

Medicinrådets anbefaling vedr. efgartigimod alfa til behandling af myastenia gravis

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. januar 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. januar 2024

Dokumentnummer 185591

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Efgartigimod alfa (Vyvgart)

Indikation Behandling, som tillæg til standardbehandlingen, af voksne med generaliseret myastenia gravis, som er seropositive for antistoffer over for acetylcholinreceptoren (AChR Ab+)

Lægemiddelfirma Argenx BV

ATC-kode L04AA58

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 8. marts 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 16. august 2023

Medicinrådet har anmodet ansøger om supplerende information 11. september 2023 og 4. oktober 2023

Supplerende information fra ansøger modtaget 19. september 2023 og 13. oktober 2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 3. november 2023

Rådets anbefaling 24. januar 2024

Sagsbehandlingstid 15 uger og 1 dag (106 dage)

Der har været clock-stop i sagen i perioderne 11.-19. september og 4.-13. oktober 2023. Det skyldes, at ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.



Sagsbehandling

Der har desuden været clock-stop i sagen i perioden 13. november til 21. december 2023. Det skyldes, at ansøger ønskede længere tid til prisforhandling.

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende myastenia gravis



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** efgartigimod alfa som tillæg til standardbehandlingen for patienter med den sjældne autoimmune sygdom generaliseret myastenia gravis, som er seropositive over for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren. Myastenia gravis er en neuromuskulær sygdom, som medfører udpræget udtrætning i flere muskelgrupper, hvilket bl.a. påvirker nakke, arme og ben og kan give patienterne tale-, tygge-, synke- og åndedrætsbesvær. Den nuværende standardbehandling består af acetylcholinesterase-hæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva som monoterapi eller kombinationsterapi.

Tillæg af efgartigimod alfa kan reducere udtrætningen af musklerne og øge patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Efgartigimod alfa gives i serier af fire ugentlige infusioner, hvorefter behandlingen pauseres. Effekten er dog ikke vedvarende, og patienterne skal genbehandles, når symptomerne vender tilbage, typisk efter 4-6 ugers behandlingspause.

Efgartigimod alfa medførte få alvorlige bivirkninger i det kliniske studie. Der kan dog være en øget risiko for alvorlige infektioner, og bivirkninger ved længere tids behandling er ikke undersøgt.

Efgartigimod alfa er meget dyrt, særligt i forhold til at behandlingen forventes at være livslang. Medicinrådet vurderer, at prisen er urimelig høj i forhold til effekten af lægemidlet, og opfordrer derfor lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en markant lavere pris.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet efgartigimod alfa (efgartigimod) som tillæg til standardbehandlingen af patienter med generaliseret myastenia gravis og seropositivitet for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren (AChR Ab+).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Argenx.

Myastenia gravis

Myastenia gravis er en neuromuskulær autoimmun sygdom, hvor cirkulerende autoantistoffer forårsager muskelsvaghed. Symptomerne kan være isoleret til muskulaturen omkring øjnene (okular myastenia gravis, ca. 15 % af patienterne), hvilket ofte medfører dobbeltsyn og hængende øjenlåg. Ca. 85 % af patienterne har generaliseret myastenia gravis, og disse patienter kan have problemer med at tale, tygge og synke, åndedrætsbesvær samt udpræget kraftnedsættelse og udtrætning i nakkemuskulatur, arme og ben, som forværres i løbet af dagen.

Patienter med myastenia gravis er i risiko for at få akutte vejrtrækningsproblemer, der kan kræve intensivbehandling (myasten krise). Myasten krise forekommer oftest hos patienter med dårligt kontrollerede generaliserede symptomer, og dødeligheden er ca. 5 %. Patienter med generaliseret myastenia gravis har en nedsat helbredsrelateret livskvalitet i forhold til den almene befolkning, og livskvaliteten reduceres, når symptomerne intensiveres. Desuden har patienter med myastenia gravis generelt lavere tilknytning til arbejdsmarkedet og øget langtidssygefravær baseret på en dansk undersøgelse.

Incidensen og prævalensen for myastenia gravis i Danmark er hhv. ca. 9,2 pr. mio. og 180 pr. mio., og ca. 900 patienter kan være kandidater til behandling med efgartigimod ifølge indikationsteksten. Medicinrådet vurderer dog, at efgartigimod kun er relevant til de patienter (ca. 10 %), der ikke opnår tilstrækkelig symptomkontrol med den nuværende behandling.

Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa er et humant IgG1 Fc-fragment, der binder til den neonatale Fc-receptor, hvilket medfører, at de sygdomsfremkaldende autoantistoffer fjernes.

Efgartigimod gives som en intravenøs infusion (10 mg/kg indtil maksimalt 1.200 mg pr. infusion) i behandlingscykler bestående af én ugentlig infusion i fire uger i træk. Nye behandlingscykler igangsættes, når patienten har behov, baseret på en klinisk vurdering.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med generaliseret myastenia gravis behandles i dansk klinisk praksis med acetylcholinesterasehæmmer (pyridostigmin) som førstevalg. Hvis patientens symptomer ikke forbedres tilstrækkeligt, tillægges kortikosteroid ofte i kombination med



non-steroid immunsuppressiva, hvorefter steroid forsøges udtrappet over måneder. Ved fortsatte symptomer skiftes til et andet non-steroid immunsuppressiva, herunder rituximab. Immunmodulerende behandling (intravenøs immunglobulin eller plasmaudskiftning) anvendes næsten kun ved truende eller opstået myasten krise.

Effekt og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af efgartigimod er undersøgt i et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret klinisk studie af 26 ugers varighed (ADAPT), hvor patienterne modtog enten efgartigimod eller placebo i tillæg til deres nuværende behandling. Patienternes behandling ved studiestart kunne bestå af acetylcholinesterasehæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva. Patienterne blev behandlet i cykler bestående af 4 infusioner med efgartigimod eller placebo med én uges mellemrum, hvorefter studiebehandlingen blev pauseret, indtil patientens symptomer igen var tæt på baselineniveauet (minimum 4 uger uden behandling). ADAPT blev efterfulgt af et igangværende ukontrolleret opfølgingsstudie (ADAPT+), hvor alle patienter, der gennemgik ADAPT, blev tilbudt at fortsætte med eller overgå til efgartigimod for yderligere 3 års behandling. Den mediane opfølgningstid i ADAPT+ er 588 (40-924) dage ved det seneste data cut-off.

Det primære og alle sekundære effektrelaterede endepunkter i ADAPT omhandlede forandringer i symptomscorer bestemt ud fra to forskellige måleinstrumenter (*Myasthenia gravis activities of daily life*/MG-ADL og *quantitative myasthenia gravis scale*/QMG) i løbet af den første behandlingscyklus. Medicinrådet har lagt vægt på symptomlindring samt varigheden af denne. Derudover har Medicinrådet lagt vægt på andelen af patienter, der kunne blive stort set symptomfri (MG-ADL på 0-1), og på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet bestemt ved det sygdomsspecifikke værktøj *Myasthenia Gravis 15-item Quality of Life scale-revised*/MG-QoL15r.

Ved første behandlingscyklus opnåede patienterne behandlet med efgartigimod (65 patienter) en statistisk signifikant og klinisk relevant symptomreduktion i forhold til patienterne behandlet med placebo (64 patienter), uanset måleværktøj. Forskellene i forhold til placebo var hhv. -2,84 point, -5,23 point og -6,04 point ved MG-ADL, QMG og *Myasthenia Gravis Composite* (MGC). Varigheden af symptomlindringen målt efter de fire uger med infusioner var median 35 dage (95 % konfidensinterval: 29; 43 dage) for efgartigimod og 8 dage (95 % konfidensinterval: 1; 30 dage) for placebo, hvilket ikke udgjorde en statistisk signifikant forskel. I den første behandlingscyklus opnåede 40 % af patienterne behandlet med efgartigimod en MG-ADL score på 0-1 over for 11 % af patienterne behandlet med placebo (statistisk signifikant forskel på 29 %-point). Desuden opnåede patienterne behandlet med efgartigimod en statistisk signifikant forbedring af deres helbredsrelaterede livskvalitet målt ved MG-QoL15r på -5,48 point i forhold til placebo.

Data fra opfølgingsstudiet ADAPT+ indikerede, at gentagne behandlinger kan medføre sammenlignelig symptomreduktion i forhold til de første behandlinger.

Medicinrådet vurderer, at tillæg af efgartigimod til standardbehandlingen medfører, at patienterne generelt set opnår en forbedring af deres myasthenia gravis-symptomer, og at flere patienter opnår at blive stort set symptomfri (MG-ADL på 0-1), hvilket også



afspejles i en forskel i helbredsrelateret livskvalitet. Alle data tyder på, at effekten er midlertidig, og at patienterne skal have hyppig genbehandling med efgartigimod for at kunne opretholde forbedringen.

Medicinrådet kan ikke lave en samlet sikkerhedsvurdering på baggrund af de tilgængelige data. De placebokontrollerede data tyder på, at efgartigimod er veltolereret til kortere tids behandling. Efgartigimod er som udgangspunkt en livslang behandling for patienter, der responderer, og derfor kan der opstå betydelige komplikationer ved brug i klinisk praksis, som ikke er identificeret i studiet. Ligesom EMA hæfter Medicinrådet sig særligt ved risikoen for alvorlige infektioner ved langvarig IgG deplektion og en mulig øget forekomst af neoplasmer i patienter behandlet med efgartigimod i ADAPT og ADAPT+. Medicinrådet kan ikke drage nogen konklusioner angående risikoen for neoplasmer ved behandling med efgartigimod, men vurderer i henhold til EMAs vurdering, at der bør være en særlig opmærksomhed og opfølgning på dette.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af efgartigimod som tillæg til standardbehandlingen (pyridostigmin, non-steroid immunsuppressiva samt kortikosteroid) hos patienter med generaliseret myastenia gravis og antistoffer over for acetylcholinreceptoren.

Modellen har seks helbredsstadier, hvor patienterne kan have forskelligt symptomniveau målt vha. MG-ADL (< 5, 5-7, 8-9 og ≥ 10), er i myasten krise eller er døde. Patientens skifte mellem helbredsstadierne er baseret på de observerede skift i MG-ADL-score i ADAPT og ADAPT+ for behandling med efgartigimod og på de observerede skift i ADAPT for placeboarmen for patienter i standardbehandling. Hvert helbredsstadium er associeret med en nytteværdi, som er baseret på EQ-5D-5L-data fra ADAPT og opdelt på behandlingsarmene. Det vil sige, at nytteværdien for et helbredsstadium afhænger af, om patienten får efgartigimod eller standardbehandlingen, og den antages at være højere, hvis patienten får efgartigimod.

Medicinrådet har foretaget ændringer i ansøgers analyse, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. En væsentlig ændring er, at Medicinrådet ekskluderer immunglobuliner som vedligeholdelsesbehandling i egen analyse, da det kun er meget få patienter, der får det i dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem efgartigimod og standardbehandlingen er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,1 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for efgartigimod, mens QALY-gevinsten drives af, at patienterne i efgartigimod-armen i gennemsnit befinder sig længere tid i helbredsstadier med lavere MG-ADL-score sammenlignet med standardbehandlingen. Derved opnår patienterne en bedre helbredsrelateret livskvalitet i efgartigimod-armen.



Analysen er behæftet med usikkerheder, men usikkerhederne har generelt mindre betydning for analysens resultat, da omkostningen til efgartigimod er den primære parameter, der påvirker omkostningseffektiviteten.

Table A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Efgartigimod	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,0	19,9	0,1
Totale QALY	13,6	12,5	1,1

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 214.370.561 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 16.505.876 DKK Beregnet med SAIP: ■ DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at ca. 900 patienter i Danmark opfylder EMAs indikation for behandling med efgartigimod, og at der vil komme ca. 50 nye patienter om året. Medicinrådet anslår, at ca. 10 % af patienterne vil modtage efgartigimod, hvis Medicinrådet anbefaler behandlingen. Det er patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på nuværende standardbehandling i dag, og som er meget påvirket af symptomer. Medicinrådet estimerer, at en anbefaling af efgartigimod vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Myastenia gravis	13
1.3	Efgartigimod alfa	15
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier.....	18
2.2.1	ADAPT	20
2.2.2	ADAPT+	23
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	24
2.3.1	Population.....	26
2.3.2	Intervention	29
2.3.3	Komparator	30
2.3.4	Effektmål	31
2.4	Sammenligning af effekt	31
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	31
2.4.2	Oversigt over effektestimater	31
2.4.3	Symptomlindring bestemt ved MG-ADL, QMG og MGC.....	32
2.4.4	Varighed af symptomlindring ved første behandlingscyklus.....	36
2.4.5	Andel patienter, der opnår minimal symptomscore ved første behandlingscyklus	37
2.4.6	Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved ændring i gennemsnitsscore ved MG-QOL15r i forhold til baseline efter uge 4 i første behandlingscyklus.....	38
2.5	Sammenligning af sikkerhed	39
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	43
3.1	Analyseperspektiv.....	43
3.2	Model.....	43
3.2.1	Ansøgers antagelser vedr. behandling i helbredsstadierne.....	44
3.2.2	Transitionssandsynligheder	46
3.2.3	Akut forværring af symptomer (eksacerbation)	49
3.2.4	Behandlingsvarighed.....	49
3.2.5	Overlevelse	51
3.2.6	Modeloutput.....	51
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	53
3.3.1	Estimerede nytteværdier for helbredsstadier defineret ud fra MG-ADL- score.....	53



3.3.2	Fald i nytteværdi forbundet med myasten krise, steroidforbrug og eksacerbationer	55
3.4	Omkostninger	55
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	56
3.4.1	Administrationsomkostninger	57
3.4.2	Omkostninger til myasten krise, eksacerbationer og komplikationer relateret til steroidbehandling	58
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	58
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	58
3.4.5	Patientomkostninger	59
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	59
3.6	Resultater	60
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	60
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	61
4.	Budgetkonsekvenser	65
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	65
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	66
5.	Diskussion	66
6.	Referencer	69
7.	Sammensætning af fagudvalg	74
8.	Versionslog	75
9.	Bilag	76
9.1	Bilag 1: Måleinstrumenter anvendt i kliniske studier til at kvantificere symptomer ved myastenia gravis	76
9.2	Bilag 2: Medicinrådets anvendte transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model	81
9.2.1	Transitionssandsynligheder for efgartigimod	81
9.2.1.1	Efgartigimod – MG-ADL ≥ 5	81
9.2.1.2	Efgartigimod – MG-ADL < 5	82
9.2.2	Transitionssandsynligheder for SoC	82
9.3	Bilag 3: Antal besvarelser af EQ-5D-5L-spørgeskemaet i ADAPT	84



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 74.



Begreber og forkortelser

AChE-hæmmer:	Acetylcholinesterasehæmmer
AChR Ab+:	Autoantistoffer rettet imod acetylcholinreceptoren
AIP:	Apotekernes indkøbspris
CEAC:	<i>Cost-effectiveness acceptability curve</i>
DRG:	Diagnoserelaterede grupper
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
FcRn:	Den neonatale Fc-receptor
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IgG:	Immunglobulin G
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
IVIG:	Intravenøs immunglobulin
KM:	Kaplan-Meier
MGC:	<i>Myasthenia Gravis Composite</i>
MG-ADL:	<i>Myasthenia Gravis Activity of Daily Living</i>
MGFA:	<i>Myasthenia Gravis Foundation of America</i>
MG-QOL15r:	<i>Myasthenia Gravis 15-item Quality of Life scale-revised</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
QMG:	<i>Quantitative Myasthenia Gravis Scale</i>



- RCT:** Randomiseret kontrolleret studie (*Randomised Controlled Trial*)
- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- SoC:** *Standard of Care*
- TOT:** *Time-on-treatment*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet efgartigimod alfa (efgartigimod) som tillæg til standardbehandlingen af patienter med generaliseret myastenia gravis og seropositivitet for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren (AChR Ab+).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Argenx BV.

Argenx BV fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 10. august 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Argenx. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende myastenia gravis og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Myastenia gravis

Myastenia gravis er en neuromuskulær autoimmun sygdom, hvor cirkulerende autoantistoffer hæmmer neuromuskulær transmission, hvilket forårsager muskelsvaghed i varierende grad. Myastenia gravis-symptomerne kan være isoleret til muskulaturen omkring øjnene (okular myastenia gravis, ca. 15 % af patienterne), hvilket ofte medfører dobbeltsyn og hængende øjenlåg [1]. Ca. 85 % af patienterne har generaliseret myastenia gravis, hvilket kan medføre et bredt spektrum af symptomer inkl. problemer med at tale, tygge og synke, åndedrætsbesvær samt udpræget kraftnedsættelse og udtrætning i nakkemusculatur, arme og ben, som forværres i løbet af dagen. Symptomerne kan fluktuere i både type og intensitet [2]. Symptomerne forværres typisk i løbet af de første 1-3 år, hvorefter de fleste patienter opnår en bedring med de nuværende tilgængelige behandlinger [3,4]. En canadisk undersøgelse viste, at ca. 1/3 af patienterne ikke opnåede et acceptabelt symptomniveau baseret på patientens egen vurdering [5], og et lignende resultat er vist i en undersøgelse af 100 patienter tilknyttet Neuromuskulær Forskningsgruppe (Copenhagen Neuromuscular Center) på Rigshospitalet [6].

Patienter med myastenia gravis er i risiko for at opleve akutte forværringer, der kan medføre myasten krise, som defineres som akut opstået respiratorisk insufficiens med behov for mekanisk ventilation [7]. Dødeligheden ved myasten krise har tidligere været 25-30 %, men mere effektiv behandling af den respiratoriske insufficiens i de senere år har medført markant fald i dødeligheden til ca. 5 % [7]. Myasten krise forekommer oftest hos patienter med dårligt kontrollerede generaliserede symptomer (ofte i månederne efter diagnosen), men det kan også udløses senere i forløbet, fx ved infektioner.

Patienter med generaliseret myastenia gravis har en svagt forhøjet dødelighed i forhold til den almindelige befolkning i Danmark. Den øgede dødelighed forekommer



hovedsageligt inden for de første år efter diagnosen, sandsynligvis pga. en øget risiko for myasten kriser i dette tidsrum [8]. Patienter med generaliseret myastenia gravis har en selvrapporteret livskvalitet ved EQ-5D-5L, der reduceres med symptomernes intensitet og er væsentlig lavere end den almene befolknings livskvalitet (se Tabel 1) [9]. Desuden oplever patienterne ofte uforudsigelige fluktuationer i deres symptomer, som gør det vanskeligt at planlægge og udføre almindelige hverdagsaktiviteter [10]. Et dansk registerstudie viser, at patienter med myastenia gravis har lavere tilknytning til arbejdsmarkedet og mere langtidssygefravær [11].

Tabel 1. Oversigt over klassificering af myastenia gravis- alvorlighed (*Myasthenia gravis* Foundation of America, MGFA) samt tilknyttede nytteværdier

MGFA-klasse	Beskrivelse af MGFA-klasse	Samlet nytteværdi (EQ-5D-5L), gennemsnit (standardafvigelse) [9]	Den almene befolkning [12]
I	Kun okulære symptomer	0,817 (0,171)	0,85
II	Mild påvirkning af anden muskulatur end okulære muskler	0,766 (0,146)	
III	Moderat påvirkning af anden muskulatur end okulære muskler	0,648 (0,202)	
IV	Svær påvirkning af anden muskulatur end okulære muskler	0,530 (0,272)	
V	Intubation/myasten krise	0,360 (0,508)	

Studiet er udført i Nordamerika og Europa, og nytteværdier er baseret på de engelske præferencevægte.

Incidensen og prævalensen af myastenia gravis i Danmark er hhv. ca. 9,2 pr. mio. og 180 pr. mio. [13]. Forekomsten er næsten ens mellem mænd og kvinder, men kvinder er typisk yngre, når sygdommen diagnosticeres (20-40 år for kvinder og 60-80 år for mænd). De fleste patienter med myastenia gravis (ca. 85 %) har autoantistoffer (immunglobulin G/IgG) rettet mod acetylcholinreceptoren (AChR Ab+), en mindre del har autoantistoffer mod *Muscle-specific kinase* (1-10 %) eller LRP-4 (1-3 %), og de resterende har ikke detekterbare autoantistoffer mod neuromuskulære proteiner [14].

Efgartigimod er kun indiceret til patienter med generaliseret myastenia gravis med bekræftet AChR Ab+. Derved forventer Medicinrådet, at den danske population af patienter, som potentielt kan behandles med efgartigimod, er ca. 900 patienter, og at ca. 50 nye patienter diagnosticeres årligt. De fleste patienter har dog velkontrollerede symptomer med den nuværende danske standardbehandling, og Medicinrådet vurderer derfor, at behandling med efgartigimod kun vil være relevant for ca. 10 % af patienterne.



1.3 Efgartigimod alfa

Efgartigimod er indiceret som tillæg til standardbehandlingen af patienter med generaliseret myastenia gravis og seropositivitet for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren (AChR Ab+).

Efgartigimod er et humant IgG1 Fc-fragment med øget affinitet over for den neonatale Fc-receptor (FcRn). FcRn faciliterer recykling af endogent IgG (1-4), så IgG sorteres til det ekstracellulære kompartment i stedet for nedbrydning i lysosomerne. Derved bevirker binding til FcRn en øget plasmakoncentration og plasmahalveringstid for endogent IgG i forhold til andre former for immunglobuliner. Efgartigimod konkurrerer med endogent IgG om bindingen til FcRn, og derved bliver endogent IgG i højere grad nedbrudt i lysosomerne. Dette medfører en reduktion af plasmakoncentrationen af endogent IgG, herunder sygdomsfremkaldende autoantistoffer over for acetylcholinreceptoren (AChR Ab) [15]. Derved kan patienterne opnå en forbedring af acetylcholinmedieret transmission, hvorved de muskulære symptomer reduceres.

