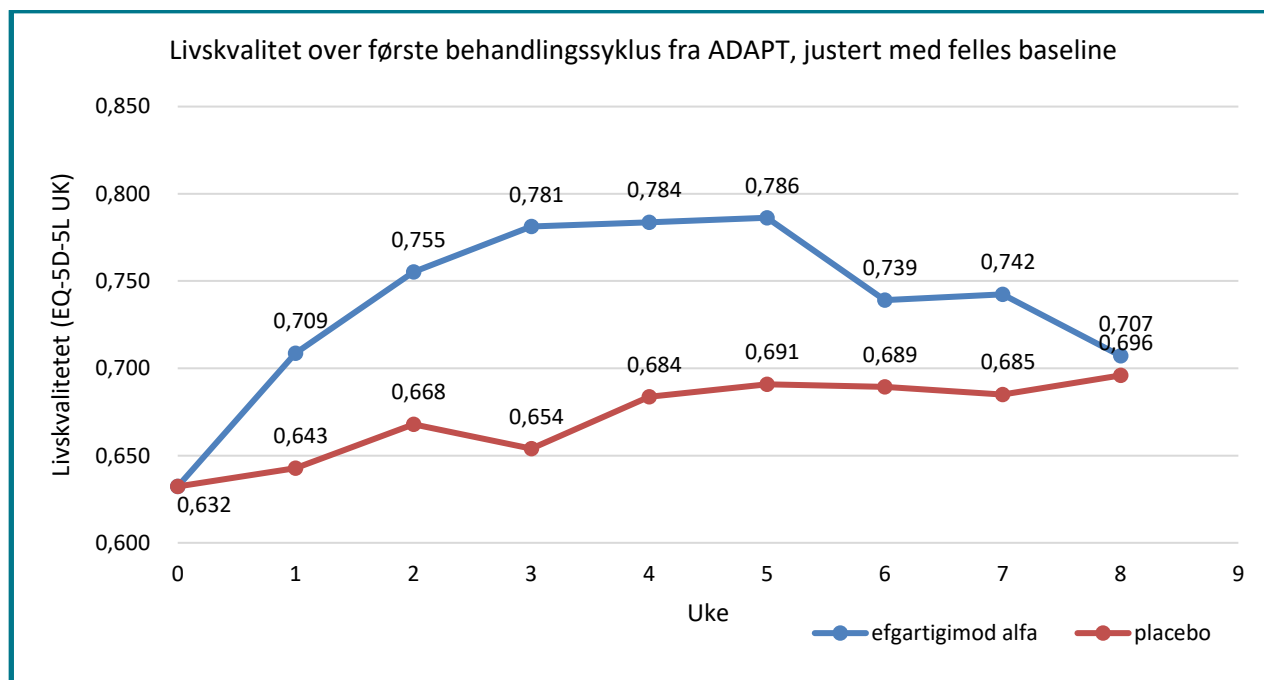
	Efgartigimod alfa	Standard standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	12 003 781	1 832 525	10 171 255
Totale QALYs	11,76	11,39	0,37
Totale leveår	18,90	18,86	0,03
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	27 541 037		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	311 667 466		

4.1.3 Støtteanalyse

DMP har også gjort en forenklet kostnadseffektivitetsanalyse hvor vi har beregnet kostnadseffektiviteten for første sykklus basert på studiedata fra ADAPT. Analysen er altså kun basert på den nytteeffekten (livskvalitet) som er dokumentert i den kliniske studien. Vi har da kun beregnet forskjellen i total nytte over en 8-ukers periode, justert med en felles baseline nytteverdi. Nyten er evaluert med verdisettet for EQ-5D-5L fra Storbritannia. Vi finner at den totale nytten i efgartigimod alfa-armen over en 8-ukers periode tilsvarer 0,115 QALY, mens den i placebo-armen tilsvarer 0,103 QALY, en forskjell på 0,011 QALY eller 4 kvalitetsjusterte levedager (se Figur 13). Nytte ved konvertering til EQ-5D-3L verdier er typisk noe lavere enn samme data verdsatt EQ-5D-5L tariff.

Den totale kostnaden for én behandlingssyklus er 830 437 kroner (██████ hetteglass per administrasjon * 4 administrasjoner per sykklus * 86,656 kroner AUP u/mva). Kostnaden blir noe lavere (om lag 790 000 kroner) dersom man legger til grunn at ikke alle pasienter får 4 infusjoner per behandlingssyklus (om lag ██████ RDI i ADAPT).