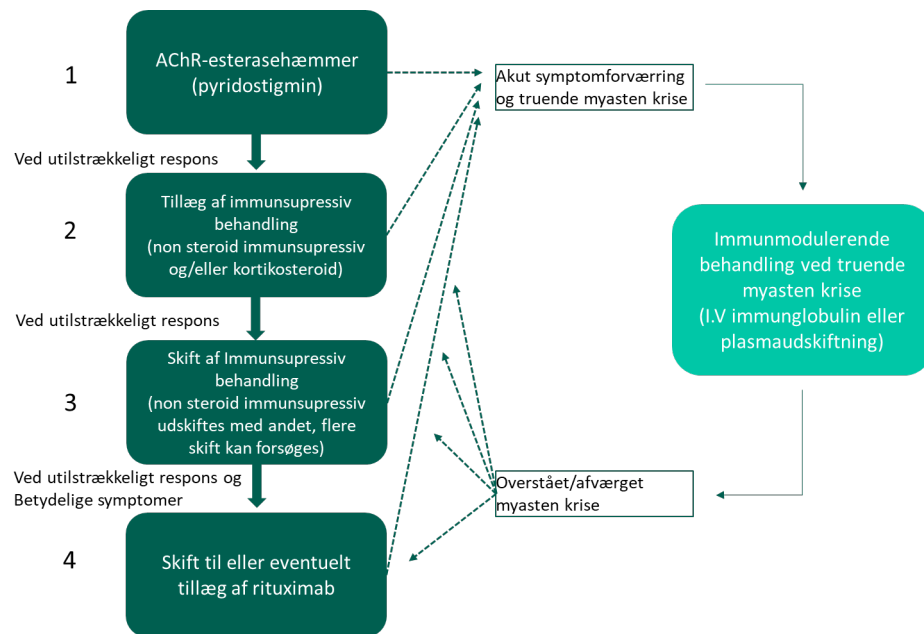
Efgartigimod administreres som en intravenøs infusion (10 mg/kg indtil maksimalt 1.200 mg pr. infusion). Efgartigimod administreres i behandlingscykler bestående af én ugentlig infusion i fire uger i træk. Efterfølgende behandlingscykler igangsættes, når patienten har behov, baseret på en klinisk vurdering. I det kliniske udviklingsprogram var der minimum 7 uger fra påbegyndelsen af den ene behandlingscyklus, indtil den næste behandlingscyklus blev igangsat [16].

På grund af efgartigimods virkningsmekanisme bør det ikke administreres samtidig med intravenøs immunglobulin (IVIG), som anvendes til akut behandling af truende eller opstået myasten krise (se afsnit 1.4).

Efgartigimod har status som Orphan drug hos EMA og har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Den danske standardbehandling for myastenia gravis afhænger af sværhedsgraden af symptomerne og bliver løbende justeret i et behandlingsforløb. Den overordnede behandlingsalgoritme er vist i Figur 1.



Figur 1. Behandlingsalgoritme for myastenia gravis. De mørkegrønne bokse viser den trinvis vedligeholdelsesbehandling ved manglende symptomkontrol. Den lysegrønne boks viser den kortvarige behandling ved akut sygdomsforværring og truende myasten krise. Figuren er tilpasset fra [7].

Den farmakologiske behandling af myastenia gravis er beskrevet i danske kliniske retningslinjer udgivet 2017 af Dansk Neurologisk Selskab [7]. Behandlingen kan inddeles i to overordnede dele:

- Vedligeholdelsesbehandling med det formål, at patienten oplever minimale symptomer på sygdommen i hverdagen. Dette vil ofte være langtidsbehandling (mørkegrønt spor i Figur 1).
- Akut behandling ved pludselig forværring for at undgå truende myasten krise. Dette er en kortvarende behandling, hvorefter patienten ved bedring igen indgår i vedligeholdelsesbehandling (lysegrønt spor i Figur 1).

Alle patienter i vedligeholdelsesbehandling modtager først acetylcholinesterasehæmmer (AChE-hæmmer), som oftest pyridostigmin (60-120 mg, 4-5 gange dagligt) (1). En del patienter er velbehandlede på AChE-hæmmer i monoterapi, men resten af patienterne opnår ikke tilstrækkelig symptomkontrol eller oplever sygdomsforværring efter initialt respons. Disse patienter behandles med immunsuppressive lægemidler i tillæg til AChE-hæmmer (kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva) (2). Azathioprin (2-3 mg/kg/dag) er førstevalget til immunsuppression i dansk klinisk praksis, men i nogle tilfælde anvendes methotrexat (15-20 mg én gang om ugen) eller mycofenolatmofetil (2-3 g/dag). Som oftest behandles patienterne samtidig med systemisk kortikosteroid (0,5-0,75 mg/kg/dag i 2-3 måneder efterfulgt af nedtrapning) for at opnå en hurtigere indsættende effekt, og i nogle tilfælde er kombinationen nødvendig for at opnå tilstrækkelig symptomreduktion. Kortikosteroid i store doser (> 15 mg/dag) bør kun anvendes i kortere perioder grundet risikoen for alvorlige bivirkninger. Et mindre antal patienter opnår ikke et tilfredsstillende respons med AChE-hæmmer i kombination med



azathioprin/kortikosteroid. For disse forsøger man først at substituere azathioprin med et andet non-steroid immunsuppressivt lægemiddel (3). Hvis patienten har svære symptomer og ikke har tilstrækkelig effekt af de tidligere behandlinger, kan rituximab anvendes (2 infusioner à 1.000 mg med 14 dages mellemrum, som kan gentages hvert halve år ved behov) (4). Mens patienten er i vedligeholdelsesbehandling, kan der opstå akut forværring af de respiratoriske funktioner, som kan udvikle sig til en livstruende myasten krise. Ved truende eller opstået myasten krise behandles patienten akut med immunmodulerende behandling, enten plasmaudskiftning (udskiftning af 3-5 liter plasma pr. behandling i alt 3-5 gange) eller intravenøst IgG (IVIG) (1 eller 2 g/kg fordelt over 5 dage). Når myasten krisen er afværget eller overstået, seponeres krisebehandlingen, og patienten genindgår i vedligeholdelsesbehandling. I dansk klinisk praksis anvendes plasmaudskiftning og IVIG ikke til vedligeholdelsesbehandling.

Monitorering og kvantificering af patienternes myastenia gravis-symptomer er afgørende for at sammensætte den optimale behandling. Der er de seneste år udviklet flere kliniske måleinstrumenter, som anvendes til at fastlægge en score for patientens myastenia gravis-symptomer (se Tabel 3 i afsnit 2.2.1 samt afsnit 9.1 for uddybende beskrivelser). I dansk klinisk praksis anvendes hovedsageligt *Myastenia gravis Composite* (MGC), som graduerer de væsentligste symptomer okulært, bulbært, respiratorisk samt i ekstremiteterne på baggrund af patienthistorie og klinisk evaluering [7].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og inkluderet et RCT med en direkte sammenligning af efgartigimod i tillæg til *standard of care* (SoC) og placebo i tillæg til SoC (ADAPT). Ansøger inkluderer også det ukontrollerede opfølgingsstudie (ADAPT+).



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Oversigt over kliniske studier, der anvendes i sammenligningen af efgartigimod + SoC med placebo + SoC

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
ADAPT (NCT03669588) [17]	Voksne med generaliseret myastenia gravis, MGFA-klasse II-IV og MG-ADL-score ≥ 5 , hvoraf $> 50\%$ af scoren er baseret på non-okulære symptomer. Patienterne skal være i stabil behandling med minimum et andet lægemiddel til generaliseret myastenia gravis og må ikke modtage IVIG eller plasmaudskiftning.	Efgartigimod + SoC	Placebo + SoC	<p>Primært effekt mål:</p> <p>Andelen af patienter med AChR Ab+, som opnåede MG-ADL-respons i første behandlingscyklus. Behandlingsrespons var defineret som en reduktion på minimum 2 point i den samlede MG-ADL-score inden for de første 4 uger af behandlingen, og som varede minimum 4 på hinanden følgende uger.</p> <p>Sekundære effekt mål i hierarkisk rækkefølge:</p> <ol style="list-style-type: none">Andelen af patienter med AChR Ab+, der opnåede QMG-respons i første behandlingscyklus. Respons var defineret som en reduktion på minimum 3 point i den samlede QMG-score inden for de første 4 uger af behandlingen, og som varede minimum 4 på hinanden følgende uger.Andelen af alle patienter (AChR Ab+ og AChR Ab-), der opnåede MG-ADL respons som beskrevet under det primære effekt mål.Andelen af tiden inden for de første 126 dage, hvor patienterne opretholdt en klinisk meningsfuld forbedring (minimum 2 points reduktion).Tid fra dag 28 indtil patienten er kvalificeret til genbehandling (AChR Ab+ populationen). Kvalifikation til genbehandling var defineret som en reduktion i MG-ADL-scoren, som var mindre end 2 point i forhold til patientens MG-ADL-score ved starten af behandlingscyklen samt en samlet MG-ADL-score ≥ 5, hvoraf $> 50\%$ af scoren er baseret på non-okulære symptomer.	<p>Patienternes (AChR Ab+) MG-ADL-score ved hver opfølgning efter behandling anvendes til at estimere transitions-sandsynlighederne mellem modellens helbredsstadier.</p> <p>EQ-5D-5L-data opdelt efter behandlingsarm anvendes til at estimere nytteværdier for de enkelte helbredsstadier.</p>



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
				<p>5. Andelen af patienter med AChR Ab+, der opnåede tidligt MG-ADL-respons, defineret ved at den første forbedring af MG-ADL på minimum 2 point fandt sted inden for de første 2 uger af første behandlingscyklus.</p> <p>Eksplorative effekt mål:</p> <p>Tid til effekt, effektens størrelse (gennemsnitlig forandring i MG-ADL, QMG, MGC og MG-QOL15r), andel af patienter, der opnår MG-ADL-score på 0 eller 1, responsvarighed for MG-ADL-respondere, gentagen effekt ved efterfølgende behandlingscykler, effekt på livskvalitet ved EQ-5D-5L.</p>	
ADAPT+ (NCT03770403)	Patienter, der fuldførte behandlingen i ADAPT, eller patienter, der ophørte behandlingen i ADAPT af andre årsager end graviditet, <i>rescue therapy</i> eller uønskede hændelser	Efgartigimod i tillæg til SoC	Ingen	<p>Primært effekt mål:</p> <p>Sikkerhed vurderet ud fra forekomst og alvorlighed af uønskede hændelser.</p> <p>Eksplorative effekt mål:</p> <p>Absolut ændring i MG-ADL-score ved hver behandlingscyklus igennem 1 års behandling i forhold til baselineværdien ved start på ADAPT+ for AChR Ab+ populationen og for den samlede population.</p> <p>Absolut ændring i QMG-score ved hver behandlingscyklus igennem 1 års behandling i forhold til baselineværdien ved start på ADAPT+ for AChR Ab+ populationen og for den samlede population.</p>	Patienternes (AChR Ab+) MG-ADL-score ved hver opfølgning efter behandling anvendes til at estimere transitions-sandsynlighederne mellem modellens helbredsstadier.



Der er flere igangværende studier, der undersøger effekt og sikkerhed af efgartigimod til behandling af generaliseret myastenia gravis. Ingen af disse er relevante for at vurdere den nuværende indikation. I ADAPT SC og ADAPT SC+ (NCT04735432 og NCT04818671) undersøges efgartigimod som subkutan injektion over for efgartigimod som intravenøs injektion ud fra en hypotese om ikke-inferioritet. I ADAPT NXT (NCT04980495) undersøges forskellige dosisregimer for intravenøs efgartigimod. Endelig undersøges effekten og sikkerheden af intravenøs efgartigimod i børn (2-17 år) (NCT04833894).

2.2.1 ADAPT

ADAPT er et dobbeltblindet randomiseret, kontrolleret klinisk studie, hvor effekten og sikkerheden af efgartigimod undersøges som tillæg til standardbehandling for generaliseret myastenia gravis.

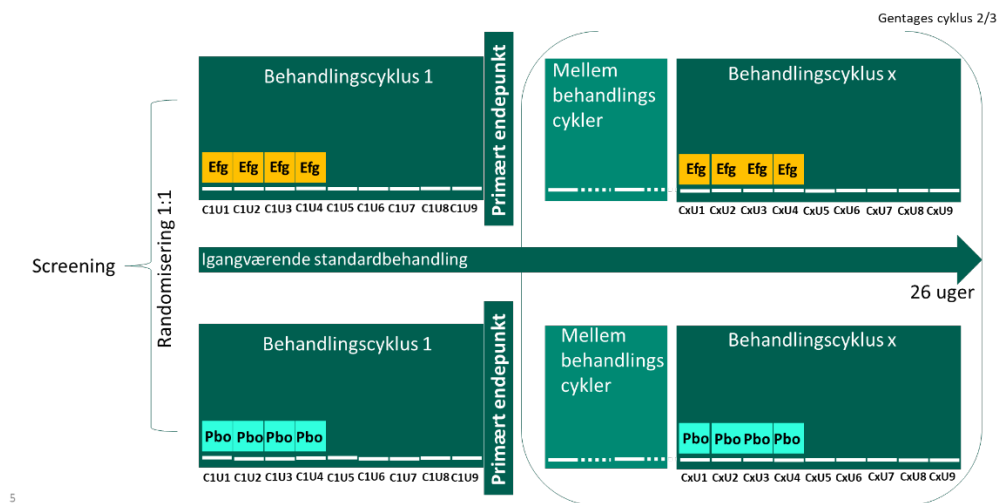
ADAPT blev udført på 56 behandlende afdelinger fordelt på 15 lande (Japan, Europa og Nordamerika). De vigtigste inklusionskriterier var:

- Minimum 18 år.
- Generaliseret myastenia gravis med eller uden seropositivitet for antistoffer over for acetylcholinreceptoren (AChR Ab+ eller AChR Ab-). Maksimalt 20 % af patienterne måtte tilhøre AChR Ab-.
- Sygdomsaktivitet svarende til MGFA-klasse II-IV og MG-ADL ≥ 5 , hvoraf minimum 50 % af scoren skyldtes ikke-okulære symptomer.
- Aktuelt i behandling med stabil dosis af minimum én anden behandling for myastenia gravis (kortikosteroid, AChE-hæmmer eller non-steroid immunsuppressiva).

Vigtigste eksklusionskriterier var:

- modtaget behandling med IVIG eller plasmaudskiftning inden for en måned forud for screening
- modtaget behandling med rituximab eller eculizumab inden for seks måneder forud for screening
- fået foretaget thymektomi mindre end tre måneder forud for screening
- anden autoimmun sygdom, som kunne forstyrre målingerne af symptomer relateret til myastenia gravis
- serumkoncentration af IgG < 6 g/l ved screening
- hepatitis B, hepatitis C, HIV eller alvorlige infektioner
- tidligere malignitet, medmindre patienten er blevet vurderet kureret, og der ikke har været tegn på tilbagefald i minimum tre år forud for screening.

Studiets design er skitseret i Figur 2.



Figur 2. Oversigt over design af ADAPT. Figuren er baseret på skitsering i EPAR [15]. Efg = efgartigimod, Pbo = placebo. C = behandlingscyklus, U = uge. Hvid linje indikerer uge med opfølgingsbesøg til vurdering af patienten. Stiplet linje betyder uge uden opfølgingsbesøg.

Patienterne blev screenet i en 2-ugers periode forud for randomisering (1:1) mellem efgartigimod eller placebo som tillægsbehandling til den igangværende behandling for myastenia gravis. Randomiseringen var stratificeret i forhold til AChR-status (Ab+/Ab-), nuværende behandling med non-steroid immunsuppressiva (ja/nej) og japansk nationalitet (ja/nej).

Behandlingen med efgartigimod (10 mg/kg) eller placebo blev administreret i behandlingscykler. Hver behandlingscyklus bestod af én ugentlig infusion i fire uger i træk efterfulgt af minimum 5 ugers opfølgning. Patienter kunne modtage en ny behandlingscyklus, når de levede op til følgende krav:

- MG-ADL ≥ 5 , hvoraf minimum 50 % af scoren skyldtes ikke-okulære symptomer.
- Hvis patienten var MG-ADL-responder, måtte patienten ikke længere have en klinisk meningsfuld reduktion (≥ 2 point) i forhold til baseline inden den forudgående behandlingscyklus.
- Minimum 8 uger siden opstart af den forudgående behandlingscyklus (dvs. minimum 4 uger fra sidste infusion).

Studiets varighed var 26 uger, hvorved patienterne maksimalt kunne modtage 3 behandlingscykler.

Patienterne blev vurderet ugentligt i de første 8 uger efter opstart af hver behandlingscyklus, hvorefter de blev vurderet hver anden uge indtil opstart af næste behandlingscyklus (hvid linje i Figur 2). Behandlingens effekt blev vurderet ved hjælp af MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL15r og EQ-5D-5L, hvor data for alle måleredskaber blev indsamlet ved hvert besøg i klinikken (se Tabel 3 for overblik og afsnit 9.1 for yderligere detaljer om måleinstrumenterne).



Table 3. Værktøjer til at måle effekten af efgartigimod og placebo i tillæg til standardbehandlingen i ADAPT [7,18]

Måleinstrument	Kilde til afrapportering	Faktorer, der udgør den samlede score	Range for samlet score	Fortolkning af score	Mindste klinisk relevante forskel
<i>Myasthenia gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL)</i>	Patient-rapporteret	<ul style="list-style-type: none"> • Talebesvær • Tyggebæsvær • Synkebesvær • Åndedrætsbesvær • Evnen til at børste tænder eller rede hår • Evnen til at rejse sig op fra en stol • Dobbeltsyn • Hængende øjenlåg 	0-24	Hver faktor scorer fra 0 (ingen problemer) til 3 (fx 'konstant' ved dobbeltsyn eller 'respiratorafhængig' ved åndedræt).	Minimum 2 point [19]
<i>Quantitative Myasthenia gravis scale (QMG)</i>	Klinisk evaluering	<ul style="list-style-type: none"> • Dobbeltsyn • Hængende øjenlåg • Ansigtsmuskulatur • Synkebesvær • Talebesvær • Højre/venstre arm udstrakt • Forceret vital kapacitet • Højre/venstre hånds gribekraft • Løft af hoved • Højre/venstre ben udstrakt 	0-39	Hver faktor scorer fra 0 (ingen problemer) til 3 point (værst) og scoren summeres. Ved arm, ben og gribekraft scores både højre og venstre individuelt.	Minimum 3 point [20]
<i>Myasthenia Gravis Composite (MCC)</i>	Patient-rapporteret (4 faktorer) og klinisk evaluering (6 faktorer)	<ul style="list-style-type: none"> • Hængende øjenlåg • Dobbeltsyn ved blik til siden • Øjenlukning • Talefunktion • Tyggefunktion • Synkefunktion • Vejrtrækning • Nakkeflexion eller ekstension • Skulderabduktion • Hofteflexion 	0-50	Hver faktor har fire niveauer, hvor det laveste niveau giver 0 point. De andre niveauer varierer i point. Fx giver hængende øjenlåg 3 point ved højeste score, mens vejrtrækning giver 9 point (respiratorafhængig).	Minimum 3 point [21]



Måleinstrument	Kilde til afrapportering	Faktorer, der udgør den samlede score	Range for samlet score	Fortolkning af score	Mindste klinisk relevante forskel
<i>Myasthenia Gravis 15-item Quality of Life scale-revised</i> (MG-QOL15r)	Patient-rapporteret	<u>Mobilitet:</u> <ul style="list-style-type: none">• Sociale aktiviteter• Hobbies og fritidsinteresser• Familieliv• Spontanitet• Arbejdsevne• Personlig uafhængighed• Gang• Mobilitet i det offentlige rum• Personlig pleje <u>Symptomer:</u> <ul style="list-style-type: none">• Syn• Talebesvær• Spise <u>Følelsesmæssigt velvære:</u> <ul style="list-style-type: none">• Frustration• Depression• Føler sig overvældet	0-30	Hver faktor scorer fra 0 (ingen problemer) til 2 point (værst), og scoren summeres.	Afhænger af sygdomsgraden

Se uddybende beskrivelse af måleinstrumenterne i bilaget afsnit 9.1.

Studiets primære effektmål var andelen af patienter i AChR Ab+-populationen med MG-ADL-respons, defineret som en reduktion på minimum 2 point i den samlede MG-ADL-score inden for de første 4 uger af behandlingen, og som varede minimum 4 uger i træk. De sekundære og eksplorative effektmål er oplistet ovenfor i Tabel 2.

Patientens øvrige behandling for myasthenia gravis ved baseline måtte ikke modificeres under studiet. Derved var der ingen patienter i ADAPT, der modtog IVIG eller plasmaudskiftning som vedligeholdelsesbehandling. Ved pludselig opstået sygdomsforværring og truende myasten krise kunne patienterne modtage 'rescue treatment' bestående af enten IVIG, plasmaudskiftning eller en øget dosis af kortikosteroid. Dette medførte ophør af studiebehandlingen og skete for 1 patient behandlet med efgartigimod og 2 patienter behandlet med placebo.

2.2.2 ADAPT+

ADAPT+ er et igangværende ukontrolleret opfølgingsstudie til ADAPT. Patienter, der gennemførte behandlingen i ADAPT (efgartigimod eller placebo), kunne indgå i ADAPT+, hvis de stadig opretholdt en stabil dosis af deres sideløbende behandling for myasthenia gravis. ADAPT+ var opdelt i to prædefinerede faser. I fase A (første år) blev patienterne behandlet med efgartigimod i tillæg til standardbehandlingen efter samme behandlingsalgoritme (dosis, cykluslængde og kriterier for opstart af ny



behandlingscyklus som i ADAPT). Dog var minimumsperioden mellem behandlingscykler én uge kortere end i ADAPT. I fase B (andet og tredje år) blev behandlingsalgoritmen ændret, så der ikke længere var krav til, at effekten målt ved MG-ADL skulle være aftaget til baselineniveau. Det primære effektmål i ADAPT+ (både fase A og B) var sikkerhed (andelen, typen og alvorligheden af uønskede hændelser), mens fase A desuden indeholdt effektvurdering ved MG-ADL og QMG som eksplorative effektmål (vurderet i AChR Ab+ og Ab- hver for sig). I fase A skulle patienternes øvrige behandling for myastenia gravis være konstant, og protokollen angående '*rescue treatment*' var ligesom i ADAPT. Derved var der ingen patienter, der modtog IVIG eller plasmaudskiftning som vedligeholdelsesbehandling i fase A. Det var dog tilladt at reducere den øvrige behandling i perioderne mellem behandlingscyklerne. I fase B kunne den øvrige behandling frit justeres, og patienterne måtte gerne modtage behandlinger, der tidligere var defineret som '*rescue treatment*'. Én patient modtog '*rescue treatment*' med IVIG og ophørte behandlingen i fase A, mens der ikke er information om '*rescue treatment*' i fase B.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne med generaliseret myastenia gravis og seropositiv for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren (AChR Ab+). MGFA-klasse II-IV og MG-ADL-score ≥ 5 , hvoraf $> 50\%$ af scoren er baseret på non-okulære symptomer. Stabil behandling med minimum et andet lægemiddel til generaliseret myastenia gravis. Ikke andre autoimmune sygdomme end myastenia gravis.	En stor andel af den samlede population i dansk klinisk praksis vil have mindre sygdomsaktivitet (MG-ADL < 5). Disse bør dog ikke tilbydes behandling med efgartigimod, selvom indikationsteksten ikke sætter nogen nedre begrænsning for sygdomsaktivitet. Desuden vil ca. 15 % af patienterne have en anden autoimmun sygdom end myastenia gravis.	Samme population som i ADAPT.
Intervention	Efgartigimod plus ' <i>standard of care</i> ' (SoC). Efgartigimod gives i behandlingscykler af 4 ugentlige infusioner. Ny behandlingscyklus kan påbegynde, når patientens symptomer igen er på niveauet før sidste behandlingscyklus.	Efgartigimod gives i behandlingscykler som i ADAPT, men det er tvivlsomt, om man i klinisk praksis vil afvente, at patienten får svære symptomer. Medicinrådet vurderer, at man sandsynligvis vil påbegynde en ny behandlingscyklus	Samme dosis, cyklusstruktur og kriterier for genbehandling som i ADAPT.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		tidligere i klinisk praksis.	
Komparator	SoC bestående af patienternes behandling ved studiestart af ADAPT. Denne kunne bestå af AChE-hæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva som monoterapi eller kombinationsterapi.	SoC i ADAPT svarer nogenlunde til dansk klinisk praksis. Dog modtog væsentligt flere patienter i ADAPT-behandling med kortikosteroid (ca. 75 % over for 18 %).	I den sundhedsøkonomiske model tillægger ansøger IVIG til 'SoC' i helbredsstadierne MG-ADL = 8-9 og MD-ADL ≥ 10. Derved bliver behandlingen i komparatorarmen væsentligt dyrere, og effekten er samtidig underestimeret, da IVIG ikke indgik som ' <i>standard of care</i> ' i ADAPT.
Effekt mål	<p>Symptomlindring bestemt ved MG-ADL, QMG og MGC</p> <p>Varighed af symptomlindring (MG-ADL reduktion i forhold til baseline ≤ 1 og MG-ADL ≥ 5)</p> <p>Andel af patienter, der opnår minimal symptomscore (MG-ADL-score på 0 eller 1)</p> <p>Effekt på helbredsrelateret livskvalitet bestemt med MG-QOL15r</p>	<p>Den absolutte ændring i MG-ADL, QMG og MGC er de vigtigste patientrelevante effekt mål, og tilsammen dækker de både de hyppigste og mest betydende symptomer (både patientoplevede og objektive ved kliniske undersøgelser).</p> <p>Varigheden af symptomlindringen er vigtig i forhold til, hvor ofte patienten skal på hospitalet for at modtage behandling.</p> <p>Det udgør en selvstændig værdi, hvis en patient kan opnå minimale/ingen symptomer (MG-ADL på 0 eller 1).</p> <p>Effekten på MG-QOL15r er relevant, da den kvantificerer, i hvor høj grad patienternes helbredsrelaterede livskvalitet er påvirket af myastenia gravis-symptomer.</p>	<p>Transitioner mellem helbredsstadier er baseret på patienternes MG-ADL-scorer i ADAPT og ADAPT+.</p>



2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for den del af studiepopulationen i ADAPT og ADAPT+ med AChR Ab+ er angivet i Tabel 5. Derudover viser tabellen baselinekarakteristika for en dansk population af patienter, som modtager farmakologisk behandling for myastenia gravis, og som regelmæssigt følges hos en neurolog [22].

Tabel 5. Baselinekarakteristika for populationen med AChR Ab+ i ADAPT og ADAPT+

Baselinekarakteristik	ADAPT		ADAPT +	Andersen et al. 2021
	Efgartigimod	Placebo	Efgartigimod	Dansk population*
Patientantal	65	64	111	486
Alder, gennemsnit (standardafvigelse)	44,7 år (15)	49,2 år (16)	47,1 år (15,5)	62,5 år (14,9)
Køn (kvinde)	71 %	63 %	68 %	50 %
Etnicitet				
Asiatisk	11 %	6 %	7 %	Ikke angivet
Sort eller afroamerikaner	2 %	5 %	3 %	Ikke angivet
Kaukasisk	83 %	88 %	87 %	Ikke angivet
Andet	5 %	2 %	3 %	Ikke angivet
Tid siden diagnose, gennemsnit (standardafvigelse)	9,7 år (8,3)	8,9 år (8,2)	9,7 år	11,6 år (11,0)
Tidligere thymektomi	69 %	47 %	Ikke opgivet	27 %
MGFA-klasse, andel				
II	43,1 %	39,1 %	Ikke angivet	Ikke angivet
III	53,8 %	56,3 %	Ikke angivet	Ikke angivet
IV	3,1 %	4,7 %	Ikke angivet	Ikke angivet
MG-ADL score, gennemsnit (standardafvigelse)	9,0 (2,5)	8,6 (2,1)	9,5 (3,1)	3



Baselinekarakteristik	ADAPT		ADAPT +	Andersen et al. 2021
	Efgartigimod	Placebo	Efgartigimod	Dansk population*
MG-ADL-kategorier				
< 5	0 %	0 %	1 %	Ikke angivet
5-7	25 %	28 %	29 %	Ikke angivet
8-9	39 %	45 %	22 %	Ikke angivet
≥ 10	37 %	27 %	49 %	Ikke angivet
QMG score, gennemsnit (standardafvigelse)	16,0 (5,1)	15,2 (4,4)	15,3 (5,7)	Ikke angivet
MGC score, gennemsnit (standardafvigelse)	18,6 (6,1)	18,1 (5,2)	Ikke angivet	Ikke angivet
MG-QOL15r score, gennemsnit (95 % CI)	15,7 (14,2; 17,3)	16,6 (15,3; 18)	Ikke angivet	Ikke angivet
Igangværende behandling for myastenia gravis				
Farmakologisk behandling for myastenia gravis	100 %	100 %	100 %	100 %
Systemisk kortikosteroid	71 %	80 %	Ikke angivet	18 %
Non-steroid immunsuppressiva	62 %	58 %	60 %	73 %
Steroid + non-steroid immunsuppressiva	52 %	48 %	Ikke angivet	Ikke angivet
AChE-hæmmer	88 %	89 %	Ikke angivet	74 %
AChE-hæmmer + steroid + non-steroid immunsuppressiva	49 %	47 %	Ikke angivet	Ikke angivet

* Baselinekarakteristika er angivet for den subgruppe af patienter i studiet, der er i farmakologisk behandling for myastenia gravis og regelmæssigt følges af en neurolog. Studiet indeholder også 293 patienter, der enten ikke er i farmakologisk behandling eller ikke i aktiv opfølgning. Disse er fjernet fra sammenligningen, da de ikke er kandidater til behandling med efgartigimod.



Medicinrådets vurdering af population

Sammenligning af studiearmene i ADAPT

Der er flere mindre forskelle mellem studiearmene i ADAPT, som kan skyldes den relativt lille studiepopulation.

Den største ubalance mellem studiearmene er andelen af patienter, der har fået foretaget thymektomi (69 % i efgartigimod-armen og 47 % i placebo-armen). Dette kan betyde, at patienterne i efgartigimod-armen har en bedre overordnet prognose end patienterne i placebo-armen, da patienter med middel eller svær generaliseret myastenia gravis og seropositivitet for AChR kan have gavn af at få foretaget thymektomi, selvom de ikke har thymom. Effekten af thymektomi plus kortikosteroid over for kortikosteroid alene er undersøgt i et RCT for patienter med MGFA II-IV og AChR Ab+ [23]. Her blev det vist, at patienter, der fik foretaget thymektomi, havde lavere symptomscore (QMG), lavere steroidforbrug, lavere behov for immunsuppressiv behandling i tillæg til steroid og færre hospitalsindlæggelser grundet akutte sygdomsforværringer end kontrolgruppen. Effektforskellen mellem grupperne opstod hovedsageligt i de første 6 måneder efter thymektomi, hvorefter forskellen opretholdt et konstant niveau i studiets 5-årige opfølgingsperiode [24]. Thymektomi indgår desuden i både danske og internationale kliniske retningslinjer som en mulig behandling til patientgruppen [7,25]. Gennemsnitstiden siden foretagelse af thymektomi i ADAPT var hhv. 10 og 11 år i efgartigimod- og placebo-armen [15]. Derfor forventer Medicinrådet ikke, at forskellen i andelen, der har fået foretaget thymektomi, medfører en klinisk betydende forskel, selvom det ikke kan udelukkes.

Desuden er der mindre forskelle mellem studiearmene i følgende faktorer:

- Patienterne i efgartigimod-armen er lidt yngre end i placebo-armen (44,7 år over for 49,2 år).
- Der er en større andel kvinder i efgartigimod-armen (71 % over for 63 %).
- Patienterne i efgartigimod-armen har haft diagnosen i lidt længere tid (9,7 år over for 8,9 år).
- Lidt færre patienter i efgartigimod-armen modtager kortikosteroidbehandling (71 % over for 80 %).
- En lidt større andel af patienterne i efgartigimod-armen ligger i kategorien MG-ADL \geq 10 (37 % over for 27 %), mens der er færre patienter i kategorien MG-ADL = 8-9 (39 % over for 45 %).

Medicinrådet vurderer, at disse mindre forskelle ikke har betydning for vurderingen af resultaterne.

Sammenligning af den overordnede population i ADAPT med populationen i dansk klinisk praksis

Medicinrådet vurderer, at behandling med efgartigimod kun vil være relevant i dansk klinik praksis for patienter med betydende symptomer, der ikke responderer på AChE-hæmmer i kombination med non-steroid immunsuppressiva og kortikosteroid. Derfor er



populationen i ADAPT mere repræsentativ for de patienter, der kandiderer til efgartigimod-behandling, end den overordnede danske studiepopulation.

I ADAPT var patienter med anden autoimmun sygdom ekskluderet. Det estimeres, at ca. 15 % af patienterne med myastenia gravis i dansk klinisk praksis samtidig har anden autoimmun sygdom, som oftest thyroiditis, lupus erythematosus eller rheumatoid arthritis [1]. Derudover er kønsfordelingen forskellig (knap 70 % kvinder i ADAPT over for 50 % i dansk klinisk praksis), og patienterne i ADAPT er væsentligt yngre end patienterne i dansk praksis (ca. 47 år over for ca. 62 år).

Endelig er standardbehandlingen for myastenia gravis forskellig. I ADAPT havde ca. 55-60 % fået foretaget thymektomi, hvilket kun var tilfældet for 27 % i dansk klinisk praksis. Derudover var væsentligt flere patienter i ADAPT i behandling med kortikosteroid (ca. 75 % over for 18 %), men her forventer Medicinrådet også, at kortikosteroid-forbruget i ADAPT er repræsentativt for den del af den danske population, som skulle tilbydes behandling med efgartigimod. Medicinrådet bemærker også, at patienterne i ADAPT skulle have påbegyndt eventuel behandling med non-steroid immunsuppressiva minimum 6 måneder før screening og været i stabil dosis i minimum 3 måneder. Denne periode er ikke nødvendigvis tilstrækkelig til at opnå det fulde respons af non-steroid immunsuppressive lægemidler, der kan tage op imod 12 måneder for at opnå fuld effekt. Dette kan have betydning for behandlingsrespons i begge studiearme.

Overordnet vurderer Medicinrådet, at studiepopulationen i ADAPT er repræsentativ i forhold til den andel af den danske population, som kunne være relevant at behandle med efgartigimod, bortset fra at patienterne med andre autoimmune sygdomme er ekskluderet i ADAPT, og at man i dansk klinisk praksis ville have forsøgt en længere behandling med immunsuppressive lægemidler inden igangsætning af efgartigimod. Patienter med andre autoimmune sygdomme kan have dårligere prognose [26], men dette har ikke nødvendigvis en betydning for vurderingen af effekten af efgartigimod. Forskellen i varigheden af immunsuppressiv behandling kan have betydning for patienternes mulighed for at respondere i studiet. Dette vil dog sandsynligvis påvirke begge behandlingsarme ligeværdigt, og Medicinrådet vurderer derfor, at disse forskelle ikke har nævneværdig betydning for overførbareheden af resultaterne.

2.3.2 Intervention

Dosering af efgartigimod i EMAs produktresumé adskiller sig fra doseringen i ADAPT, fordi der ikke er stringente krav til, hvornår en patient skal have en ny behandlingscyklus. I ADAPT var det et krav, at patientens MG-ADL-score skulle være ≥ 5 , og at reduktionen i MG-ADL i forhold til baseline før behandlingscyklussen skulle være < 2 (dvs. at patientens MG-ADL respons var ophørt).

I den sundhedsøkonomiske analyse er dosering af efgartigimod baseret på doseringen i ADAPT.

Medicinrådets vurdering af intervention

Det er usandsynligt, at dosisalgoritmen fra ADAPT vil blive anvendt stringent i dansk klinisk praksis. Det er sandsynligt, at man vil påbegynde næste behandlingscyklus med



efgartigimod, så snart patienten oplever en symptomforværring i stedet for at vente, indtil symptomerne er lige så alvorlige som ved baseline. Derfor forventer Medicinrådet, at der vil blive administreret flere behandlingscykler pr. år i klinisk praksis end observeret i ADAPT. Medicinrådet vurderer derfor, at antallet af behandlingscykler i den sundhedsøkonomiske model er underestimeret i forhold til det forventede antal i dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Patienter med generaliseret myastenia gravis behandles i dansk klinisk praksis med AChE (pyridostigmin) som standard. Ved utilstrækkeligt respons tillægges kortikosteroid ofte i kombination med non-steroid immunsuppressiva, hvorefter steroid forsøges udtrappet over måneder. Ved fortsat utilstrækkeligt respons skiftes til et andet non-steroid immunsuppressiva og endeligt forsøges med rituximab. Immunmodulerende behandling (IVIG eller plasmaudskiftning) anvendes stort set udelukkende ved truende eller opstået myasten krise.

Alle patienter i ADAPT modtager minimum én anden behandling for myastenia gravis ud over studiemedicinen (efgartigimod eller placebo). Dette var AChE-hæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva som monoterapi eller i kombination. Uagtet hvilken anden behandling patienterne modtager, defineres dette i ADAPT som SoC. SoC måtte ikke modificeres i ADAPT, mens der var mulighed for at reducere dosis af SoC i perioden mellem behandlingscykler i ADAPT+. SoC i ADAPT er gennemgået i afsnit 2.3.1 og vist i Tabel 5.

I den sundhedsøkonomiske model er effekten og den generelle sammensætning af SoC modelleret på baggrund af data fra placebo-armen i ADAPT. Derudover har ansøger antaget, at 50 % af patienterne i helbredsstadiet MG-ADL 8-9 og 100 % af patienterne i MG-ADL ≥ 10 behandles med IVIG (1 mg/kg) i tillæg til SoC, hvis de ikke behandles med efgartigimod, selvom IVIG ikke indgik i ADAPT.

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlige forskelle mellem SoC fra ADAPT, SoC i den sundhedsøkonomiske model og den generelle behandling i dansk klinisk praksis.

Den væsentligste forskel er ansøgers antagelse om tillæg af IVIG til SoC i helbredsstadierne med højere MG-ADL, som i praksis medfører, at en stor del af patienterne antages at modtage kronisk vedligeholdelsesbehandling med dette. IVIG anvendes stort set ikke til vedligeholdelsesbehandling i dansk klinisk praksis (2 % af patienterne i det danske registerstudie modtog IVIG, og 1 % modtog plasmaudskiftning) [22], og i de kliniske retningslinjer fremhæves det, at der ikke er data til støtte for brug af IVIG som langvarig vedligeholdelsesbehandling [7]. IVIG indgik heller ikke i SoC i ADAPT, men var derimod karakteriseret som '*rescue therapy*', som udelukkende blev anvendt ved truende myasten krise, og som medførte behandlingsophør (1 patient i efgartigimod-armen og 2 patienter i SoC-armen).

Endelig er der væsentligt flere patienter, der behandles med steroid i ADAPT, end i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.1), hvilket kan afspejle sig i flere uønskede hændelser i begge



behandlingsarme i ADAPT. Antagelserne vedr. behandling, der indgår i SoC i den sundhedsøkonomiske analyse, er beskrevet yderligere i afsnit 3.2.1.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for alle effektmål defineret i ADAPT og ADAPT+ (se Tabel 2) for den relevante patientpopulation AChR Ab+).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har valgt at basere vurderingen af effekt på følgende effektmål:

- symptomlindring bestemt ved absolut ændring i MG-ADL, QMG og MGC
- varighed af symptomlindring (MG-ADL reduktion i forhold til baseline ≤ 1 og MG-ADL ≥ 5)
- andel patienter, der opnår minimal symptomscore (MG-ADL-score på 0 eller 1)
- effekt på helbredsrelateret livskvalitet bestemt med MG-QOL15r.

Medicinerådet vurderer, at disse effektmål er dækkende for de patientrelevante effekter af behandlingen, og at de resterende effektmål i studiet enten er mindre patientrelevante (fx andelen af MG-ADL- og QMG-respondere, hvor effektmålet er dikotomiseret) eller allerede er dækket af de inkluderede effektmål. Medicinerådet vurderer, at der er stort overlap mellem måleinstrumenterne MG-ADL, QMG og MGC (se Tabel 3 og afsnit 9.1). Medicinerådet vurderer dog, at de tre måleinstrumenter trods overlap supplerer hinanden, og at inklusion af alle tre medfører en mere helhedsorienteret vurdering af effekten. Medicinerådet har gennemgået de fire måleinstrumenter (MG-ADL, QMG, MGC og MG-QOL15r) i flere detaljer i bilaget, afsnit 9.1.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af effekten af efgartigimod i tillæg til SoC over for placebo i tillæg til SoC (herfra benævnt 'efgartigimod' og 'placebo') på baggrund af ADAPT. Ansøger har suppleret med data fra ADAPT+ for at dokumentere effekt og sikkerhed ved længere tids behandling med efgartigimod.

Medicinerådets vurdering af analysemethode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analysemethode er passende.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

En samlet oversigt over de inkluderede effektestimater kan ses i Tabel 6.

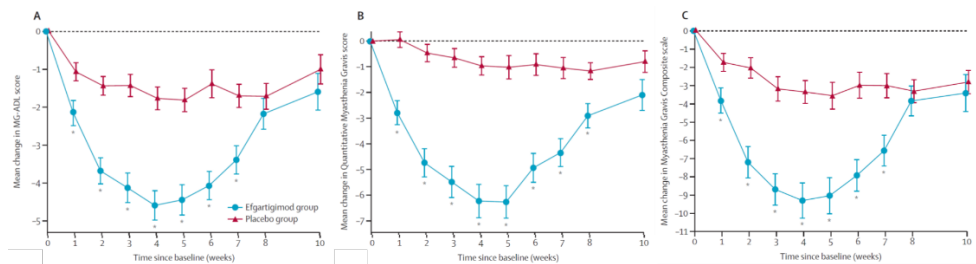
**Tabel 6. Oversigt over effektestimater**

Effektmål	Efgartigimod	Placebo	Resultat
Symptomlindring bestemt ved ændring i gennemsnitsscore i forhold til baseline efter uge 4 i første behandlingscyklus	MG-ADL -4,10 (-5,01; -3,20)	-1,27 (-2,20; -0,34)	-2,84 (SE = 0,49, p < 0,0001)
	QMG -5,77 (-7,02; -4,51)	-0,54 (-1,85; 0,77)	-5,23 (SE = 0,71, p < 0,0001)
	MGC -8,91 (SE = 0,97)	-2,87 (SE = 1,01)	-6,04 (p < 0,0001)
Varighed af symptomlindring ved første behandlingscyklus (tid fra dag 28 indtil MG-ADL-reduktion i forhold til baseline ≤ 1 og MG-ADL ≥ 5)	Median = 35 dage (29,0; 43,0 dage)	Median = 8 dage (1,0; 30,0 dage)	Ikke signifikant (p = 0,26)
Andel patienter, der opnår minimal symptomscore (MG-ADL-score på 0 eller 1) efter første behandlingscyklus	26/65 (40 %)	7/63 (11 %)	29 %-point (p < 0,0001)
Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved ændring i gennemsnitsscore ved MG-QOL15r i forhold til baseline efter uge 4 i første behandlingscyklus	-7,21 (SE = 0,801)	-1,76 (SE = 0,822)	-5,45 (SE = 0,893, p < 0,0001)

2.4.3 Symptomlindring bestemt ved MG-ADL, QMG og MGC

Det primære formål med behandlingen med efgartigimod er at reducere patienternes myastenia gravis-relaterede symptomer, så patienterne enten kommer i farmakologisk remission eller som minimum oplever en klinisk relevant forbedring af deres tilstand. Myastenia gravis-symptomer måles med forskellige redskaber, der kvantificerer alvorligheden af typiske sygdomssymptomer (se afsnit 9.1). Ingen af de anvendte måleinstrumenter er i sig selv dækkende til at kvantificere myastenia gravis-symptomer i bred forstand. Derfor tager Medicinrådet højde for alle tre måleinstrumenter (MG-ADL, QMG og MGC) i bedømmelsen.

Udviklingen i MG-ADL, QMG og MGC efter første behandlingscyklus er vist i Figur 3.