En nyttegevinst på 0,0113 QALY, til en verdi av 790 000 kroner, tilsvarer en IKER på om lag 70 millioner kroner per QALY for første behandlingssyklus. Dersom man ikke tillegger efgartigimod alfa noen gevinster utover livskvalitet (dvs. ingen vedvarende behandlingseffekt etter avsluttet behandling, kortisonsparing, overlevelsesgevinst, fortrenging av annen behandling, etc.) kan denne kostnadseffektivitetsratioen være nokså representativ for norske forhold. Ettersom studien har kort oppfølgingstid kan det tilkomme effekter av behandling med efgartigimod alfa som foreløpig ikke er dokumentert, men tatt høyde for i DMPs hovedanalyse basert på ulik grad av ekstern evidens og klinisk plausibilitet. Dette er derfor å betrakte som en støtteanalyse som først og fremst viser at det er svært stor usikkerhet av modellert effekt, men at IKER trolig er svært høy ved maksimal innkjøpspris.



Figur 13. Nytte (EQ-5D-5L UK) over sykklus 1 fra ADAPT, justert med felles baseline. Kilde: Produsert basert på appendiks i Sacca et al. (26)

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med dagens standardbehandling.

Tabell 21. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	47
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	29,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	20,7
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	8,7

Beregning av alvorlighetsgrad tar utgangspunkt i komparatorarmen i DMPs hovedanalyse, og tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9 QALY.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Vyvgart ved generalisert MG (AChR Ab+) i Norge

DMP mener det trolig er et sted mellom 60 og 110 pasienter i Norge som er aktuelle for behandling med efgartigimod alfa. Dette er basert på at det er om lag 5,4 millioner mennesker i Norge, en prevalens på AChR Ab+ MG på mellom 126 og 131 per million innbyggere (6;7), og en andel behandlingsrefraktære pasienter på mellom 10-15%. For nye pasienter antar DMP en insidens mellom 7,2 og 16 per million innbyggere (6;7). En eldre befolkning kan bety at insidensen og prevalensen i dag er noe høyere enn det som er estimert.

Estimert antall pasienter som vil bli behandlet er usikkert, da det ikke er tydelig hvordan Vyvgart vil bli brukt i klinisk praksis og om det vil fortrenge/utsette bruk av annen behandling. DMP velger å oppgi et øvre og et nedre estimat for forventet antall pasienter. Vi antar her at 100 % av mulige pasienter får behandlingen, men påpeker at det er en forenkling.

Tabell 22. Øvre og nedre grense av forventet antall nye pasienter behandlet med Vyvgart om innført

		2024	2025	2026	2027	2028
Nye pasienter som årlig starter behandling med Vyvgart gitt innføring	nedre	68	4	4	4	4
	øvre	106	13	13	13	13

5.2 Estimat av kostnader per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Det inkluderer legemiddelkostnader, sykehusinnleggelser, sykdomsmonitorering, mm. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 23. Legemiddelutgifter per pasient for Vyvgart og standardbehandling. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Vyvgart	3 325 991	2 055 280	1 730 763	1 459 664	1 233 319
Hvorav legemiddelkostnader	3 200 492	1 956 388	1 634 851	1 366 284	1 142 104
Standardbehandling	105 038	99 405	99 210	99 010	98 780
Hvorav legemiddelkostnader	17 862	17 060	16 373	15 709	15 068

En poster presentert ved ISPOR København 2023 (poster kode: EE43) av Bugge et al. estimerte en gjennomsnittskostnad på om lag 60 000 euro per pasient de første fem årene etter diagnose for 153 MG-pasienter behandlet med IVIg i Norge i perioden 2008-2021. Dette kan indikere at DMPs kostnadsestimat på om lag en halv million kroner over fem år for BSC er nærmere virkeligheten, enn Argenx sitt estimat på godt over 3 millioner kroner, med forbehold om at populasjonene potensielt ikke er direkte sammenlignbare.

5.3 Budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet

DMP har forenklet budsjettberegningene og presenterer nedenfor et estimat på budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet. Legemiddelkostnadene av efgartigimod alfa utgjør 99% av budsjettkonsekvensen. Tabell 24 og Tabell 25 viser de samlede budsjettkonsekvensene fra hovedanalysen, basert på øvre og nedre estimat for antall pasienter fra Tabell 22.