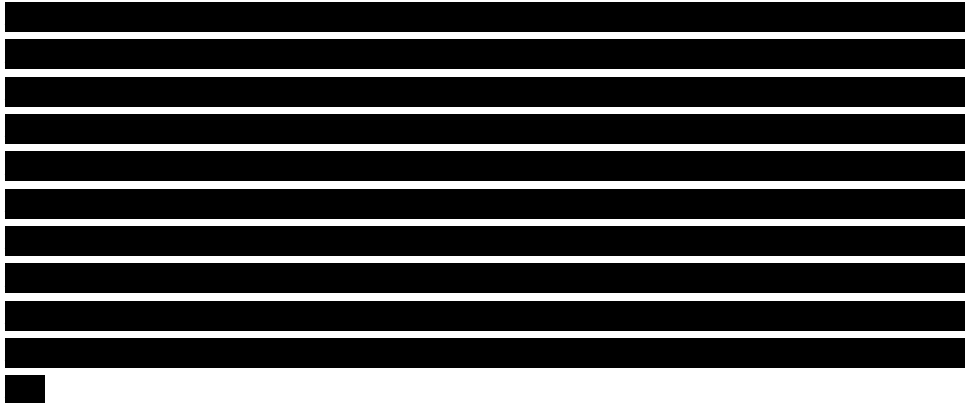
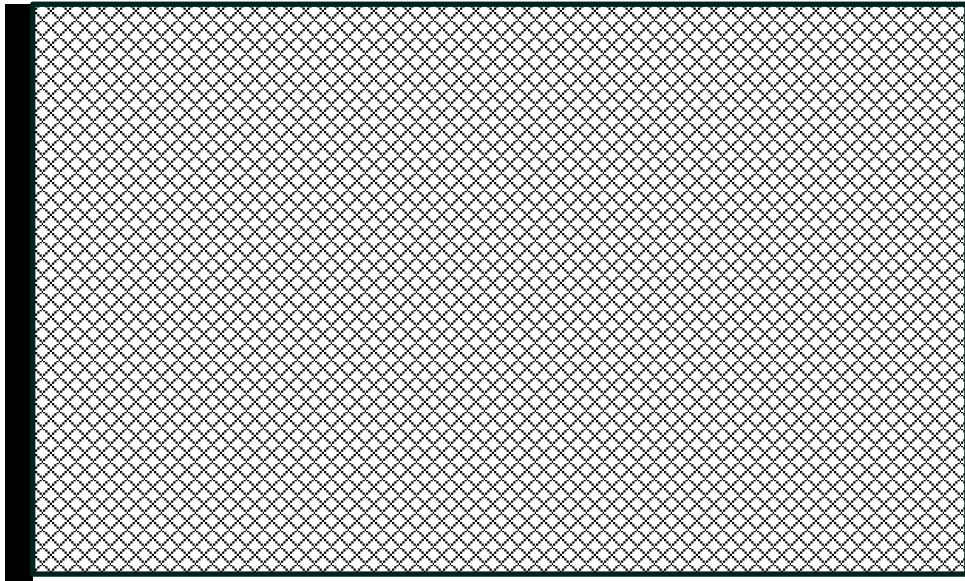
Figur 3. Udvikling i scoren for MG-ADL (A), QMG (B) og MGC (C) efter initiering af første behandlingscyklus med efgartigimod (blå) og placebo (rød). Punkterne viser den gennemsnitlige ændring i forhold til baseline før starten på behandlingscyklus, og fejllinjerne viser SE. Figuren er modificeret ud fra figur 17 i EPAR for efgartigimod [15].

Udviklingen i MG-ADL viser en gradvis reduktion i scoren 1 uge efter behandlingsstart. MG-ADL-scoren reduceres yderligere hver uge indtil minimumscoren opnås efter 4 uger. Herefter stiger MG-ADL-scoren gradvis tilbage mod baseline, og gennemsnitsreduktionen i forhold til baseline er under 2 point 12 uger efter behandlingen. For placebo er udviklingen i MG-ADL-score mere stabil. MG-ADL reduceres med ca. 1 point efter 1 uge og bibeholder derefter niveauet.

Der er statistisk signifikant forskel mellem efgartigimod og placebo i tidsrummet 1 uge til 7 uger efter behandlingsstart. Ved uge 4 efter behandlingsstart var ændring i gennemsnitsscore i forhold til baseline hhv. -4,1 (95 % CI: -5,01; -3,20) og -1,27 (95 % CI: -2,20; -0,34) for efgartigimod og placebo. Den absolutte forskel mellem efgartigimod og placebo var -2,84 (SE = 0,49, $p < 0,0001$), hvilket overstiger den mindste klinisk relevante forskel (2 point).

Udviklingen i QMG og MGC fulgte samme mønster som for MG-ADL. De absolutte ændringer i forhold til baseline var forskellige, men dette skal ses i forhold til, at måleinstrumenterne har forskellig spændvidde i de mulige scorere (24 point, 39 point og 50 point for hhv. MG-ADL, QMG og MGC). Ved uge 4 efter behandlingsstart var ændring i gennemsnitsscore i forhold til baseline for QMG hhv. -5,77 (95 % CI: -7,02; -4,51) og -0,54 (95 % CI: -1,85; 0,77) for efgartigimod og placebo. Den absolutte forskel mellem efgartigimod og placebo var -5,23 (SE = 0,71, $p < 0,0001$). De tilsvarende scorere ved MGC var hhv. -8,91 (SE = 0,97) og -2,87 (SE = 1,01) for efgartigimod og placebo med en absolut forskel på -6,04 (SE ikke angivet, $p < 0,0001$). Forskellene mellem efgartigimod og placebo overstiger den mindste klinisk relevante forskel for begge redskaber (3 point for både QMG og MGC).

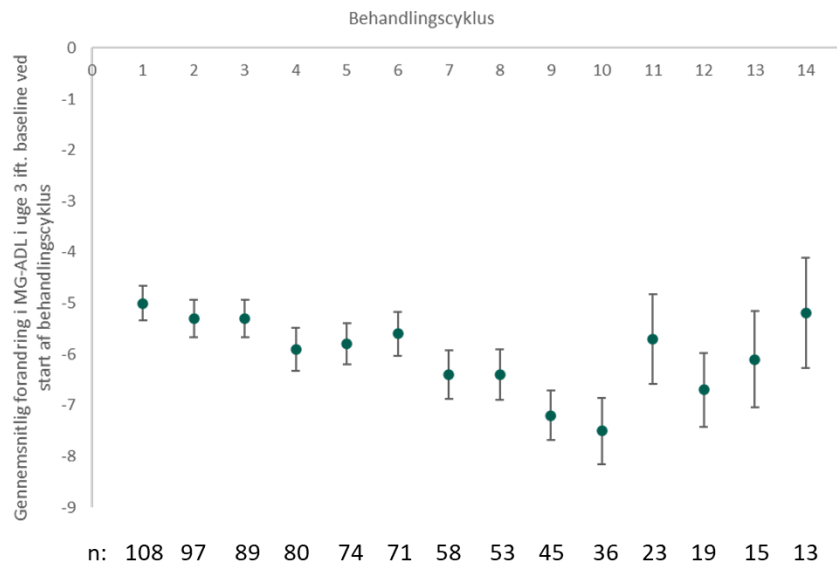
I en post hoc-analyse blev ændringerne i MG-ADL og QMG undersøgt i subdomæner inddelt i okulære, bulbære, motor og respiratoriske symptomer. Formålet med dette var at undersøge, om efgartigimod påvirker myasthenia gravis-symptomerne generelt, eller om ændringerne i totalscore af MG-ADL og QMG er drevet af ændringer inden for enkelte symptomer. Resultaterne fra første behandlingscyklus ses i [REDACTED]



Der findes kun placebokontrollerede data for 1. og 2. behandlingscyklus. Data fra 2. behandlingscyklus viste en sammenlignelig reduktion i MG-ADL mellem efgartigimod og placebo (-4 point) [15].

Data fra det ukontrollerede opfølgingsstudie ADAPT+

Data for MG-ADL fra efterfølgende behandlingscykler er tilgængelige i opfølgingsstudiet ADAPT+ (Figur 5).



Figur 4. Gennemsnitlig ændring i MG-ADL i uge 3 efter opstart på hver behandlingscyklus. Punkterne viser den gennemsnitlige ændring i MG-ADL i forhold til baseline før den pågældende behandlingscyklus, og fejllinjerne viser standardafvigelsen.

Overordnet set indikerer data fra ADAPT+, at patienter ved gentagne behandlingscykler kan opnå reproducerbare reduktioner i MG-ADL-scoren. Resultaterne er dog behæftet med væsentlig usikkerhed ved senere behandlingscykler, da det må formodes, at det kun er patienter, der oplever et tilfredsstillende respons, der fortsætter behandlingen. Dette kan medføre en risiko for at overestimere den gennemsnitlige behandlingseffekt.

Medicinerådets vurdering af symptomlindring

Medicinerådet vurderer, at efgartigimod i tillæg til SoC medfører en klinisk relevant reduktion af myastenia gravis-relaterede symptomer i forhold til SoC alene. Reduktionen i symptomscorer er konsistent for alle tre anvendte måleinstrumenter, hvilket viser, at symptomerne lindres både ifølge patienternes egne vurderinger (MG-ADL og MGC) og ved kliniske undersøgelser af bl.a. muskelkraft (QMG og MGC).

[REDACTED]

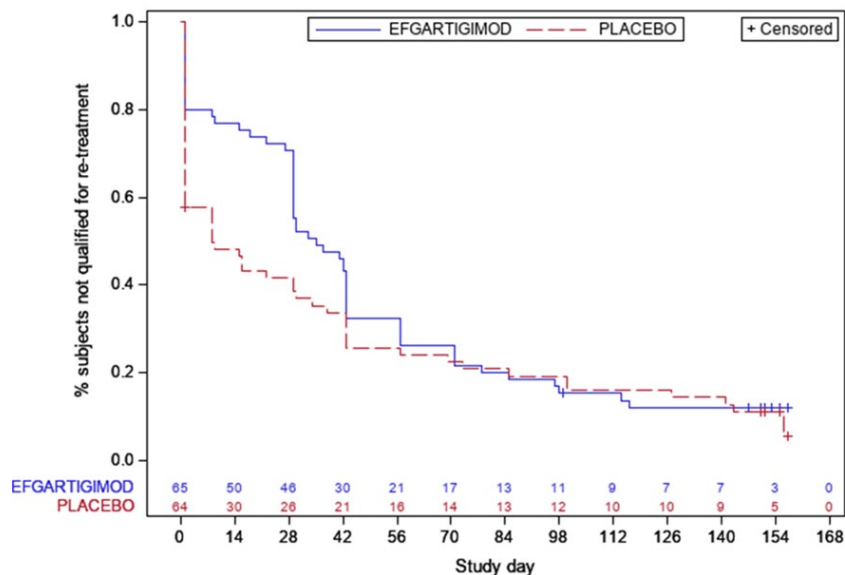
Data viser, at effekten af efgartigimod er transient og ophører gradvist i løbet af ca. 4-8 uger efter sidste infusion i en behandlingscyklus. Medicinerådet vurderer, at det foreliggende data ikke indikerer en sygdomsmodificerende effekt af efgartigimod, der rækker ud over behandlingstiden. Medicinerådet kan ikke vurdere effekten af efgartigimod med sikkerhed ud over første behandlingscyklus. Data fra ADAPT+ indikerer, at symptomreduktionen ved MG-ADL kan reproducere ved nye behandlingscykler, men da der ikke er en placebo gruppe at holde data op imod, og placeboresponsen i nogle tilfælde er betragteligt [27], kan Medicinerådet ikke vurdere, om symptomreduktionen er aftagende, stigende eller konstant ved gentagne behandlinger.



Medicinerådet forventer, at effekten overordnet set vil være sammenlignelig i dansk klinisk praksis.

2.4.4 Varighed af symptomlindring ved første behandlingscyklus

Varigheden af symptomlindringen er et vigtigt effektmål, da det viser, hvor lang tid patienterne kan være uden behandling, før den næste behandlingscyklus er nødvendig for at lindre myastenia gravis-symptomerne. I ADAPT blev varigheden af symptomlindring målt som tiden fra sidste infusion i en behandlingscyklus (dag 28), indtil patientens MG-ADL-score var ≥ 5 , og reduktionen i MG-ADL i forhold til baseline før behandlingscyklussen var < 2 (kvalificeret til genbehandling). Data blev analyseret som et 'time-to-event'-effektmål, hvor et event var, når en patient var kvalificeret til genbehandling (Figur 6).



Figur 5. Varighed af symptomlindring efter første behandlingscyklus målt som tiden fra ophør af sidste infusion i behandlingscyklus (dvs. dag 28 efter cyklusstart), indtil patienten havde en MG-ADL-score på ≥ 5 , og reduktionen i MG-ADL i forhold til baseline før behandlingscyklussen var < 2 .

Median tid til kvalifikation til genbehandling var hhv. 35 dage (95 % CI: 29; 43) og 8 dage (95 % CI: 1; 30) for efgartigimod og placebo [15]. Der var ikke statistisk signifikant forskel mellem grupperne ifølge den prædefinerede test (log-rank test, $p = 0,26$).

Medicinerådets vurdering af varighed af symptomlindring

Medicinerådet vurderer, at effekten af efgartigimod er transient. Patienterne har sandsynligvis brug for genbehandling ca. hver 8.-9. uge for at opretholde en symptomlindrende effekt – og muligvis oftere, hvis man vil opretholde et konstant lavt symptomniveau. Nogle patienter opretholdt effekten af efgartigimod i første behandlingscyklus i hele studieforløbet (26 uger), men dette var også tilfældet i placebo-armen. Der er ingen tegn på adskillelse af kurverne for efgartigimod og placebo efter ca. 10 uger, og derfor vurderer Medicinerådet, at et eventuelt længerevarende respons sandsynligvis skyldes en forsinket effekt af non-steroid immunsuppressiva, en generel effekt af hyppig og grundig opfølgning (placeboeffekt) eller sygdommens naturlige



Medicinrådets vurdering af andel patienter, der opnår minimal symptomscore ved første behandlingscyklus

Patienter, der opnår MG-ADL på 0-1, er stort set at betragte som symptomfri, hvilket er det optimale mål for behandlingen af myastenia gravis. Derfor har dette effektmål stor selvstændig betydning, men det er samtidig vigtigt at tage højde for, om det kun er patienter med milde og moderate symptomer, der kan blive symptomfri ved behandlingen. Medicinrådet vurderer, at behandling med efgartigimod medfører, at flere bliver symptomfri sammenlignet med SoC alene, og at forskellen er særligt markant for patienter med moderate symptomer. For patienter i gruppen med de sværeste symptomer (MG-ADL \geq 10) er der også en mindre andel, der bliver symptomfri med efgartigimod, men dette var kun patienter med en score på 10 eller 11. Medicinrådet vurderer derfor, at potentialet for at opnå symptomfrihed er størst i forhold til SoC ved behandling af patienter med moderate symptomer.

2.4.6 Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved ændring i gennemsnitscore ved MG-QOL15r i forhold til baseline efter uge 4 i første behandlingscyklus

Den helbredsrelaterede livskvalitet blev bestemt i ADAPT ved hjælp af det sygdomsspecifikke spørgeskema MG-QOL15r og EQ-5D-5L. EQ-5D-5L bruges kun i den sundhedsøkonomiske model og gennemgås derfor i afsnit 3.3.

Ved MG-QOL15r bedømmer patienterne deres livskvalitet ved at svare på 15 spørgsmål, der dækker domæner inden for mobilitet (9 spørgsmål), myastenia gravis-symptomer (3 spørgsmål) og følelsesmæssigt velvære (3 spørgsmål). Patienten tildeler hvert spørgsmål fra 0-2 point (0 er bedst), og pointene summeres til en samlet score (0-30). Ud over spørgsmål angående patienternes symptomer omfatter MG-QOL15r også andre perspektiver, der kan påvirke patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, og derfor kan det supplere de andre måleinstrumenter [30,31] (se endvidere afsnit 9.1). Desuden er vurderingen af de enkelte spørgsmål centreret om patienternes egen oplevelse af, om symptomerne påvirker deres dagligdag.

MG-QOL15r-scoring ved baseline var hhv. 15,7 (95 % CI: 14,2; 17,3) og 16,6 (95 % CI: 15,3; 18) for efgartigimod- og placebo-armen. Efter første behandlingscyklus nåede patienterne den største reduktion i uge 5. Her var ændringen fra baselineværdien hhv. -7,34 (SE = 0,799) og -2,01 (SE = 0,822) for efgartigimod- og placebo-armen, hvilket resulterede i en absolut forskel på -5,36 (SE = 0,893, $p < 0,0001$). Udviklingen i MG-QOL15r fulgte samme mønster som for MG-ADL, QMG og MGC, og 10 uger efter første infusion var der ikke længere nogen tegn på forskel mellem efgartigimod- og placebo-armen.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet målt ved MG-QOL15r

Medicinrådet vurderer, at behandling med efgartigimod kan forbedre patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt ved MG-QOL15r – i hvert fald på kort sigt, da en ændring på ca. 5 point er mærkbar for patienten. Effekten ophører dog inden for 10 uger efter starten af behandlingscyklussen. Medicinrådet kan ikke vurdere, om effekten på helbredsrelateret livskvalitet kun skyldes en forbedring i de symptomrelaterede domæner, da data for effektmålet kun er opgjort som en samlet score. Derfor er det



muligt, at den samlede forbedring kan tilskrives de samme ændringer, som observeres ved MG-ADL, QMG og MGC. Samtidig bemærker Medicinrådet, at nogle af spørgsmålene i MG-QOL15r har generel karakter, og det kan derfor være vanskeligt at relatere disse direkte til effekter af myastenia gravis. Dette ændrer dog ikke på, at effekten på MG-QOL15r indikerer, at de ændringer, patienterne oplever ved behandling med efgartigimod, medfører, at patienterne samlet set opnår en forbigående forbedring af deres helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet bemærker dog, at der ikke foreligger data for MG-QOL15r ved senere behandlingscykler, og Medicinrådet kan derfor ikke vurdere, hvordan den cykliske reduktion efterfulgt af forværring af symptomerne påvirker patienternes helbredsrelaterede livskvalitet på længere sigt.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Medicinrådet anvender data fra både ADAPT og ADAPT+ til at vurdere sikkerheden af efgartigimod. ADAPT er den eneste kilde til en komparativ vurdering i forhold til placebo, men studiets opfølgningstid er for kort til at kunne vurdere eventuelle uønskede hændelser ved længerevarende behandling.

I ADAPT bestod sikkerhedspopulationen af alle patienter, der modtog minimum én dosis af studiemedicinen, inkl. patienter, der ikke var AChR Ab+ (84 patienter for efgartigimod og 83 placebo).

Tabel 8 viser en oversigt over kvantitative mål for uønskede hændelser i ADAPT.

Tabel 8. Kvantitative opgørelser over uønskede hændelser i ADAPT

	Efgartigimod (n = 84)	Placebo (n = 83)
Totalt antal uønskede hændelser	252	270
Andel, der oplever minimum én uønsket hændelse	77 %	84 %
Totalt antal alvorlige uønskede hændelser	4	7
Andel, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse	5 %	8 %
Forekomne alvorlige uønskede hændelser	Trombocytose, rektal adenokarcinom, forværring af myastenia gravis og depression	Myokardieinfarkt, atrie fibrillation, spinal ligament ossification, øvre luftvejsinfektion, spinal kompressionsfraktur, forværring af myastenia gravis og myasten krise



	Efgartigimod (n = 84)	Placebo (n = 83)
Andel, der ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser	3,6 %	3,6 %
Hypigste uønskede hændelser		
Bronkitis	6,0 %	2,4 %
Nasopharyngitis	11,9 %	18,1 %
Infektion i øvre luftveje	10,7 %	4,8 %
Urinvejsinfektion	9,5 %	4,8 %
Hovedpine	28,6 %	27,7 %
Kvalme	8,3 %	10,8 %
Diarré	7,1 %	10,8 %
Skade, forgiftning eller procedural komplikation	11,9 %	14,5 %
Hud eller subkutan vævpåvirkning	10,7 %	9,6 %
Infusionsrelateret hændelse	4 %	10 %
Hoste	3,6 %	6,0 %
Oropharynx-smerter	3,6 %	8,4 %
Øjenproblemer (Eye disorders)	8,3 %	4,8 %
Hypertension	3,6 %	7,2 %

Tabel 9 viser en oversigt over uønskede hændelser for den samlede population i ADAPT+. Den samlede population i ADAPT+ indeholdt 145 patienter, og patienterne havde modtaget maksimalt 17 behandlingscykler. Median varighed af behandlingscykler var 50-70 dage.



Tabel 9. Oversigt over uønskede hændelser på systemorganklasse-niveau fra ADAPT+

Systemorganklasse	ADAPT+ efgartigimod total (n = 145)
Andel, der oplever minimum én uønsket hændelse	84,8 %
Andel, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse	15,1 %
Andel, der ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser	5,5 %
Blod- og lymfe	6,2 %
Gastrointestinale	23,4 %
Generelle og administrationsite-relaterede	21,4 %
Infektioner	55,2 %
Skade, forgiftning eller procedural komplikation	14,5 %
Laboratorietests	12,4 %
Muskuloskeletal og bindevæv	21,4 %
Nervesystem	41,4 %
Respiratoriske	13,8 %
Hud og subkutant væv	15,2 %
Vaskulære	9,7 %

EMA har desuden foretaget en samlet analyse af data fra ADAPT og ADAPT+ [15]. Heri fremhæver de, at der forekom 11 neoplasme-hændelser i 8 patienter i den samlede gruppe behandlet med efgartigimod (1 hændelse i ADAPT og 10 hændelser fordelt på 7 patienter i ADAPT+) og kun 1 hændelse i placebogruppen. 6 af de rapporterede hændelser blev kategoriseret som alvorlige (kolon-adenokarcinom, malign lungeneoplasme, pankreaskarcinom, prostatacancer, rektal karcinom og vulvacancer). Alle hændelserne blev anset for ikke at være relateret til efgartigimod-behandlingen.

Desuden fremhæver EMA en øget risiko for infektioner (særligt opportunistiske infektioner) og mulig påvirkning af nyrerne grundet potentiel ophobning af IgG-immunkomplekser i nyrerne som potentielle risici ved langtidsbehandling. Nyrepåvirkninger bliver dog kun anset som en risiko for patienter, der har moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion. Det nuværende datagrundlag er ikke tilstrækkeligt til at kunne bekræfte eller afkræfte disse risici.



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Størstedelen af de observerede uønskede hændelser var ikke alvorlige, og andelen, der ophørte behandling grundet uønskede hændelser, var lav både i ADAPT (3,6 %) og i ADAPT+ (5,5 %). Det viser, at efgartigimod umiddelbart er veltolereret til kortere tids behandling. Medicinrådet vurderer dog, at det nuværende datagrundlag ikke er tilstrækkeligt til en dybdegående vurdering af sikkerheden, da efgartigimod må antages at være en livslang behandling for patienter, der responderer, og der derfor kan opstå betydelige komplikationer ved brug i klinisk praksis, som ikke er identificeret i studiet. Ligesom EMA hæfter Medicinrådet sig særligt ved risikoen for alvorlige infektioner ved langvarig IgG depletion og forekomsten af neoplasmer i patienter behandlet med efgartigimod i ADAPT og ADAPT+ [15]. Studiepopulationen i ADAPT er relativt ung (ca. 47 år i gennemsnit), og Medicinrådet forventer ikke, at den generelle risiko for neoplasmer er særligt stor i denne aldersgruppe. Medicinrådet bemærker dog, at risikoen for neoplasmer generelt er forhøjet i patienter med myastenia gravis, særligt for patienter i langvarig behandling med non-steroid immunsuppressiva [32]. Medicinrådet vurderer, at neoplasmefforekomsten kan være højere grundet kombinationen af immunsuppressive lægemidler, som de fleste af patienterne i ADAPT modtager. Ca. halvdelen af patienterne modtog både non-steroid immunsuppressiva og kortikosteroid som SoC i ADAPT, og tillæg af efgartigimod kan medføre en større risiko, end hvis patienternes øvrige immunsuppressive behandling var blevet seponeret. Medicinrådet kan ikke drage nogen konklusioner angående risikoen for neoplasmer ved behandling med efgartigimod, men vurderer i henhold til EMAs vurdering, at der bør være en særlig opmærksomhed og opfølgning på dette.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den væsentligste kilde til usikkerhed i den kliniske vurdering er den korte opfølgningstid for det placebo-kontrollerede studie. Der forelægger hovedsageligt placebo-kontrollerede data fra den første behandlingscyklus (4 uger), og behandlingen er tiltænkt som en livsvarig behandling. Derfor kan Medicinrådet ikke vurdere den kliniske effekt og sikkerhed af efgartigimod ud over en meget kort periode. Data ved længere opfølgningstid (op til 17 behandlingscykler, median 588 dage) er kun tilgængeligt fra det ukontrollerede opfølgingsstudie, og her er der stor sandsynlighed for systematisk bias i effektvurderingerne, særligt i MG-ADL, der er en subjektiv patientrapporteret score. Derudover er det naturlige sygdomsforløb med myastenia gravis karakteriseret ved fluktuerende symptomer, der gør det vanskeligt at skelne effekten af den aktive behandling fra naturlige variationer i symptomerne i det ukontrollerede opfølgingsstudie. Den korte opfølgningstid og den relativt lille studiepopulation betyder desuden, at Medicinrådets vurdering af sikkerheden er meget usikker, da sjældnere alvorlige bivirkninger og bivirkninger ved længere tids eksponering (særligt infektioner og neoplasmer) sandsynligvis ikke vil opstå i studiet.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med efgartigimod i tillæg til SoC (herfra blot benævnt efgartigimod) sammenlignet med SoC alene. Analysen er baseret på data for patienter med AChR Ab+ fra ADAPT og ADAPT+.

3.1 Analyseperspektiv

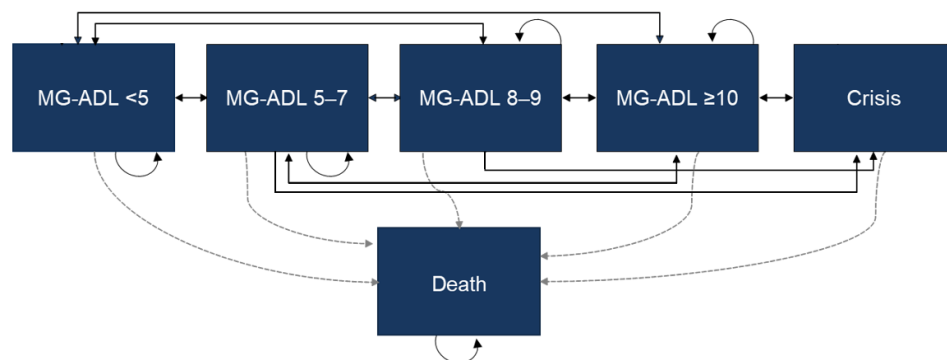
Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv. Gennemsnitsalderen i ADAPT var 47 år, og ansøgers analyse har en tidshorizont på ca. 53 år svarende til en livstids-tidshorizont. Omkostninger og sundhedsgevinster er diskonteret med en rente på 3,5 % fra år 1-35 og herefter diskonteret med en rente på 2,5 %.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Jf. Medicinerådets opdaterede ansøgningskema anvender Medicinerådet en diskonteringsrente på 3,5 % i hele analysens tidshorizont. Derudover anvender Medicinerådets ansøgers analyseperspektiv.

3.2 Model

Ansøger estimerer de inkrementelle omkostninger og QALY-gevinsten forbundet med efgartigimod og SoC baseret på en Markov-model. Modellen har en cykluslængde på fire uger, og der anvendes *half-cycle correction*. Modellen består af helbredsstadier baseret på patienternes MG-ADL-score, og om de får myasten krise (*crisis*). Figur 7 viser modellens opbygning.



Figur 6. Illustration af ansøgers model

Ansøger grupperer MG-ADL-scorer for at inddele patienterne i følgende helbredsstadier: MG-ADL < 5, MG-ADL 5-7, MG-ADL 8-9 og MG-ADL ≥ 10. Ansøger argumenterer for inddelingen ud fra følgende:

- En klinisk eksperts vurdering om, at MG-ADL-score < 5 giver minimale symptomer.



- *Clustering*-metode, der opdeler grupperne ud fra MG-ADL-score og EQ-5D-5L-data for at danne mere homogene grupper ud af heterogene observationer.
- En forskel på to point på MG-ADL-scoren antages at være klinisk betydende for patienten, og ansøger har derfor splittet gruppen for MG-ADL 5-9 op i to grupper.

Medicinrådets vurdering af modellens opbygning

Inddelingen af helbredsstadier på baggrund af MG-ADL-score vurderes at have væsentlige begrænsninger i forhold til at gruppere patienter med sammenlignelig sygdomsbyrde. Som beskrevet i bilaget (afsnit 9.1) er der ikke nødvendigvis sammenhæng mellem en MG-ADL-score og patientens sygdomsbyrde, da scoren ikke er vægtet i forhold til de forskellige domæners betydning for den helbredsrelaterede livskvalitet. Et stort internationalt registerstudie, der havde til formål at undersøge konsekvenserne af myastenia gravis for patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, viste, at subdomænerne motoriske symptomer og åndedræt påvirkede den helbredsrelaterede livskvalitet ved EQ-5D-5L ca. 4 gange så meget som bulbære og okulære symptomer (MyRealWorld-MG, [9]). Det er derfor væsentligt, hvilke domæner patienterne scorer højt på. Det er ikke muligt at opdele modellen yderligere i, hvilke domæner der er påvirket. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang, men bemærker, at dette er en begrænsning ved modellens opbygning. Det er ikke muligt at undersøge, hvilken betydning det har for analysens resultat.

3.2.1 Ansøgers antagelser vedr. behandling i helbredsstadierne

Ansøgers antagelser vedr. behandling i MG-ADL < 5

Patienten oplever ingen eller minimale symptomer. Behandling med efgartigimod og steroidbehandling pauseres, indtil patientens symptomer forværres, og patienten rykker til et værre helbredsstadium.

Ansøgers antagelser vedr. behandling i MG-ADL 5-7

Patienten har milde symptomer. Patienter, der behandles med efgartigimod, modtager kontinuerlig behandling med en ugentlig infusion i fire uger efterfulgt af fire ugers pause. Baseret på ADAPT antager ansøger, at 75 % af patienterne fast modtager systemisk kortikosteroid, hvoraf 91 % af disse modtager høj dosis (18 mg/dag), og 9 % modtager lav dosis (3 mg/dag).

Ansøgers antagelser vedr. behandling i MG-ADL 8-9

Patienten har moderate symptomer. Patienter, der behandles med efgartigimod, modtager kontinuerlig behandling med en ugentlig infusion i fire uger efterfulgt af fire ugers pause. Baseret på ADAPT antager ansøger, at 75 % af patienterne fast modtager systemisk kortikosteroid ligesom i MG-ADL 5-7. I tillæg modtager 50 % af patienterne vedligeholdelsesbehandling med IVIG én gang om måneden, hvis de ikke er i et behandlingsforløb med efgartigimod.

Ansøgers antagelser vedr. behandling i MG-ADL > 10

Patienten har svære symptomer. Patienter, der behandles med efgartigimod, modtager kontinuerlig behandling med en ugentlig infusion i fire uger efterfulgt af fire ugers pause. Baseret på ADAPT antager ansøger, at 75 % af patienterne fast modtager systemisk



kortikosteroid ligesom i MG-ADL 5-7. I tillæg antager ansøger, at 100 % af patienterne modtager vedligeholdelsesbehandling med IVIG én gang om måneden, hvis de ikke er i et behandlingsforløb med efgartigimod.

Ansøgers antagelser vedr. behandling i myasten krise

Patienten indlægges og modtager akutbehandling med IVIG mod symptomerne. Behandling med efgartigimod og SoC pauseres, mens patienten er i krisestadiet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers antagelser vedr. behandling i helbredsstadierne

Som beskrevet i 1.4 anvendes behandling med IVIG stort set udelukkende som akut behandling af truende eller opstået myasten krise, og Medicinrådet vurderer, at ansøgers antagede forbrug af IVIG for patienter med MG-ADL-score > 7 er kraftigt overestimeret. Dette medfører en kraftig overestimering af de samlede omkostninger til komparatoren over for efgartigimod i forhold til de reelle behandlingsomkostninger i dansk klinisk praksis.

Tillægget af IVIG til SoC betyder også, at den kliniske effekt af SoC ikke kan modelleres korrekt ved at anvende data fra placebo-armen i ADAPT. I ADAPT måtte patienterne ikke modtage IVIG som en del af SoC. IVIG var kun tilladt som '*rescue treatment*' ved markant symptomforværring eller truende myasten krise, og hvis patienterne modtog '*rescue treatment*', blev studiebehandlingen afsluttet. Det er tidligere vist i kliniske studier, at IVIG har en klinisk effekt på symptomscoren (QMG, MGC og MG-ADL) for patienter med myastenia gravis og akut sygdomsforværring [33,34]. Derfor introducerer ansøger en væsentlig skævhed mellem den modellerede effekt og de samlede omkostninger for SoC, hvilket får efgartigimod til at fremstå mere omkostningseffektivt.

Medicinrådet ekskluderer IVIG som vedligeholdelsesbehandling i egen analyse, så analysen følger dansk klinisk praksis. Enkelte patienter modtager IVIG i dag pga. særlige omstændigheder, men disse inkluderes ikke i analysen, da effekten af IVIG ikke kan medregnes. Behandling med IVIG inkluderes kun som behandling ved myasten krise, hvilket stemmer overens med dansk klinisk praksis. Antagelserne vedr. myasten krise er præsenteret i afsnit 3.2.2.

Medicinrådet vurderer derudover, at ansøgers antagelse om, at en større andel patienter modtager fast højdosis livslang steroidbehandling, ikke stemmer overens med dansk klinisk praksis. Som udgangspunkt er der ingen danske patienter, som får højdosis steroidbehandling i en længere periode, og man vil altid forsøge at trappe patienterne ud af steroidbehandling. Medicinrådet antager derfor i egen hovedanalyse, at ingen patienter modtager højdosis steroidbehandling som en fast del af deres behandlingsforløb. Nogle patienter får en lav dosis steroidbehandling over en længere periode, og Medicinrådet anvender derfor ansøgers andel af patienter, der modtager lavdosis steroidbehandling, i Medicinrådets analyse.

Endeligt vurderer Medicinrådet, at ansøgers antagelse om, at patienter pauserer steroidbehandling ved en MG-ADL-score < 5, ikke stemmer overens med dansk praksis. Patienterne fortsætter som udgangspunkt det behandlingsregime, patienten hele tiden har modtaget, så længe det vurderes at gavne patienten.



3.2.2 Transitionssandsynligheder

Fordelingen af patienter i helbredsstadierne er baseret på baselinefordelingen af AChR Ab+-patienter i hvert helbredsstadium i ADAPT, se Tabel 10. Ingen patienter startede i MG-ADL < 5 eller myasten krise-stadiet.

Tabel 10. Baselinefordeling af patienter i hvert helbredsstadium ved modellens start baseret på ADAPT

MG-ADL-score	Efgartigimod + SoC (n)	SoC + placebo (n)	Samlet antal patienter (n)	Anvendt fordeling ved modellens baseline
MG-ADL < 5	0	0	0	0,0 %
MG-ADL 5-7	16	18	34	26,4 %
MG-ADL 8-9	25	29	54	41,9 %
MG-ADL ≥ 10	24	17	41	31,8 %
Total	65	64	129	100 %

Ansøger estimerer transitionssandsynligheder, der angiver patienternes bevægelse mellem helbredsstadierne, baseret på data fra ADAPT og ADAPT+. Ansøger *pooler* data fra de to studier for efgartigimod-armen for at øge antallet af patienter til estimeringen af transitionssandsynlighederne. Ansøger argumenterer for, at dette er rimeligt, da effekten af efgartigimod er sammenlignelig i de to studier og konsistent for hver behandlingscyklus over tid (se afsnit 2.4.3).

En væsentlig antagelse i ansøgers analyse er, at patienter i SoC-armen flyttes tilbage til baselinefordelingen ved uge 16, hvor der ikke er yderligere data fra ADAPT, se Tabel 11. Det vil sige, at uanset hvilket helbredsstadium patienterne befandt sig i ved uge 16, flyttes alle til en fordeling i helbredsstadierne, der er tilsvarende fordelingen ved baseline. Derved annulleres placeboeffekten i SoC-armen i størstedelen af modellens tidshorisont. Patienterne, der permanent ophører behandling med efgartigimod, får samme transitionssandsynligheder som SoC-armen. Ansøger antager dog, at 15 % af patienterne i MG-ADL < 5, der har ophørt behandling med efgartigimod, fortsat vil have effekt af efgartigimod efter behandlingsophøret. Dvs. at 85 % rykkes tilbage til baselinefordelingen som SoC-armen, mens de 15 % fastholdes i MG-ADL < 5. Denne antagelse har stor betydning for analysens resultat. Ansøger baserer antagelsen på, at 13 ud af 145 patienter i ADAPT+ kun modtog en behandlingscyklus gennem studieperioden på 3 år. I ADAPT var der to patienter, der havde en MG-ADL-score < 5 ved sidste infusion, og ved sidste opfølgningstidspunkt havde én patient stadig en MG-ADL-score < 5 (gennemsnitlig opfølgningstid på 154 dage). I ADAPT+ havde 10 patienter en MG-ADL-score < 5 ved sidste infusion, og ved sidste opfølgningstidspunkt havde seks patienter stadig en MG-ADL-score < 5 (gennemsnitlig opfølgningstid på 155 dage (spænd på 80; 260)). Ansøger udlader af dette, at der er en langtidseffekt af efgartigimod, som også



kunne være gældende for patienter, der ophører behandling på grund af bivirkninger eller intolerance over for behandlingen.

Ansøgers anvendte datakilder til transitionssandsynlighederne ses i Tabel 11.

Tabel 11. Ansøgers anvendte datakilder til estimering af transitionssandsynligheder mellem helbrestadier baseret på MG-ADL-score

Modelcyklus	Efgartigimod		SoC
	MG-ADL < 5	MG-ADL ≥ 5	Alle patienter
Baseline – uge 4	Ikke relevant. Ingen patienter startede i MG-ADL < 5.	Data fra efgartigimod-armen i ADAPT, når patienterne er i behandling (fire ugers behandling).	Data fra placebo-armen i ADAPT
Uge 4-8	Data fra placebo-armen i ADAPT	Data fra efgartigimod-armen i ADAPT, når patienterne er mellem behandlinger (fire ugers pause). Transitionerne gentages hver gang, patienterne er mellem behandlinger resten af modellens varighed.	Data fra placebo-armen i ADAPT
Uge 8-12	Data fra placebo-armen i ADAPT	Gennemsnitlig transitionssandsynlighed baseret ADAPT og ADAPT+ for cyklus 2-14, når patienterne modtager behandling. Transitionerne gentages, så længe patienterne modtager behandling resten af modellens varighed.	Data fra placebo-armen i ADAPT
Uge 12-16	Data fra placebo-armen i ADAPT	-	Data fra placebo-armen i ADAPT
Uge 16-20	Data fra placebo-armen i ADAPT. Transitionerne gentages gennem resten af modellens varighed indtil behandlingsophør. 85 % flyttes tilbage til baselinefordelingen, mens 15 % fastholdes i MG-ADL < 5-stadiet.	-	Patienterne føres ved uge 16 tilbage til baselinefordelingen og bliver der frem til død.



Patienternes risiko for at komme i helbredsstadiet med myasten krise er baseret på et studie af Ramos Fransi fra 2015 [35]. Ansøger antager, at alle patienter i helbredsstadier med MG-ADL-score ≥ 5 har en risiko på 0,09 % pr. modelcyklus for at rykke til myasten krise-stadiet. Ansøger antager, at en patient befinder sig i myasten krise-stadiet i én modelcyklus, hvorefter patienterne rykker til helbredsstadiet MG-ADL ≥ 10 . Behandlingen i myasten krise-stadiet antages at være med IVIG, hvilket betyder, at effekten af IVIG ved myasten krise modelleres ved, at patienten rykker til MG-ADL ≥ 10 . Under myasten krise antages det, at patienter pauserer efgartigimod og/eller SoC for at modtage IVIG/'rescue treatment'.

Medicinerådets vurdering af ansøgers tilgang til estimering af transitionssandsynligheder
Medicinerådet vurderer, at intet i de kliniske data eller i lægemidlets virkningsmekanisme indikerer, at der skulle være en vedvarende effekt af efgartigimod, der rækker ud over tiden i behandling (se afsnit 2.4.3, 2.4.4 og 2.4.6). Ansøger bygger sin antagelse på ukontrollerede observationer, der ikke dokumenterer nogen blivende effekt af efgartigimod ud over behandlingsophør, når man tager forløbet i SoC-armen i betragtning. Ansøger har ikke gjort det muligt at fjerne effekten for samtlige patienter. Som minimum vil 1 % fortsat have effekt af efgartigimod i ansøgers model, og Medicinerådet anvender derfor denne antagelse i egen analyse.

Ansøger er ikke konsistent med anvendelsen af data i de to behandlingsarme. Til modellering af effekten af efgartigimod for patienter med MG-ADL < 5 anvender ansøger data fra placebo-armen til at estimere transitionssandsynligheder. Da effekten i placebo-armen i ADAPT var mere stabil sammenlignet med efgartigimod-armen, betyder det, at patienterne i højere grad forbliver i Mg-ADL < 5 i efterfølgende cykler, når data for placebo-armen anvendes. Den aftagende effekt af efgartigimod, der opstår efter de fire ugers behandling med ugentlige infusioner (se Figur 3A), medregnes derfor ikke i transitionssandsynlighederne. Efter forespørgsel fra Medicinerådet har ansøger indsendt data fra efgartigimod-armen for patienter med MG-ADL < 5 , og Medicinerådet anvender disse data i egen analyse for at modellere transitionerne korrekt ud fra de faktiske studiedata.

Det er derudover ikke konsistent, hvornår ansøger vælger at *poole* data, og hvornår data for de enkelte cykler anvendes. Fx *pooles* data for efgartigimod for cyklus 2-14 for at opnå mere robuste transitionssandsynligheder, der er baseret på flere observationer. Tilsvarende kunne være gjort for SoC-armen, men ansøger vælger i stedet at anvende data fra hver cyklus. Det er ligeledes ikke konsistent, hvornår ansøger anvender data for ADAPT+ til at informere transitionssandsynlighederne. ADAPT+ anvendes kun til at informere patienter, der har MG-ADL ≥ 5 , mens transitionerne for MG-ADL < 5 kun er baseret på ADAPT. Det er usikkert, hvilken betydning det har for analysens resultat, og det er ikke muligt at undersøge nærmere, hvordan det påvirker resultatet.

De anvendte transitionssandsynligheder kan ses i Bilag 2, afsnit 9.2.



3.2.3 Akut forværring af symptomer (eksacerbation)

Ansøger inkluderer risikoen for, at patienterne får akut forværring af symptomer (eksacerbation) i analysen. Der medregnes kun eksacerbationer, som kræver behandling på hospitalet, da ansøger argumenterer for, at det er disse hændelser, som har betydning for patienternes helbredsrelaterede livskvalitet og omkostningerne.

Risikoen for eksacerbation er baseret på ADAPT for ITT-populationen for at opnå et større datagrundlag, og risikoen er opgivet for hver behandlingsarm og ikke for hvert helbredsstadie. I ADAPT fik én patient i efgartigimod-armen og to patienter i placebo-armen en eksacerbation, hvilket svarer til en risiko på hhv. 0,001 % og 0,003 % pr. cyklus.

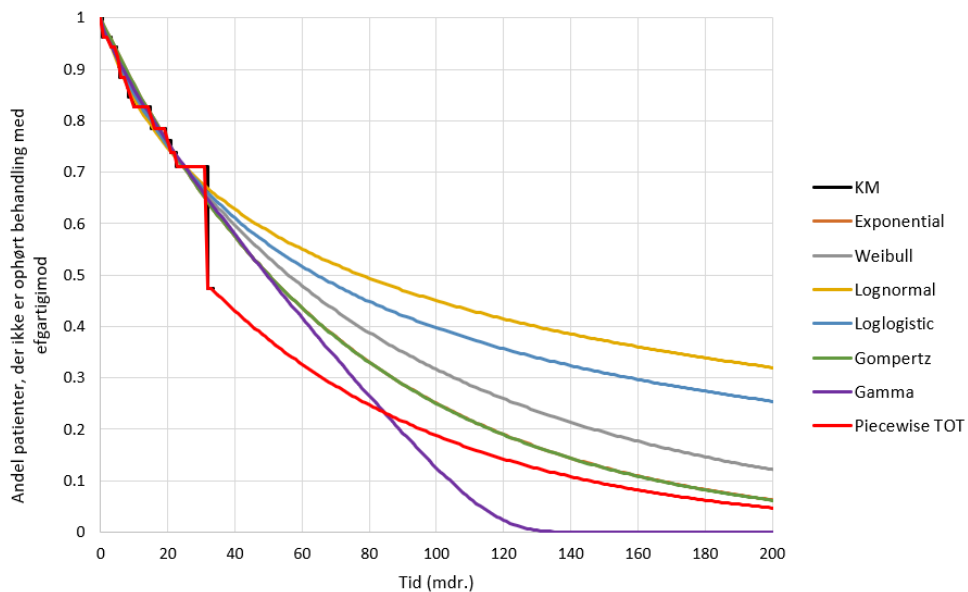
Medicinerådets vurdering af antagelserne vedr. eksacerbation

Det er usikkert, om der er forskel i andelen af patienter, der får eksacerbationer, da risikoen er baseret på hhv. en og to hændelser, der anvendes som en konstant risiko over 53 år. Medicinerådet anvender dog ansøgers antagelser vedr. eksacerbation, da parameteren ikke er betydende for analysens resultat.

3.2.4 Behandlingsvarighed

12/65 patienter (ca. 18 %) af patienterne i ADAPT responderede ikke på efgartigimod efter to behandlingscykler. Ansøger inkluderer omkostningerne til efgartigimod for denne gruppe patienter, men giver dem fra start transitionssandsynligheder som SoC-armen, dog med samme antagelse om en blivende effekt for 15 % af patienterne, der når MG-ADL < 5 (på trods af at patienterne er ophørt pga. manglende effekt). Alle patienter, der ophører behandling med efgartigimod, tildeles de samme transitionssandsynligheder.