Budsjettkonsekvensen er trolig størst det første året etter en eventuell innføring, da prevalente, behandlingsrefraktære pasienter vil få tilbud om behandlingen, mens det vil være et tilsig av nye pasienter i påfølgende år. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Budsjettkonsekvens ved bruk av nedre estimat for antall pasienter

Tabell 24. Forventet budsjettvirkning på helse og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2024	2025	2026	2027	2028
Vyvgart blir innført	226 635 721	152 999 050	138 888 975	127 155 219	117 415 470
Vyvgart blir ikke innført	7 157 340	7 182 526	7 556 316	7 928 971	8 298 804
Budsjettvirkning av anbefaling	219 478 381	145 816 524	131 332 659	119 226 248	109 116 665

Budsjettkonsekvens ved bruk av øvre estimat for antall pasienter

Tabell 25. Forventet budsjettvirkning på helse og omsorgstjenesten samlet (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	2024	2025	2026	2027	2028
Vyvgart blir innført	352 555 098	261 097 591	253 417 439	247 180 821	242 163 880
Vyvgart blir ikke innført	11 133 977	11 902 416	13 174 039	14 442 545	15 705 271
Budsjettvirkning av anbefaling	341 421 121	249 195 176	240 243 400	232 738 277	226 458 610

Direktoratet for medisinske produkter, 06.05.2024

Anette Grøvan
Enhetsleder

Line Evensen
Håvard Haugnes

Referanser

1. Preparatomtale Vyvgart konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 400 mg / Injeksjonsvæske, oppløsning, 100 mg - Summary of Product Characteristic. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/SpcRedirectToEma.aspx?procNumber=EMEA/H/C/5849>
2. Gilhus N. Myasthenia Gravis (MG) på nevrologi.legehandboka.no[oppdatert 13.09.2023; lest 08.12.2023]. Tilgjengelig fra: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdomsgrupper/nevromuskulare-sykdommer/sykdommer-og-symptomer/myasthenia-gravis-mg>
3. Gilhus NE, Kerty E, Loseth S, Mygland A, Tallaksen C. [Myasthenia gravis - optimal treatment and accurate diagnosis]. Tidsskr Nor Laegeforen 2016;136(12-13):1089-94. DOI: 10.4045/tidsskr.15.1259
4. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med 2016;375(26):2570-81. DOI: 10.1056/NEJMra1602678
5. Bird S. Pathogenesis of myasthenia gravis[oppdatert 09.05.2022; lest 10.04.2024]. Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis&topicRef=5157&source=see_link#H717937533
6. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. Neurology 2009;73(2):150-1. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ad53c2
7. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. Acta Neurol Scand Suppl 2014;(198):26-31. DOI: 10.1111/ane.12233
8. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, Boldingh M, Laakso S, Leopoldsdottir MO, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. European Journal of Neurology 2024;31(5):e16229. DOI: <https://doi.org/10.1111/ene.16229>
9. Preparatomtale Mestinon, tablett, 10 mg - Summary of Product Characteristic. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-02947.pdf>
10. Preparatomtale Soliris, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 300 mg. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/SpcRedirectToEma.aspx?procNumber=EMEA/H/C/791>
11. Preparatomtale Ultomiris, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 1100 mg/11ml - Summary of Product Characteristic. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/SpcRedirectToEma.aspx?procNumber=EMEA/H/C/4954>
12. Preparatomtale Zilbrysq, injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 16.6 mg - Summary of Product Characteristic. 2023.
13. Helsedirektoratet. Azatioprin. Vedlegg 1 til § 5-14[oppdatert 06.03.2020; lest 30.01.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/azatioprin>
14. Preparatomtale Imurel, tablett, filmdrasjert, 25 mg - Summary of Product Characteristic. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07259.pdf>
15. Nye metoder. ID2017_020, ID2019_021 Ekulizumab (Soliris), Behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis[lest 19.01.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ekulizumab-soliris/>