Behandlingsvarigheden for patienter, der havde indledende respons på efgartigimod, er modelleret ud fra *time-on-treatment* (ToT)-data fra ADAPT, hvilket omregnes til en sandsynlighed pr. cyklus for at være i behandling. Ansøger anvender en stykvis model, hvor Kaplan-Meier (KM)-data anvendes den første del af ToT-kurven frem til sidste KM-observation, hvorefter ansøger overgår til at anvende ekstrapoleret data baseret på en eksponentiel funktion. Ansøgers ToT-kurve (rød) kan ses på Figur 8.



Figur 7. ToT-kurver for efgartigimod baseret på parametriske fordelinger og en stykvis model. Den eksponentielle funktion ligger oven i gamma-funktionen.

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarigheden

Ansøgers valg om at anvende al ToT KM-data og først derefter overgå til at bruge ekstrapoleret data underestimerer formentlig behandlingsvarigheden for efgartigimod. Det skyldes, at den sidste observation er baseret på en enkelt hændelse blandt tre patienter under risiko (*numbers at risk*). Andelen af patienter i behandling falder således fra ca. 71 % til ca. 47 % baseret på én patients behandlingsophør. *Numbers at risk* er reduceret så betydeligt, at Medicinrådet vurderer, at det ikke er rimeligt at anvende de sidste enkelte hændelser (KM-data) til at modellere ToT for den periode, hvor der kun er tre patienter, der fortsat er under risiko. Ansøger har inkluderet muligheden for at ekstrapolere data baseret på en parametriske funktion over hele behandlingsforløbet, og Medicinrådet vælger denne tilgang i sin hovedanalyse for at modellere en mere sandsynlig ToT-kurve.

Medicinrådet vurderer, at behandling med efgartigimod generelt er en livslang behandling for patienter, der indledningsvist har opnået god effekt af behandlingen, og som ikke stopper grundet bivirkninger. Medicinrådet forventer derfor, at der kan komme et plateau på ToT-kurven, der indikerer, at patienter, der har effekt af og tolererer behandlingen, vil fortsætte resten af livet. Medicinrådet anvender i egen hovedanalyse den parametriske funktion, der er baseret på log-normal-fordelingen (gul kurve). Der er stor usikkerhed om behandlingsvarigheden, men Medicinrådet vurderer, at denne kurve formentlig afspejler det mest klinisk plausible scenarie, hvor ca. 30 % af patienterne fortsætter i livslang behandling. Grundet den store usikkerhed om ekstrapolering af ToT præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor en eksponentiel fordeling anvendes til at ekstrapolere ToT-data. Kurven, der er baseret på den eksponentielle fordeling, afspejler den korteste estimerede behandlingsvarighed, mens log-normal



afspejler den længste estimerede behandlingsvarighed. Dermed afspejler de to analyser de to yderscenerier baseret på det tilgængelige datagrundlag.

3.2.5 Overlevelse

Ansøger anvender data fra den generelle befolkning fra Danmarks Statistik til at estimere overlevelsen. Der er øget risiko for død forbundet med myasten krise og kronisk brug af kortikosteroider.

Risikoen for død ved myasten krise er baseret på gennemsnittet mellem en række studier [36–41], der undersøger dødeligheden ved myasten krise. Mortalitetsraten forbundet med myasten krise var i disse studier mellem 4,4 % og 36,2 %, og ansøger anvender gennemsnittet mellem alle studierne på 12 % i analysen.

Den øgede risiko forbundet med steroidbehandling antages at afhænge af, om patienterne modtager en høj eller lav dosis. Medicinrådet antager i egen hovedanalyse, at ingen patienter modtager en fast højdosis steroidbehandling, og derved ekskluderes den øgede dødelighed i forbindelse med højdosis behandling. Ansøger antager, at patienter, der får lavdosis steroidbehandling, har en HR på 1,01 sammenlignet med den generelle befolkning. Dette er baseret på gennemsnitlige HR'er fra studier [42,43], som definerer højdosis steroidbehandling som 5 mg pr. dag.

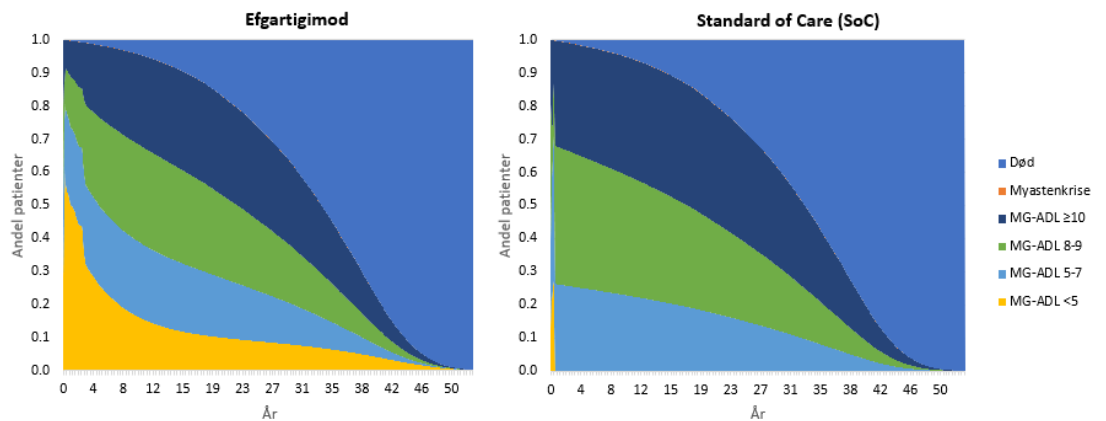
Baseret på ansøgers tilgang estimeres en restlevetid på 31,4 år og 30,7 år for hhv. efgartigimod-armen og SoC-armen.

Medicinrådets vurdering af ansøgers tilgang til estimering af overlevelsen

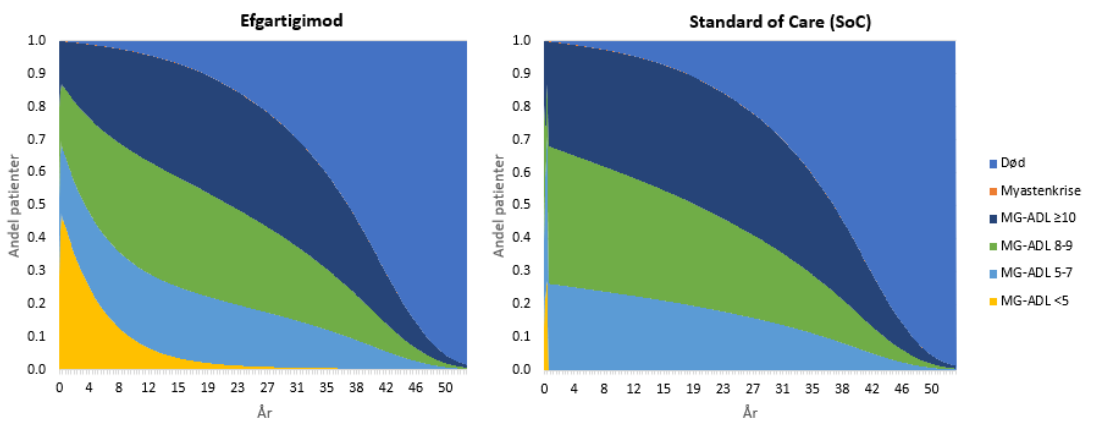
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang. Dødeligheden forbundet med myasten krise er formentlig høj i forhold til dødeligheden blandt danske patienter, men antagelsen er ikke betydende for analysens resultat. Ligeledes har antagelsen om øget dødelighed ved fast lavdosis steroidbehandling ingen betydning for analysens resultat.

3.2.6 Modeloutput

Figur 9 viser fordelingen af patienter i hvert helbredsstadie over tid for hhv. efgartigimod-armen og SoC-armen baseret på ansøgers modelantagelser. Figur 10 viser fordelingen baseret på antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 8. Ansøgers analyse: Fordeling af patienter i hvert helbredsstadie over modellens tidshorisont for patienter i efgartigimod-armen og SoC-armen



Figur 9. Medicinrådets analyse: Fordeling af patienter i hvert helbredsstadie over modellens tidshorisont for patienter i efgartigimod-armen og SoC-armen

Tabel 12 viser de estimerede gennemsnitlige tider, patienterne befinder sig i helbredsstadierne over en livslang tidshorisont baseret på modelantagelserne beskrevet i dette kapitel.

Tabel 12. Patienternes estimerede gennemsnitlige tid i helbredsstadierne (år) i Medicinrådets hovedanalyse

Behandling	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10	Myasten krise	Restlevetid
Efgartigimod	2,92	7,65	11,29	13,11	0,03	34,99
SoC	0,11	7,75	12,11	14,87	0,03	34,88



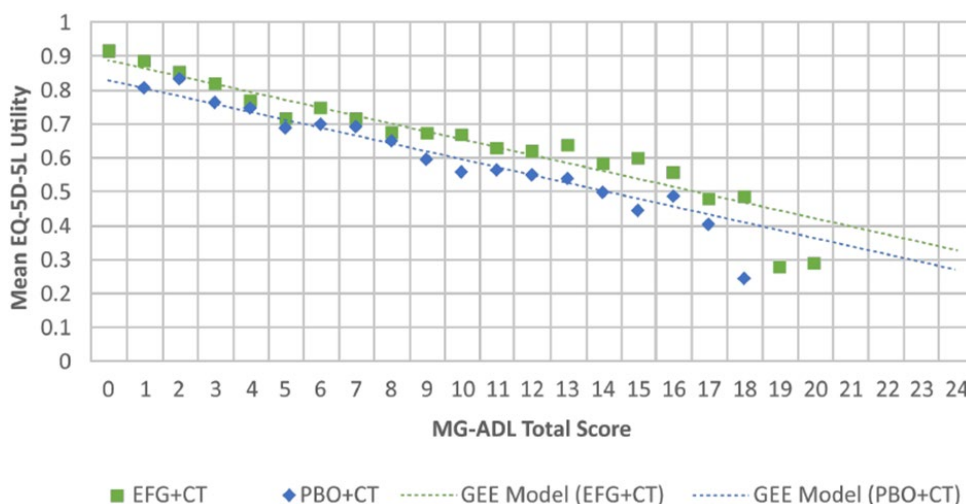
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.3.1 Estimerede nytteværdier for helbredsstadier defineret ud fra MG-ADL-score

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i ADAPT indsamlet EQ-5D-5L-data med ugentlige intervaller de første 8 uger i den pågældende behandlingscyklus, og hver anden uge indtil næste behandlingscyklus starter. Bilag 3 i afsnit 9.3 viser antal besvarelser for hver arm ved hvert indsamlingstidspunkt.

EQ-5D-5L-data anvendes til at estimere nytteværdier for de fire helbredsstadier defineret ud fra MG-ADL-score, og der anvendes danske præferencevægte [44]. 65 patienter og 64 patienter besvarede spørgeskemaet ved baseline for hhv. efgartigimod-armen og SoC-armen. Ansøger aldersjusterer nytteværdierne jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger vælger at estimere behandlingsspecifikke nytteværdier, hvilket vil sige, at nytteværdien for et helbredsstadium afhænger af, hvilken behandling patienten får. Helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model bør som udgangspunkt være opdelt ud fra helbredstilstande, hvor det må antages, at sygdomsbyrden er sammenlignelig inden for hvert af stadierne. Det vil sige, at det ville være forventeligt, at alle patienter har den samme nytteværdi, når de er i det samme helbredsstadium. Ansøger argumenterer dog for, at patienter, der modtager efgartigimod, vil have en bedre helbredsrelateret livskvalitet og dermed højere nytteværdi sammenlignet med patienter i SoC-armen, som er i det samme helbredsstadium. Ansøger baserer denne antagelse på en regressionsanalyse, der finder, at behandlingseffekten er en statistisk signifikant variabel, når MG-ADL-score sammenholdes med nytteværdier baseret på EQ-5D-5L (se Figur 11). Dermed vurderer ansøger, at modellens opdeling i helbredsstadier ikke tilstrækkeligt opfanger forskellen i helbredsrelateret livskvalitet mellem behandlingsarmene. Derfor estimerer ansøger to sæt nytteværdier pr. helbredsstadium; et sæt for hver behandlingsarm. Ansøger har udført en analyse med en *generalized estimating equations*-model (GEE-model), som viste, at patienter, der modtog efgartigimod, havde en forbedring i nytteværdi på 0,083 for den samme MG-ADL-score sammenlignet med patienter, der modtog SoC alene.



Figur 10. Ansøgers regressionsanalyse af MG-ADL-score i forhold til nytteværdier baseret på EQ-5D-5L-data for efgartigimod og SoC (figur fra [45]). EFG = efgartigimod, CT = *conventional therapy*, PBO = placebo, GEE = *Generalized Estimating Equations*.

Til at estimere de behandlingsspecifikke nytteværdier har ansøger lavet en regressionsanalyse baseret på en *mixed model* med både *fixed* og *random effects*. Estimeringen af nytteværdierne tager udgangspunkt i nytteværdien for MG-ADL < 5 i efgartigimod-armen, som derved bruges som referencepunkt (*intercept*). Til estimering af nytteværdierne for SoC-armen fratrækker ansøger forbedringen i nytteværdi på 0,083 nytteværdien for efgartigimod-armen i det pågældende helbredsstadie. Ansøgers estimerede nytteværdier kan ses i Tabel 13.

Tabel 13. Ansøgers estimerede nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)		Instrument	Præferencevægte
	Efgartigimod	SoC		
MG-ADL < 5	0,91 (0,88; 0,95)	0,83 (0,79; 0,88)	EQ-5D-5L	Danske vægte
MG-ADL 5-7	0,87 (0,84; 0,90)	0,79 (0,74; 0,83)	EQ-5D-5L	Danske vægte
MG-ADL 8-9	0,81 (0,78; 0,84)	0,73 (0,68; 0,77)	EQ-5D-5L	Danske vægte
MG-ADL ≥ 10	0,74 (0,70; 0,78)	0,66 (0,60; 0,71)	EQ-5D-5L	Danske vægte

Medicinerådets vurdering af de estimerede nytteværdier for helbredsstadier defineret ud fra MG-ADL-score

Ansøger anvender EQ-5D-5L-data og danske præferencevægte, hvilket er i overensstemmelse med Medicinerådets metodevejledning. Medicinerådet vurderer, at ansøgers regressionsanalyse er rimelig, og anvender derfor ansøgers antagelser i egen analyse. Medicinerådet bemærker dog, at forskellen mellem nytteværdier for efgartigimod-armen og SoC-armen på 0,083 er påfaldende stor i forhold til, at patienterne er i det samme helbredsstadie, hvor der antages at være sammenlignelig sygdomsbyrde.



Der er ikke noget åbenlyst klinisk rationale for, hvorfor forskellen mellem behandlingsarmene skulle være så stor. Medicinrådet anvender ansøgers nytteværdier, da de reflekterer, hvad studiedata viser, men undersøger betydningen af antagelsen om at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier i en følsomhedsanalyse. I følsomhedsanalysen anvendes nytteværdierne for efgartigimod også i SoC-armen, så der er én fælles nytteværdi for hvert helbredsstadie.

3.3.2 Fald i nytteværdi forbundet med myasten krise, steroidforbrug og eksacerbationer

Myasten krise

Patienter, der oplever myasten krise, har en væsentlig forringet helbredsrelateret livskvalitet. Ansøger inkluderer dette i analysen ved at anvende en nytteværdi på 0,414 for patienter, der befinder sig i helbredsstadiet. Denne nytteværdi er baseret på EQ-5D-5L-data fra MyRealWorld MG [9] med danske præferencevægte. I modellen er patienterne i myasten krise i én cyklus, svarende til fire uger.

Steroidforbrug

Ansøger vurderer, at det er relevant at medregne det fald i nytteværdi, der kan komme af kontinuerligt forbrug af systemisk kortikosteroid, da langtidseffekten af steroidbehandlingen på patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ikke forventes at være opfanget i EQ-5D-5L-data fra ADAPT, hvor patienternes steroidforbrug ikke måtte ændres ifølge studieprotokollen. Ansøger anvender et gennemsnit mellem to studier [46,47], der rapporterer et fald i nytteværdi ved kronisk behandling med steroid. På den baggrund estimeres et fald i nytteværdi på 0,18 for patienter, der får en høj dosis steroid, og et fald på 0,07 for patienter, der modtager en lav dosis steroid.

Eksacerbationer

Ansøger antager, at eksacerbationer giver et fald i den helbredsrelaterede livskvalitet på 0,16, og at en eksacerbation varer i ca. 21 dage. Ansøger baserer dette på et studie af Van Wilder et al. (2019) [48].

Medicinrådets vurdering af fald i nytteværdi relateret til myasten krise, steroidforbrug og eksacerbationer

Medicinrådet ekskluderer kronisk behandling med højdosis kortikosteroid, og dette fald i nytteværdi er derfor ikke relevant i Medicinrådets analyse. Ansøgers antagelser vedr. fald i nytteværdier ved myasten krise, lavdosis steroidbehandling og eksacerbationer vurderes at være usikre, men Medicinrådet anvender antagelserne i egen analyse, da parametrene har minimal betydning for analysens resultat.

3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger til behandling af myasten krise, komplikationer relateret til steroidbehandling og eksacerbationer, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger og patientomkostninger.



Medicinrådet har i egen hovedanalyse ekskluderet vedligeholdelsesbehandling med IVIG og fast højdosis steroidbehandling, og ansøgers antagelser vedr. dette præsenteres derfor ikke yderligere. Det er næsten udelukkende lægemiddelomkostningerne forbundet med efgartigimod, der driver de inkrementelle omkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt dosering og administrationsfrekvens for efgartigimod som beskrevet i afsnit 2.3.2. Gennemsnitsvægten i ADAPT var 80,6 kg, og ansøger anvender denne vægt til at estimere lægemiddelomkostningerne til behandling med efgartigimod og immunglobuliner.

Efgartigimod kommer i hætteglas à 400 mg pr. hætteglas, hvilket svarer til, at en patient på 40 kg skal have ét hætteglas, og en patient på 80 kg skal have to hætteglas for at opnå den godkendte dosis. Det vil sige, at den gennemsnitlige patient i ADAPT-studiet skal have 806 mg efgartigimod pr. administration, hvilket kræver, at der skal bruges tre hætteglas med efgartigimod. Ansøger antager dog, at man i dansk praksis vil vælge kun at bruge to hætteglas for at undgå spild, da ansøger samtidig antager, at hætteglas ikke vil blive delt mellem patienter. Dette gøres ved at medregne *dose banding* på 10 %. Derudover estimerer ansøger en relativ dosisintensitet fra ADAPT på 96 % baseret på en gennemsnitsbetragtning på tværs af de tre behandlingscykler. Ansøger vælger dog først at fratække 4 % af lægemiddelomkostningerne for efgartigimod, efter at *dose banding*-metoden er anvendt.

Ansøger antager, at SoC består af IVIG (Privigen) med 1 mg/kg (kun for patienter, der ikke modtager efgartigimod) og kortikosteroid (75 %), AChE-hæmmer (88 %) og non-steroid immunsuppressiva (60 %). Omkostningerne til kortikosteroid, AChE-hæmmer og non-steroid immunsuppressiva har minimal betydning for analysens resultat, da det antages, at patienterne får samme behandling med SoC i begge arme, og antagelserne beskrives derfor ikke yderligere. Ansøgers antagelser om IVIG til SoC er beskrevet og vurderet i afsnit 3.2.1 og beskrives ikke yderligere her.

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostningerne for efgartigimod formentlig underestimerer omkostningerne. Ansøger tager ikke højde for, at patienter, der vejer betydeligt mere end 80 kg, har behov for tre hætteglas for at opnå den godkendte dosis. Medicinrådet vælger i egen hovedanalyse at antage, at patienterne får en dosis, der svarer til deres vægt, og at der vil være spild i de tilfælde, hvor vægten ikke passer præcis med et helt antal hætteglas. Patienter med myastenia gravis vurderes at have en sammenlignelig vægt med den generelle danske befolkning. Baseret på en antagelse om vægtfordelingen antager Medicinrådet i egen hovedanalyse, at 50 % af patienterne vejer ≤ 80 kg (svarende til to hætteglas), og 50 % af patienterne vejer > 80 kg (svarende til tre hætteglas). Da der er usikkerhed om denne antagelse, præsenterer Medicinrådet ansøgers analyse som en følsomhedsanalyse.



Medicinerådet sætter samtidig den relative dosisintensitet til 99 %, da den i ADAPT var 99,1 % og 99,2 % i de to første behandlingscykler. Det er de to første behandlingscykler, som har den største betydning for estimeringen af transitionssandsynlighederne og dermed modelleringen af effekten af efgartigimod. Medicinerådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvor den relative dosisintensitet sættes til 0,96, som er ansøgers valg.

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 14.

Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (december, 2023)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Efgartigimod	400 mg	1 hætteglas	■	Amgros
Azathioprin	25 mg	50 stk.	■	Amgros
Methotrexat	2,5 mg	100 stk.	■	Amgros
Ciclosporin	25 mg	50 stk.	■	Amgros
Tacrolimus	1 mg	50 stk.	■	Amgros
Mycophenolat	500 mg	150 stk.	■	Amgros
Cyclofosfamid	50 mg	100 stk.	■	Amgros
Prednisolon	5 mg	100 stk.	■	Amgros
Pyridostigmin	60 mg	150 stk.	■	Amgros

3.4.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af efgartigimod, som foregår med intravenøs infusion på hospitalet. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en enhedsomkostning for en sygeplejerske, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger, og antager på baggrund af et fase II-studie af efgartigimod [49], at det tager to timer at administrere behandlingen. Det svarer til en omkostning på 908 DKK pr. administration.

Ansøger inkluderer ikke administrationsomkostninger til de resterende lægemidler, der indgår i SoC, da de administreres oralt.

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender som udgangspunkt DRG-takster til at estimere administrationsomkostninger ved behandling på hospitalet. Da antagelsen vedr. enhedsomkostning for administration af efgartigimod ikke har væsentlig betydning for analysens resultat, anvender Medicinerådet dog ansøgers antagelser.



3.4.2 Omkostninger til myasten krise, eksacerbationer og komplikationer relateret til steroidbehandling

Ansøger antager, at patienter, der får myasten krise, indlægges og modtager behandling med IVIG. Til estimering af omkostningerne anvender ansøger en DRG-takst på 139.891 DKK (DRG 2023: 01MP08, Behandling med højdosis immunglobulin ved sygdom i nervesystemet). Oplever patienten eksacerbation, der kræver behandling, antager ansøger ligeledes, at patienten indlægges, og anvender dertil en DRG-takst på 34.896 DKK (DRG 2023: 01MA06 Degenerative sygdomme i nervesystemet).