16. Nye metoder. ID2022_035. Ravulizumab (Ultomiris) - Indikasjon III. Behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis.[lest 19.01.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ravulizumab-ultomiris-indikasjon-iii/>
17. Nye metoder. ID2023_057. Zilukoplan (Zilbrysq). Behandling av generalisert myasthenia gravis hos voksne.[lest 19.01.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.nyemetoder.no/metoder/zilukoplan-zilbrysq/>
18. European Medicines Agency (EMA). Vyvgart : EPAR - Public Assessment Report, EMA/641081/2022. 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. Argenx. Pipeline[lest 29.02.2024]. Tilgjengelig fra: <https://www.argenx.com/pipeline>
20. ClinicalTrials.gov. Search results: efgartigimod[lest 29.02.2024]. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/search?intr=efgartigimod>
21. Berrih-Aknin S, Palace J, Meisel A, Claeys KG, Muppidi S, Saccà F, et al. Patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: findings from a digital observational survey-based study (MyRealWorld MG). *BMJ Open* 2023;13(5):e068104. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-068104
22. Andersen JB, Owe JF, Engeland A, Gilhus NE. Total drug treatment and comorbidity in myasthenia gravis: a population-based cohort study. *Eur J Neurol* 2014;21(7):948-55. DOI: 10.1111/ene.12439
23. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013;86(2):255-60.
24. Preparatømtale Prednisolon, tablett, 2,5 mg/5 mg/20 mg - Summary of Product Characteristic. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatømtaler/Spc/0000-06527.pdf>
25. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(7):526-36. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9
26. Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol* 2023;270(4):2096-105. DOI: 10.1007/s00415-022-11517-w
27. Van Wilder L, Rammant E, Clays E, Devleeschauwer B, Pauwels N, De Smedt D. A comprehensive catalogue of EQ-5D scores in chronic disease: results of a systematic review. *Qual Life Res* 2019;28(12):3153-61. DOI: 10.1007/s11136-019-02300-y
28. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Qual Life Res* 2017;26(4):1037-58. DOI: 10.1007/s11136-016-1435-y
29. Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, Jönsson L, Vollenhoven R. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus* 2013;22(8):793-801. DOI: 10.1177/0961203313491849

Appendiks 1: MGFA-klassifisering

Class	Characteristics
I	Any ocular muscle weakness; may have weakness of eye closure. All other muscle strength is normal.
II	Mild weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity. IIa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. IIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.
III	Moderate weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity. IIIa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. IIIb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.
IV	Severe weakness affecting muscles other than ocular muscles; may also have ocular muscle weakness of any severity. IVa. Predominantly affecting limb, axial muscles, or both. May also have lesser involvement of oropharyngeal muscles. IVb. Predominantly affecting oropharyngeal, respiratory muscles, or both. May also have lesser or equal involvement of limb, axial muscles, or both.
V	Defined by intubation, with or without mechanical ventilation, except when employed during routine postoperative management. The use of a feeding tube without intubation places the patient in class IVb.

MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America

Appendiks 2: Andre relevante og pågående studier oppgitt av Argenx

Tabell. Andre relevante studier oppgitt av Argenx

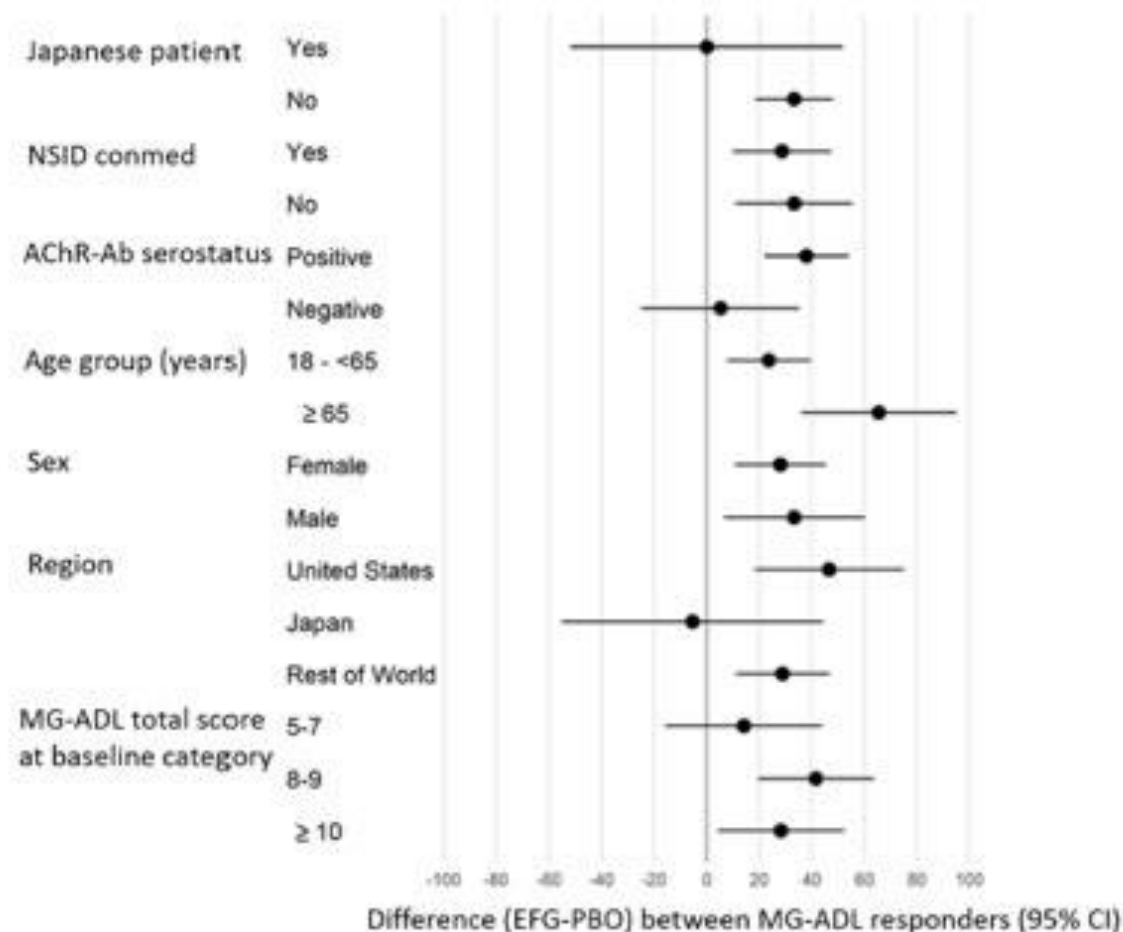
Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Patients (N)	Study type	Intervention and comparator	Outcome
Efgartigimod in gMG ARGX-113-1602 (NCT02965573)	24	Phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre	I: Efgartigimod C: Placebo	Safety & tolerability
ADAPT SC ARGX-113-2001 (NCT04735432)	111	Phase 3, randomized, open-label, parallel-group, multicentre	Efgartigimod SC vs IV	Change (%) from baseline in total IgG levels (SC vs IV)

Tabell. Pågående studier oppgitt av Argenx

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Patients (N)	Study type	Intervention and comparator	Outcome	Status
ADAPT SC+ ARGX-113-2002 (NCT04818671)	201	Phase 3, long-term, single-arm, open-label, multicentre	I: Efgartigimod SC C: N/A	Long-term safety & tolerability	Active, not recruiting
ADAPT NXT ARGX-113-2003 (NCT04980495)	72	Phase 3b, randomized, open-label, parallel-group, multicentre	I: Efgartigimod IV (different dosing regimens) C: N/A	Efficacy, MG-ADL total score change from baseline	Active, not recruiting
Efgartigimod IV in children with MG ARGX-113-2006 (NCT04833894)	12	Phase 2/3, open-label uncontrolled (children 2–<18 years old), single-arm multicentre	I: Efgartigimod IV C: N/A	Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety	Recruiting

Appendiks 3: Subgruppeanalyser for primært endepunkt

Figur. Subgruppeanalyser av primærendepunkt i ADAPT (1)



Referanser Appendiks 3:

1. European Medicines Agency (EMA). Vyvgart : EPAR - Public Assessment Report, EMA/641081/2022. 2022. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Attn: Norwegian Medical Products Agency

April 19, 2024

RE: Norwegian Medical Products Agency Draft Recommendation for efgartigimod alfa for the treatment of myasthenia gravis

argenx B.V. wishes to thank the Norwegian Medical Products Agency (NoMA) for its thorough assessment of VYVGART™ (efgartigimod alfa-fcab) and the constructive dialogue during the evaluation process.

We appreciate that the DMP recognized and highlighted the debilitating and life-altering nature of generalized myasthenia gravis (gMG) in the Draft Recommendation. Similarly, if introduced, we agree with the DMP and the experts consulted by the DMP on the size of the eligible population and Vyvgart's place in therapy in Norwegian clinical practice.

However, we were disappointed to discover that the DMP has made substantial changes to our application. Understanding the limited scope for response permitted in this document, we want to focus on the exclusion of IVIG as a relevant comparator from the analysis, as this: 1) is a critical cost driver in the model we put forth for consideration, and 2) necessarily means that the assessment of Vyvgart was done in relation to a different population than the one we put forward in the application.

- **The DMP's recommendation to exclude IVIG from the CEA in the Draft Recommendation does not align with the intended use for VYVGART and the Expert Opinion received by the DMP.**

Despite the expert opinion around, upon introduction, Vyvgart being used in the most severe patients, for which *"NEL recommends treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg), complement 5 (C5) inhibitors or neonatal Fc receptor (FcRn)-inhibitors..."* as well as the experts agreeing that *"Efgartigimod alfa will, however, have a clear place for patients who do not tolerate IVIg"* IVIG was completely excluded by the DMP as comparator from the cost-effectiveness analysis.

We disagree with this decision as it excludes the most critical population with the greatest urgency for VYVGART. This is a small group of patients with a significant unmet need; these patients will generally have received maximal doses of steroids and at least two additional therapies, which could include any number of nonsteroidal immunosuppressive therapies (NSISTs) or rituximab. As a result, these patients have few remaining options other than the chronic use of IVIG or plasma exchange (PLEX), which is normally reserved as rescue treatment.⁴⁵

argenx B.V. considers the following sources of data as evidence that maintenance IVIG is a relevant component of treatment in Norway for the intended patient population:

1. The acknowledgment by the DMP, the Norwegian clinical experts consulted, and the NEL guidelines that IVIg is routinely used in severe patients. Also of note, the recently published Nordic MG recommendations place FcRn-inhibitors in the same category of severe MG patients who are difficult to treat and do not respond to standard immunosuppressive treatment.
2. As stated by a gMG clinical expert practicing at the national referral centre in Oslo, there are circumstances where gMG patients are dependent on maintenance IVIG, including 1) patients who have B-cell depletion or bone marrow depression as a result of rituximab therapy; 2) patients in whom steroids are contraindicated; and 3) women considering pregnancy or those who are already pregnant (argenx, Data on File).
3. Other health technology assessment (HTA) agencies acknowledge that maintenance IVIG is used when all standard treatments have failed and that some patients have come to rely on maintenance therapy as no other treatments have provided sufficient symptom relief.⁶⁷ In one German HTA review, a clinical

⁴ NEL (Gihus N. Myasthenia Gravis (MG) på nevrologi.legehandboka.no[oppladdert 13.09.2023; lest 08.12.2023];

⁵ Gulhus et al Eur J Neurol. 2024 May;31(5):e16229. doi: 10.1111/ene.16229. Epub 2024 Feb 6

⁶ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Draft reimbursement recommendation: Efgartigimod alfa (VYVGART). 14 Nov 2023.

⁷ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Draft guidance consultation: Efgartigimod for treating generalised myasthenia gravis. 1 Sep 2023.

expert remarked it is not uncommon for patients with gMG to be on IVIG for a long period.⁸ These findings provide adequate justification to include IVIG as one component of standard-of-care treatment in the comparator arm of the CEA for the intended patient population with high unmet need.

- **The uncertainty around the effect of Vyvgart beyond 26 weeks (ADAPT results).** As with most new drugs, initial data usually consists of the registrational phase 3 study. However, in the case of efgartigimod, long-term data were also submitted from the OLE study ADAPT+, where patients were followed for up to 3 years on treatment, and a recent analysis of this dataset has now been published aligning with the long-term data presented in the documents submitted to NoMA.⁹ ADAPT+ supports the efficacy, safety, and tolerability of efgartigimod well beyond 26 weeks of treatment in the same difficult-to-treat patient population for up to 17 treatment cycles. Significant and repeatable improvements in activities of daily living and muscle strength were achieved. For instance, the majority of patients responded with at least 5 points improvement on MG-ADL with each treatment cycle, and 25% of the patients showed 9 points improvement. Combined with the consistent long-term safety profile of efgartigimod and the encouraging results of the individualized treatment approach used in clinical practice, we find it unfortunate that NoMA chose to disregard the submitted supportive post-26 weeks ADAPT+ data in the assessment.
- **The disproportionate and unreasonable budget effects modeled by the NoMA.** Among others, and based on actual sales data from several available analogs commercialized in Europe in the past 10 years, it's unrealistic that all eligible Vyvgart patients would start treatment the same month of reimbursement as well as argenx capturing 100% market share the same year of reimbursement. The company believes the figures are grossly overestimated and do not represent a realistic estimate of the budget effects of the introduction of Vyvgart in Norway in the proposed place in the therapy.

We trust that the information and context presented in this response help provide a basis for appropriate access to VYVGART for the relevant Norwegian gMG patients. We look forward to the collaborative engagements with the Norwegian Authorities to this end.

Carl-Michael Simon
Country Manager, Mid-Sized Markets
E-mail: csimon@argenx.com

⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss. Appendix XII: Benefit assessment of ravulizumab. 20 April 2023.

⁹ <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1284444>