For patienter, der modtager fast steroidbehandling, inkluderer ansøger omkostninger for behandling af komplikationer som følge af behandlingen. Da højdosis steroidbehandling er ekskluderet i Medicinrådets analyse, præsenteres antagelserne ikke yderligere. Til at estimere omkostninger forbundet med komplikation ved lavdosis steroidbehandling anvender ansøger to svenske studier, hvortil ansøger finder en gennemsnitlig omkostning til behandling af komplikationerne på ca. 579 DKK.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til myasten krise, eksacerbationer og komplikationer relateret til steroidbehandling

Omkostninger forbundet med myasten krise, eksacerbationer og komplikationer relateret til lavdosis steroidbehandling har ikke væsentlig betydning for analysens resultat, og antagelserne undersøges derfor ikke nærmere. Medicinrådet anvender ansøgers tilgang i egen hovedanalyse.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering, herunder lægebesøg, sygeplejesketid og fysioterapi. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandling af bivirkninger på hospitalet. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.



3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patient- og transportomkostninger i forbindelse med aktiv behandling på hospitalet, indlæggelser og transport til og fra hospitalet, jf. Medicinrådets metodevejledning. Da disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat, præsenterer Medicinrådet ikke antagelserne yderligere.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer i forhold til ansøgers analyse. Ændringerne er præsenteret i Tabel 15.

Tabel 15. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Diskonteringsrate efter år 35	2,5 %	3,5 %	Afsnit 3.1
IVIG som vedligeholdelsesbehandling	Hver modelcyklus for 50 % af patienterne i MG-ADL 8-9 og 100 % af patienterne i MG-ADL \geq 10	Ekskluderet som vedligeholdelsesbehandling	Afsnit 3.2.1
Langtidseffekt af efgartigimod for patienter i MG-ADL < 5, der ophører behandling	15 % fastholder deres effekt og forbliver i MG-ADL < 5 efter behandlingsophør	1 % fastholder deres effekt og forbliver i MG-ADL < 5 efter behandlingsophør	Afsnit 3.2.2
Modellering af effekten af efgartigimod i perioden mellem behandlinger for MG-ADL < 5	Transitionssandsynlighed er baseret på data fra placebo-armen	Transitionssandsynlighed baseres på data fra efgartigimod-armen	Afsnit 3.2.2
Behandling med steroid for patienter med MG-ADL < 5	Pauserer steroidbehandling	Fortsætter samme behandlingsregime som tidligere, uanset MG-ADL-score, hvis behandlingen vurderes at gavne patienten	Afsnit 3.2.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Højdosis steroidbehandling	Inkluderes som livslang behandling for en andel patienter	Ekskluderes fra analysen, da ingen patienter i dansk praksis er i længerevarende behandling med højdosis steroid	Afsnit 3.2.1
Behandlingsvarighed af efgartigimod (ToT)	Ekstrapoleret med en stykvis tilgang, hvor den eksponentielle fordeling anvendes til at ekstrapolere efter sidste KM-observation	Ekstrapoleret med en parametrisk funktion baseret på log-normalfordelingen	Afsnit 3.2.4
Dosering af efgartigimod	Anvender <i>dose-banding</i> på 10 %, så patienterne i gennemsnit får to hætteglas efgartigimod, og medregner derefter en relativ dosisintensitet på 0,96	Antager, at 50 % af patienterne vejer ≤ 80 kg og dermed har brug for to hætteglas, og 50 % vejer > 80 kg og dermed har brug for tre hætteglas. Det gennemsnitlige antal hætteglas i Medicinrådets hovedanalyse er derfor 2,5 hætteglas. Den relative dosisintensitet sættes til 1, og spild medregnes.	Afsnit 3.4.1

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være 1,1 QALY (0,1 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 18,7 mio. DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 16,5 mio. DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 16.

Det er særligt lægemiddelomkostningerne til efgartigimod, der driver analysens resultat. Administrationsfrekvensen kan potentielt være højere i dansk klinisk praksis for at undgå, at patienternes symptomer forværres betydeligt, inden de genbehandles, hvilket vil øge omkostningerne til efgartigimod, men det er uvist, om effekten vil øges tilsvarende.



Table 16. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Efgartigimod	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	117.549	0	117.549
Omkostninger ved myasten krise, eksacerbationer og komplikationer relateret til steroidbehandling	158.153	167.796	-9.643
Monitoreringsomkostninger	173.166	195.299	-22.133
Bivirkningsomkostninger	21.998	28.182	-6.184
Patientomkostninger	103.734	32.348	71.386
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	20,0	19,9	0,1
Totale QALY	13,6	12,5	1,1

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 214.370.561 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
	Beregnet med AIP: 16.505.876 DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med SAIP: ■ DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

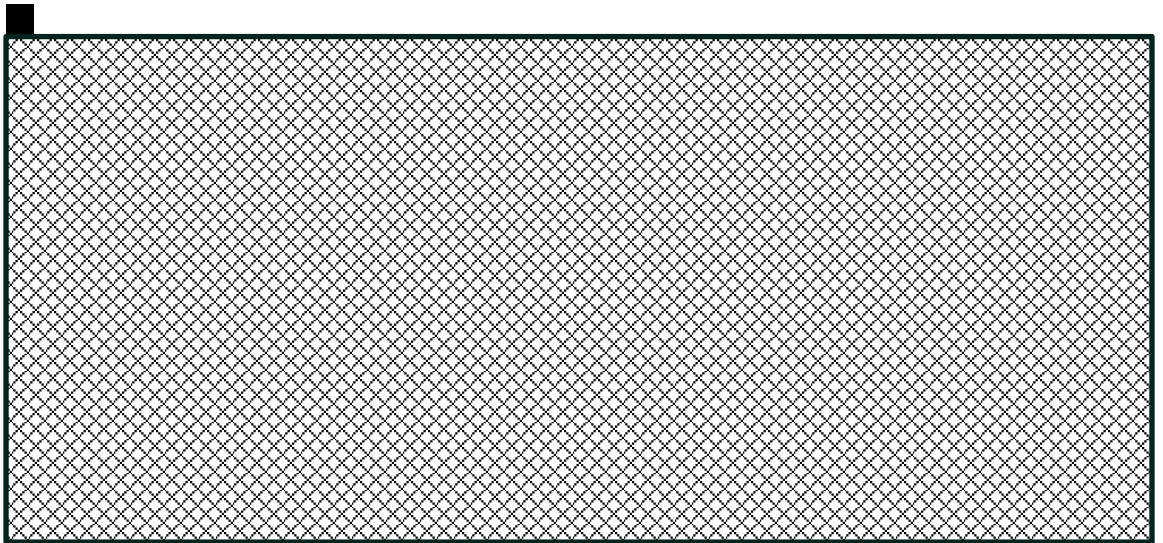
Deterministiske følsomhedsanalyser

I Tabel 17 fremgår Medicinrådets følsomhedsanalyser, som vurderes relevante for vurderingen.



Table 17. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			1,1	■	■
Langtidseffekt af efgartigimod efter behandlingsophør	15 % af patienterne i MG-ADL < 5 forbliver i MG-ADL < 5 efter behandlingsophør	Der er usikkerhed om langtidseffekten af efgartigimod	1,3	■	■
Antal hætteglas (efgartigimod)	Patienter modtager i gennemsnit to hætteglas ved behandling med efgartigimod	Der er usikkerhed om, hvor mange patienter der vil have behov for tre hætteglas, og om man i dansk praksis vil give mindre end den godkendte dosis, hvis patienten vejer lidt over 80 kg	1,1	■	■
Relativ dosisintensitet	Sættes til 0,96	Ansøgers estimat	1,1	■	■
Ekstrapolering af TOT	Den eksponentielle fordeling anvendes til at ekstrapolere TOT-data	Det er usikkert, hvor mange patienter der vil være i livslang behandling med efgartigimod	0,7	■	■
Nytteværdierne forbundet med helbredsstadierne	Nytteværdierne er uafhængige af behandlingsarmen, og der er ikke forskel på, om patienten får efgartigimod eller SoC. Nytteværdierne for efgartigimod anvendes også i SoC-armen	Der er en påfaldende stor forskel i nytteværdi mellem behandlingsarmene inden for det samme helbredsstadium	0,6	■	■



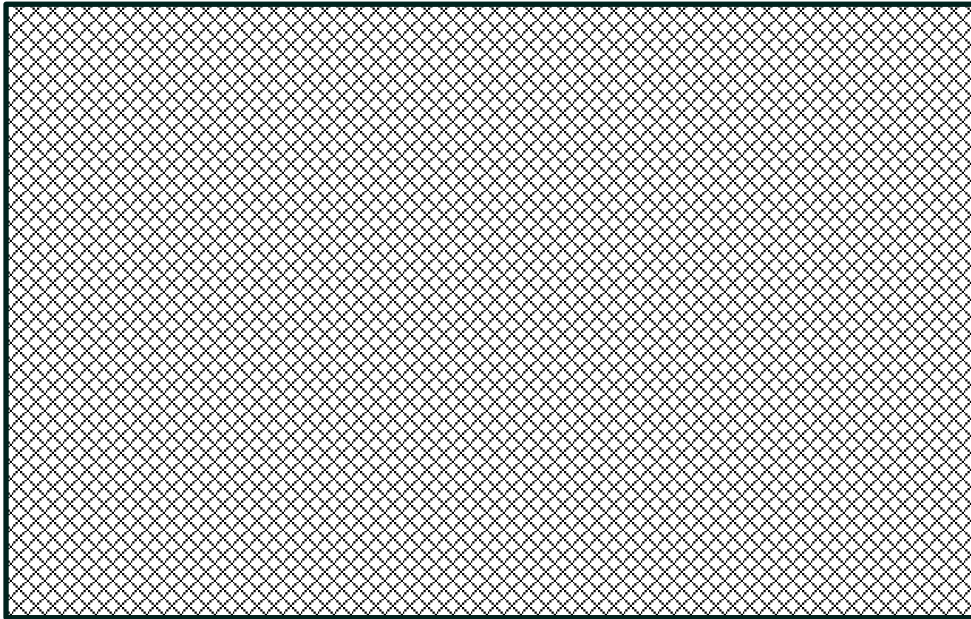
Figur 11. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for efgartigimod beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

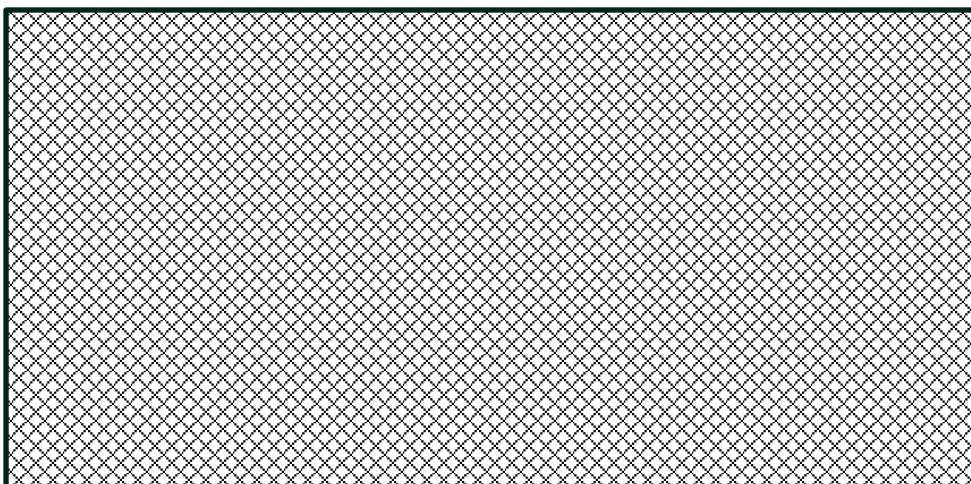
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som transitionssandsynligheder, nytteværdier og behandlingsvarighed. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgers ansøgning. I Medicinrådets hovedanalyse har Medicinrådet anvendt transitionssandsynligheder for patienter, der modtager efgartigimod, og som er i stadiet MG-ADL < 5 baseret på data fra efgartigimod-armen i ADAPT i stedet for data fra placeboarmen, som ansøger har gjort i sin analyse. Disse transitionssandsynligheder varieres ikke i PSA'en.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 13. Alle simuleringerne ligger i de nordlige kvadranter, hvilket indikerer, at efgartigimod er en dyrere behandling end nuværende standardbehandling. Langt størstedelen af simuleringerne ligger i den nordøstlige kvadrant, hvilket indikerer, at efgartigimod er en mere effektiv behandling end nuværende standardbehandling.



Figur 12. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse med Medicinrådets antagelser

Figur 14 præsenterer sandsynligheden for, at efgartigimod vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY (*cost-effectiveness acceptability curve*) baseret på resultaterne præsenteret i Figur 13.



Figur 13. Cost-effectiveness acceptability curve for efgartigimod

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at bemærke, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså



ikke usikkerheder som, at den samme MG-ADL-score kan dække over forskellige sygdomsbyrder, afhængigt af hvilke domæner patienterne oplever symptomer inden for. Derudover tager analysen ikke højde for modelstrukturelle valg som inddeling af helbredsstadierne og valget af parametrisk funktion til ekstrapolering af TOT. Det er heller ikke muligt at inkludere usikkerhed om behandlingsfrekvensen for efgartigimod, som formentlig vil være højere i dansk klinisk praksis, så patienten undgår en betydelig symptomforværring. Sammenlagt gør disse begrænsninger ved PSA'en, at resultaterne skal tolkes med stor forsigtighed, og analysen bør ikke tildeles væsentlig betydning i beslutningstagen.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger estimerer, at 811 patienter på nuværende tidspunkt kandiderer til behandling med efgartigimod, og at der årligt kommer 27 nye patienter. Hvis efgartigimod anbefales som standardbehandling, antager ansøger, at efgartigimod vil få 0,4 % markedsandel i år 1, stigende til 6,7 % i år 5.

I budgetkonsekvensanalysen inkluderer ansøger kronisk vedligeholdelsesbehandling med IVIG som et muligt behandlingsalternativ. Dette ekskluderes fra Medicinrådets analyse i tråd med cost-utility-analysen.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anslår, at der er ca. 900 patienter i Danmark, som kandiderer til behandling med efgartigimod, og at der årligt kommer 50 nye patienter. Medicinrådet forventer, at ca. 10 % af patienterne vil modtage behandling med efgartigimod, hvis behandlingen anbefales som standardbehandling. Dette drejer sig om patienter, som ikke oplever reduktion af symptomer til et acceptabelt niveau ved de nuværende behandlingsalternativer. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år, der vil modtage behandling med efgartigimod, kan ses i Tabel 18.

Tabel 18. Medicinrådets estimat af antal patienter pr. år, der vil modtage behandling med efgartigimod

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Efgartigimod	90	95	100	105	110
SoC	810	855	900	945	990
Anbefales ikke					
Efgartigimod	0	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
SoC	900	950	1.000	1.050	1.100

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af efgartigimod vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 19.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 143,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 19. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5. Diskussion

Den kliniske effekt af efgartigimod som tillæg til SoC i forhold til SoC alene er undersøgt i et randomiseret fase III-studie (ADAPT) med en varighed på 26 uger. Effekten af efgartigimod er derudover undersøgt i opfølgingsstudiet ADAPT+, hvor patienter fra ADAPT kunne forsætte med eller overgå til behandling med efgartigimod (median opfølgningstid 588 (40-924 dage)).

Medicinrådet vurderer, at efgartigimod kan reducere sygdomsbyrden for patienter med generaliseret myastenia gravis. Det er dokumenteret, at efgartigimod efter fire ugers behandling medførte klinisk relevante reduktioner i både MG-ADL-, QMG- og MGC-scoren og forbedrede den helbredsrelaterede livskvalitet målt ved MG-QOL15r.

De placebokontrollerede data tyder på, at efgartigimod er veltolereret til kortere tidsbehandling. Der kan dog opstå betydelige komplikationer ved brug i klinisk praksis, som ikke er identificeret i studiet. Ligesom EMA hæfter Medicinrådet sig særligt ved risikoen for alvorlige infektioner ved langvarig IgG deplektion, samt en mulig øget forekomst af neoplasmer hos patienter behandlet med efgartigimod i ADAPT og ADAPT+. Medicinrådet vurderer, at der bør være en særlig opmærksomhed og opfølgning på dette.

Det væsentligste usikkerhedselement i vurderingen af effekt og sikkerhed er den korte opfølgningsperiode i ADAPT. Det er ikke muligt at vurdere langtidseffekten eller mulige



bivirkninger på sigt ud fra en placebokontrolleret periode på 26 uger, og efgartigimod formodes at være en livslang behandling for patienter, der responderer.

I Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være 1,1 QALY (0,1 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver omkostningerne pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. De inkrementelle omkostninger drives af lægemiddelomkostningerne til efgartigimod, mens QALY-gevinsten drives af, at patienterne i efgartigimod-armen i gennemsnit befinder sig længere tid i helbredsstadier med lavere MG-ADL-score sammenlignet med SoC-armen. Derved opnår patienterne en bedre helbredsrelateret livskvalitet i efgartigimod-armen.

Medicinrådet har lavet betydelige ændringer til ansøgers analyse, da denne i høj grad vurderes at overestimere effekten af efgartigimod, men samtidig underestimere omkostningerne til efgartigimod og overestimere omkostningerne til SoC. Alt i alt overestimerede ansøgers analyse dermed omkostningseffektiviteten af efgartigimod betydeligt. De vigtigste ændringer, Medicinrådet har lavet, er:

- Ekskludering af immunglobuliner som vedligeholdelsesbehandling for patienter, som kun får standardbehandling.
- Data for efgartigimod-armen i ADAPT anvendes til at estimere transitionssandsynligheder for patienter i MG-ADL < 5, der får efgartigimod i stedet for data fra placebo-armen i ADAPT.
- Det gennemsnitlige antal hætteglas efgartigimod pr. administration antages at være 2,5 hætteglas i stedet for 2 hætteglas.
- Der antages ikke at være en vedvarende effekt af efgartigimod for patienter i MG-ADL < 5 efter ophørt behandling.

Til trods for Medicinrådets ændringer i ansøgers analyse er analysen stadig behæftet med usikkerheder, der gør, at analysens resultater skal tolkes med forsigtighed. Der er strukturelle usikkerheder forbundet med modellens opbygning, som er baseret på MG-ADL-scoring. Dette vurderes at være en begrænsning, da sygdomsbyrden kan være forskellig for samme MG-ADL-score, afhængigt af hvilke domæner patienten har symptomer inden for. Det er ikke muligt at undersøge, hvilken betydning valget af modelstruktur har for analysens resultat. På samme måde er det ikke muligt at undersøge betydningen for analysens resultat, hvis behandlingsfrekvensen for efgartigimod øges. Det er sandsynligt, at behandlingsfrekvensen kan øges i dansk klinisk praksis for at undgå en markant symptomforværring mellem behandlingscyklerne. Dette vil øge omkostningerne til efgartigimod, men sandsynligvis også effekten.

Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser viser, at ICER'en ikke påvirkes betydeligt ved ændringer i parametrene, som omhandler efgartigimods langtidseffekt ([REDACTED] DKK), gennemsnitligt forbrug af antal hætteglas pr. administration med efgartigimod ([REDACTED] DKK), relativ dosisintensitet ([REDACTED] DKK) og ekstrapolering af ToT-kurven (behandlingsvarigheden) ([REDACTED] DKK). Antagelsen om, at patienter, der modtager efgartigimod, har en bedre helbredsrelateret livskvalitet i forhold til patienter i samme helbredsstadie, som modtager SoC alene, har stor



betydning for analysens resultat. QALY-gevinsten reduceres fra 1,1 QALY til 0,6 QALY, når det antages, at nytteværdien for et helbredsstadie er den samme, uanset om patienten modtager efgartigimod eller SoC. ICER'en stiger således til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

Spændet mellem ICER'ere i de deterministiske følsomhedsanalyser er mellem [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK pr. vundet QALY, hvor hovedanalysens resultat er på [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

Medicinrådet har ikke lavet følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af IVIG som vedligeholdelsesbehandling. IVIG gives kun som vedligeholdelsesbehandling til meget få patienter, og der er derfor ikke tale om en standardbehandling, der er relevant i analysen. Derudover er det ikke muligt at medregne effekten af IVIG i ansøgers model, og tillæggelsen af omkostningerne for IVIG i SoC-armen vil derfor skævvride resultaterne og overestimere omkostningseffektiviteten af efgartigimod.



6. Referencer

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, red. N Engl J Med [internet]. 2016;375(26):2570–81. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029925>
2. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Bd. 37, Muscle and Nerve. 2008. s. 141–9.
3. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. Bd. 36, Neurologic Clinics. W.B. Saunders; 2018. s. 253–60.
4. Tomschik M, Hilger E, Rath J, Mayer EM, Fahrner M, Cetin H, et al. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. Neurology. 2020;95(10):E1426–36.
5. Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-Acceptable symptom states in myasthenia gravis. Neurology. 2020;95(12):E1617–28.
6. Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. J Neurol. 2022;269(6):3086–93.
7. Dansk Neurologisk Selskab. Retningslinjer for myastenibehandlingen i Danmark 2017. 2017.
8. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. Muscle Nerve. 2016;53(1):73–7.
9. Dewilde S, Philips G, Paci S, Beauchamp J, Chirolu S, Quinn C, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. BMJ Open. 2023;13(1).
10. Jackson K, Parthan A, Lauher-Charest M, Broderick L, Law N, Barnett C. Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study. Neurol Ther. 2023;12(1):107–28.
11. Frost A, Svendsen ML, Rahbek J, Stapelfeldt CM, Nielsen CV, Lund T. Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia gravis in Denmark 1997-2011: A Danish nationwide cohort study. BMC Neurol. 2016;16(1).
12. Dewilde S, Kousoulakou H, Janssen M, Claeys K, Friconeau M, Jacob S, et al. POSC375 Digital Data Collection to Measure the Impact of Myasthenia Gravis on Patients' Quality of Life in the Real World: Report at Baseline. Value in Health. 2022;25(1):S246.



13. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PEH, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. *Eur J Neurol*. 2013;20(2):309–14.
14. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259–68.
15. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment report - Efgartigimod. 2022.
16. European Medicines Agency (EMA). ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Efgartigimod.
17. Howard JF, 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* [internet]. 2021;20(7):526–36. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34146511>
18. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. Bd. 36, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018. s. 339–53.
19. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM. MG-ADL: Still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve*. 2011;44(5):727–31.
20. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol* [internet]. 2020;11:596382. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33424747>
21. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. Bd. 36, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018. s. 339–53.
22. Andersen LK, Aadahl M, Vissing J. Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(8):716–25.
23. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(6):511–22.
24. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(3):259–68.



25. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Bd. 96, Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. s. 114–22.
26. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity*. 2015;48(6):362–8.
27. Frisaldi E, Shaibani A, Vollert J, Ferrero B, Carrino R, Ibraheem HD, et al. The placebo response in myasthenia gravis assessed by quantitative myasthenia gravis score: A meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2019;59(6):671–8.
28. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O’Brien F, Howard JF, Mazia CG, et al. ‘Minimal symptom expression’ in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurol*. 2020;267(7):1991–2001.
29. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, Sanders DB, Solorzano G, Farrugia ME, et al. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle Nerve*. 2010;41(2):219–26.
30. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1015–22.
31. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol* [internet]. 2020;11:596382. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33424747>
32. Verwijst J, Westerberg E, Punga AR. Cancer in myasthenia gravis subtypes in relation to immunosuppressive treatment and acetylcholine receptor antibodies: A Swedish nationwide register study. *Eur J Neurol*. 2021;28(5):1706–15.
33. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology* [internet]. 2007;68(11):837–41. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17353471>
34. Karelis G, Balasa R, De Bleecker JL, Stuchevskaya T, Villa A, Van Damme P, et al. A Phase 3 Multicenter, Prospective, Open-Label Efficacy and Safety Study of Immune Globulin (Human) 10% Caprylate/Chromatography Purified in Patients with Myasthenia Gravis Exacerbations. *Eur Neurol*. 2019;81(5–6):223–30.
35. Ramos-Fransi A, Rojas-García R, Segovia S, Márquez-Infante C, Pardo J, Coll-Cantí J, et al. Myasthenia gravis: descriptive analysis of life-threatening events in a recent nationwide registry. *Eur J Neurol*. 2015;22(7):1056–61.
36. Liu F, Wang Q, Chen X. Myasthenic crisis treated in a Chinese neurological intensive care unit: clinical features, mortality, outcomes, and predictors of survival. *BMC Neurol*. 2019;19(1):172.



37. Liu C, Wang Q, Qiu Z, Lin J, Chen B, Li Y, et al. Analysis of mortality and related factors in 2195 adult myasthenia gravis patients in a 10-year follow-up study. *Neurol India*. 2017;65(3):518–24.
38. Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2010;68(6):797–805.
39. Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–54.
40. Spillane J, Hirsch NP, Kullmann DM, Taylor C, Howard RS. Myasthenia gravis--treatment of acute severe exacerbations in the intensive care unit results in a favourable long-term prognosis. *Eur J Neurol*. 2014;21(1):171–3.
41. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94(3):e299–313.
42. Movahedi M, Costello R, Lunt M, Pye SR, Sergeant JC, Dixon WG. Oral glucocorticoid therapy and all-cause and cause-specific mortality in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2016;31(10):1045–55.
43. Ekström M, Nwaru BI, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Oral corticosteroid use, morbidity and mortality in asthma: A nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy*. 2019;74(11):2181–90.
44. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
45. Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis–Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. *Adv Ther*. 2023;40(4):1818–29.
46. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Quality of Life Research*. 2017;26(4):1037–58.
47. Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, Jönsson L, Vollenhoven R van. 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.
48. 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.



49. Howard JF, Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2019;92(23):e2661–73.
50. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999;52(7):1487–9.
51. McPherson T, Aban I, Duda PW, Farzaneh-Far R, Wolfe GI, Kaminski HJ, et al. Correlation of Quantitative Myasthenia Gravis and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scales in the MGTX study. *Muscle Nerve* [internet]. 2020;62(2):261–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369631>
52. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. I: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 1998. s. 769–72.
53. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis* [internet]. 2012;13(4):201–5. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622164>
54. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: The MG composite. *Muscle Nerve*. 2008;38(6):1553–62.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende myastenia gravis

Formand

Sonja Holm-Yildiz
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden

Medlemmer

Lotte Vinge
Cheflæge

Region Nordjylland

Birgitte Forsom Sandal
Overlæge

Region Midtjylland

Mustapha Itani (næstformand)
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Janus Kaufmann Lindqvist
Overlæge

Region Sjælland

Christine Nilsson
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

Thure Filskov Overvad
Reservelæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Mette-Pernille Donsmark
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Sidsel Goor Pedersen
Klinisk sygeplejespecialist

Dansk Sygepleje Selskab

Malene Missel
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Liselotte Schirakow
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. januar 2024	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag 1: Måleinstrumenter anvendt i kliniske studier til at kvantificere symptomer ved myastenia gravis

MG-ADL

'*Myasthenia gravis activities of daily living*' (MG-ADL) er et måleinstrument, der udelukkende er baseret på patient-rapporteret data. MG-ADL er udviklet med afsæt i QMG (se nedenfor) og valideret på baggrund af en korrelation med QMG-scorer ved samtidig undersøgelse af patienter med begge instrumenter [50]. Formålet med MG-ADL er at opnå et kvantitativt mål for, hvor meget eller hvor ofte patienten mærker typiske myastenia gravis-relaterede symptomer baseret på patientens egen vurdering.

Grade	0	1	2	3	Score
Talking	Normal	Intermittent slurring or nasal speech	Constant slurring or nasal, but can be understood	Difficult to understand speech	
Chewing	Normal	Fatigue with solid food	Fatigue with soft food	Gastric tube	
Swallowing	Normal	Rare episode of choking	Frequent choking necessitating changes in diet	Gastric tube	
Breathing	Normal	Shortness of breath with exertion	Shortness of breath at rest	Ventilator dependence	
Impairment of ability to brush teeth or comb hair	None	Extra effort, but no rest periods needed	Rest periods needed	Cannot do one of these functions	
Impairment of ability to arise from a chair	None	Mild, sometimes uses arms	Moderate, always uses arms	Severe, requires assistance	
Double vision	None	Occurs, but not daily	Daily, but not constant	Constant	
Eyelid droop	None	Occurs, but not daily	Daily, but not constant	Constant	
					Total score _____

Figur 14. MG-ADL-skemaet, hvor hvert symptom tildeles mellem 0 (ingen symptomer) og 3 (værst muligt), og den samlede score summeres til mellem 0 og 24. Figuren stammer fra [50].

MG-ADL kan udfyldes af patienten uden involvering af sundhedspersonale og er et relativt simpelt måleinstrument til både forskningsbrug (anvendes ofte som primært eller sekundært endepunkt i kliniske studier) og til klinisk opfølgning. MG-ADL korrelerer samlet set med kliniske symptomer målt ved QMG og med livskvalitet målt ved MG-QOL [18,51]. Desuden er der demonstreret en korrelation mellem MG-ADL og patienternes generelle livskvalitet målt ved EQ-5D-5L både i det aktuelle studie af efgartigimod (ADAPT) og i et stort internationalt registerstudie med det formål at undersøge konsekvenserne af myastenia gravis for patienternes overordnede livskvalitet (MyRealWorld-MG, [9]). Subdomænerne med den største påvirkning af livskvaliteten ved EQ-5D-5L var de motoriske symptomer og åndedrættet. MG-ADL har visse



begrænsninger. Nogle hyppige myastenia gravis-symptomer indgår ikke i testen (fx udtrætning), og bivirkninger fra en eventuel aktiv behandling vil typisk heller ikke kunne aflæses. Derudover kan den samme absolutte MG-ADL-score afspejle meget forskellige symptombilleder, da alle symptomer vægtes ens. En patient med MG-ADL-score på 3 kan i princippet være respiratorafhængig (3 i 'breathing' og 0 i alle andre scorer), hvilket i praksis svarer til myasten krise, men patienten kan også have let dobbeltsyn, let hængende øjenlåg og nogle gange sløret tale (1 i 'talking', 'drooping eyelid' og 'double vision') og opnå samme MG-ADL-score. Derfor kan det være vanskeligt at tolke MG-ADL som enkeltstående effektmål. Oftest anses en ændring på 2 point som en klinisk relevant forbedring [31], og patienter med en score på 0-1 anses for at have ingen eller minimale symptomer [28], mens en score på 0-3 kan anses for at være patient-acceptable symptomer [6]. Cut-off-værdien for mindste klinisk relevante forskel er baseret på et studie af 76 patienter fordelt på fem klinikker, som blev undersøgt to gange med MG-ADL, MG-QOL15, MGC og en samlet lægelig vurdering af patientens tilstand [19]. Mediantiden mellem de to vurderinger var 129 dage (range 25-198 dage). De fleste patienter havde milde til moderate symptomer (MGFA I: 18 %, MGFA II: 31 %, MGFA III: 31 %, MGFA IV: 4 %, ukendt: 16 %). Ændringerne i værdierne fra de forskellige måleinstrumenter mellem første og anden undersøgelse blev sammenlignet og undersøgt for korrelation. Desuden blev 26 af patienterne bedt om at genudfylde MG-ADL 2-4 dage efter første undersøgelse for at teste den individuelle reproducerbarhed. Tidshorisonten på 2-4 dage blev valgt for at minimere sandsynligheden for, at patienten kunne huske sin første vurdering og samtidig minimere sandsynligheden for, at myastenia gravis-symptomerne var forandrede. Studiet viste, at forbedringer i MG-ADL korrelerede med både forbedring i MGC, MG-QOL og en lægelig vurdering af patientens tilstand. Reproducerbarheden var gennemsnitligt 93,7 % (nedre konfidensintervalsgrænse på 87,3 %) baseret på 20 genudfyldninger ud af de adspurgte 26. Den gennemsnitlige MG-ADL-forbedring for patienter, der samtidig blev vurderet som havende oplevet en forbedring, både ud fra MG-QOL15 og den lægelige vurdering, var 3,88 (standardafvigelse på 2,72). Effekttørrelsen for at opnå en forbedring blev bestemt til 1,21 baseret på den gennemsnitlige forbedring (3,88 point) divideret med standardafvigelsen udledt fra reproducerbarhedstesten (3,22). Ud fra dette konkluderede forfatterne, at 2-points forbedring i MG-ADL konstituerede en klinisk relevant forbedring [19].

QMG

'Quantitative Myasthenia gravis scale' (QMG) er udviklet i sin nuværende form, som et værktøj til at kvantificere den kliniske muskelpåvirkning ved myastenia gravis med tilstrækkelig reproducerbarhed til at kunne skelne effekten af aktive behandlinger [52].



Test Items Weakness	None	Mild	Moderate	Severe
Double vision on lateral gaze right or left (circle one)	61	11–60	1–10	spontaneous
Ptosis (upward gaze)	61	11–60	1–10	spontaneous
Facial muscles	normal lid	complete, weak, some resistance	complete, without resistance	incomplete
Swallowing 4 oz. water (½ cup)	normal	Minimal coughing or throat clearing	severe coughing/ choking or nasal regurgitation	cannot swallow (test not attempted)
Speech following counting aloud from 1 to 50 (onset of dysarthria)	none at #50	dysarthria at #30–49	dysarthria at #10–29	dysarthria at #9
Right arm outstretched (90° sitting)	240	90–239	10–89	0–9
Left arm outstretched (90° sitting)	240	90–239	10–89	0–9
Vital capacity (% predicted)	≥80%	65–79%	50–64%	<50%
Right hand grip (kg)				
male	≥45	15–44	5–14	0–4
female	≥30	10–29	5–9	0–4
Left hand grip (kg)				
male	≥35	15–34	5–14	0–4
female	≥25	10–24	5–9	0–4
Head lifted (45° supine)	120	30–119	1–29	0
Right leg outstretched (45° supine)	100	31–99	1–30	0
Left leg outstretched (45° supine)	100	31–99	1–30	0

^aTotal QMG score range 0–39.

Figur 15. En oversigt over tests og grænseværdi for pointtildeling ved QMG. Figuren stammer fra [52].

Ved QMG måler en kliniker muskelstyrke og udtrætning hos patienterne på 13 forskellige områder. Hvert område tildeles fra 0 (bedst) til 3 point (værst), og pointene summeres til en samlet score. QMG er anvendt i mange kliniske studier og giver generelt reproducerbare resultater, der er mindre påvirkede af subjektive opfattelser [31]. Samtidig korrelerer QMG med både MGFA-klassificering (hvor alvorlig er patientens overordnede sygdomspåvirkning) og patienternes livskvalitet målt ved MG-QOL15 [53]. QMG anvendes ikke så ofte i almindelig klinisk praksis, da det er tidskrævende at udføre og stiller krav til instrumenter til rådighed. Grænsen for mindste klinisk relevante forskel varierer afhængigt af sygdommens alvorlighed. Generelt anses en ændring på 3 point for at være klinisk relevant, men i tilfælde, hvor sygdommen er mindre alvorlig, kan 2 point være relevant [31]. En totalscore på op til 10 point kan anses for at være et patient-acceptabelt niveau [6].



Myastenia Gravis Composite (MGC)

MGC er oprindeligt udviklet på baggrund af MG-ADL og QMG med det formål at integrere de mest relevante aspekter af de to måleinstrumenter i ét instrument, som samtidig skulle være simpelt at udføre i klinisk praksis [54]. Skemaet til kvantificering af MGC er oversat til dansk af arbejdsgruppen fra Dansk Neurologisk Selskab, der har udarbejdet de danske kliniske retningslinjer for behandling af myastenia gravis [7].

MG Composite (oversat fra engelsk af arbejdsgruppen)

Dato : /

Ptose ved blik opad (lægeundersøgelse)	> 45 s	11-45 s	1-10 s	straks
Score:	0	1	2	3
Dobbeltsyn ved blik til siden (ho, el ve.) (lægeundersøgelse)	> 45 s	11-45 s	1-10 s	straks
Score:	0	1	3	4
Ojenlukning (lægeundersøgelse)	normal	let svaghed	moderat svaghed	svær svaghed
Score:	0	0	1	2
Talefunktion (patient anamnese)	normal	intermit sløret/nasal tale	konstant sløret/nasal tale men forståelig	svært forståelig tale
Score:	0	2	4	6
Tyggfunktion (patient anamnese)	normal	Udtrætning ved fast føde	Udtrætning ved blød føde	Nasalsonde/PEG sonde
Score:	0	2	4	6
Synkefunktion (patient anamnese)	normal	sjældne episoder med hoste eller problemer med at synke	hyppige problemer med at synke føde hvilket f.eks medfører ændring af kosten	Nasalsonde/PEG sonde
Score:	0	2	5	6
Vejtrækning (patient anamnese)	normal	kortåndet ved anstrengelse	kortåndet i hvile	respirator afhængig
Score:	0	2	4	9
Nakkeflexion eller extension (svageste) (lægeundersøgelse)	normal	let svaghed	moderat svaghed (~ 50%)	svær svaghed
Score:	0	1	3	4
Skulder abduktion (lægeundersøgelse)	normal	let svaghed	moderat svaghed (~ 50%)	svær svaghed
Score:	0	2	4	5
Hofte flexion (lægeundersøgelse)	normal	let svaghed	moderat svaghed (~ 50%)	svær svaghed
Score:	0	2	4	5

Figur 16. Dansk oversættelse af MGQ udført af Dansk Neurologisk Selskab [7]

MGC adskiller sig fra MG-ADL og QMG ved at indeholde både patient-rapporterede faktorer og faktorer, der er baseret på en klinisk evaluering. Desuden er scoringen graderet mellem faktorerne, så en alvorlig påvirkning af vejtrækningen vægtes højere (9 point) end alvorligt dobbeltsyn (4 point). Dette gør i princippet de absolutte MGC-værdier på tværs af patienter mere sammenlignelige. Den samlede MGC-score rækker fra 0-50. En ændring på 3 point anses som en klinisk relevant forbedring [18], og en totalscore på op til 8 point kan anses for at være et patient-acceptabelt niveau [6].

MG-QOL15r

Myasthenia Gravis Quality of Life Revised Scale (MG-QOL15r) er et måleinstrument baseret på patientrapporterede data, hvor patientens helbredsrelaterede livskvalitet kvantificeres på baggrund af deres oplevelse af specifikke myastenia gravis-symptomer og sygdommens overordnede påvirkning af deres dagligdagsaktiviteter og følelsesmæssige velvære [30]. I MG-QOL15r bedømmer patienten 15 udsagn i forhold til, om de aldrig forekommer, nogle gange forekommer eller ofte forekommer. Hvert udsagn giver mellem 0 (aldrig forekommende) og 2 point (ofte forekommende), og scoren summeres til en værdi mellem 0-30. De enkelte udsagn er ikke graderet i forhold til forventet alvorlighed. Skemaet er vist nedenfor.



Please indicate how true each statement has been (over the past few weeks).	Not at all 0	Somewhat 1	Very much 2
1. I am frustrated by my MG			
2. I have trouble with my eyes because of my MG (e.g. double vision)			
3. I have trouble eating because of MG			
4. I have limited my social activity because of my MG			
5. My MG limits my ability to enjoy hobbies and fun activities			
6. I have trouble meeting the needs of my family because of my MG			
7. I have to make plans around my MG			
8. I am bothered by limitations in performing my work (include work at home) because of my MG.			
9. I have difficulty speaking due to MG			
10. I have lost some personal independence because of my MG (e.g. driving, shopping, running errands)			
11. I am depressed about my MG			
12. I have trouble walking due to MG			
13. I have trouble getting around public places because of my MG			
14. I feel overwhelmed by my MG			
15. I have trouble performing my personal grooming needs due to MG			
Total MGOOL-R score			

Figur 17. En oversigt over spørgsmål og pointtildeling for MG-QOL15r [30]

Der findes ikke en veldefineret grænse for en relevant klinisk forskel, eller hvad der kan betragtes som patient-acceptable eller minimale symptomer. For en tidligere version af MG-QOL15, hvor hvert spørgsmål fik tildelt 0-4 point, var grænsen for minimale symptomer 0-3 [28], og op til 12 blev vurderet som acceptabelt [6], men det er uklart, hvordan dette kan oversættes til den reviderede skala.



9.2 Bilag 2: Medicinrådets anvendte transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model

9.2.1 Transitionssandsynligheder for efgartigimod

9.2.1.1 Efgartigimod – MG-ADL ≥ 5

Tabel 20. Transitionssandsynligheder for behandlingscyklus 1 (baseline til uge 4) ved igangværende behandlingscyklus med efgartigimod-behandling, baseret på data fra første igangværende behandlingscyklus i ADAPT

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL 5-7	0,90	0,10	0,00	0,00
MG-ADL 8-9	0,76	0,19	0,05	0,00
MG-ADL ≥ 10	0,45	0,30	0,15	0,10

Tabel 21. Transitionssandsynligheder fra behandlingscyklus 2 og frem ved igangværende behandlingscykler med efgartigimod-behandling, baseret på *poollet* data for de igangværende behandlingscykler fra cyklus 2-14 i ADAPT og ADAPT+

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL 5-7	0,97	0,03	0,00	0,00
MG-ADL 8-9	0,90	0,07	0,03	0,00
MG-ADL ≥ 10	0,65	0,20	0,09	0,06

Tabel 22. Transitionssandsynligheder ved pause mellem behandlingscykler med efgartigimod-behandling, baseret på data for efgartigimod i ADAPT

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL 5-7	0,27	0,36	0,27	0,09
MG-ADL 8-9	0,00	0,00	0,25	0,75
MG-ADL ≥ 10	0,00	0,00	0,00	1,00



9.2.1.2 Efgartigimod – MG-ADL < 5

Tabel 23. Transitioner for patienter med MG-ADL < 5, baseret på data fra uge 4 til uge 20 for efgartigimod i ADAPT, hvor efgartigimod-behandling pauseres

Fra MG-ADL < 5/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
Cyklus 1	0,38	0,29	0,18	0,15
Cyklus 2	0,50	0,33	0,17	0,00
Cyklus 3	0,50	0,33	0,00	0,17
Cyklus 4+	0,67	0,00	0,33	0,00

Tabel 24. Transitioner efter permanent ophørt behandling med efgartigimod, baseret på antagelsen om, at patienter rykker tilbage til baselinefordelingen

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL < 5	0,00	0,26	0,42	0,32
MG-ADL 5-7	0,00	0,26	0,42	0,32
MG-ADL 8-9	0,00	0,26	0,42	0,32
MG-ADL ≥ 10	0,00	0,26	0,42	0,32

9.2.2 Transitionssandsynligheder for SoC

Tabel 25. Transitionssandsynligheder fra baseline til uge 4, baseret på data fra ADAPT ved behandling med SoC alene

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL < 5	0,00	0,00	0,00	0,00
MG-ADL 5-7	0,47	0,35	0,18	0,00
MG-ADL 8-9	0,19	0,26	0,48	0,07
MG-ADL ≥ 10	0,19	0,19	0,19	0,44



Tabel 26. Transitionssandsynligheder fra uge 4-8, baseret på data fra ADAPT ved behandling med SoC alene

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL < 5	0,56	0,38	0,00	0,06
MG-ADL 5-7	0,20	0,60	0,13	0,07
MG-ADL 8-9	0,00	0,32	0,47	0,21
MG-ADL ≥ 10	0,00	0,00	0,33	0,67

Tabel 27. Transitionssandsynligheder fra uge 8-12, baseret på data fra ADAPT ved behandling med SoC alene

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL < 5	0,90	0,10	0,00	0,00
MG-ADL 5-7	0,06	0,78	0,00	0,17
MG-ADL 8-9	0,14	0,29	0,29	0,29
MG-ADL ≥ 10	0,00	0,17	0,00	0,83

Tabel 28. Transitionssandsynligheder fra uge 12-16, baseret på data fra ADAPT ved behandling med SOC alene

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL < 5	0,75	0,17	0,00	0,08
MG-ADL 5-7	0,19	0,62	0,19	0,00
MG-ADL 8-9	0,00	0,67	0,33	0,00
MG-ADL ≥ 10	0,00	0,22	0,17	0,61

Tabel 29. Transitioner efter afslutningen af ADAPT, baseret på antagelsen om, at patienterne rykker tilbage til baselinefordelingen

Fra/til	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥ 10
MG-ADL < 5	0,00	0,26	0,42	0,32
MG-ADL 5-7	0,00	0,26	0,42	0,32
MG-ADL 8-9	0,00	0,26	0,42	0,32
MG-ADL ≥ 10	0,00	0,26	0,42	0,32



9.3 Bilag 3: Antal besvarelser af EQ-5D-5L-spørgeskemaet i ADAPT

Tablet 30. Antal besvarelser af EQ-5D-5L-spørgeskemaet i ADAPT

Tidspunkt for indsamling	Efgartigimod (N = 65)	Placebo (N = 64)
Behandlingscyklus 1		
Cyklus baseline	65	64
Uge 1	65	61
Uge 2	65	63
Uge 3	64	63
Uge 4	64	63
Uge 5	61	59
Uge 6	63	62
Uge 7	62	62
Uge 8	71	62
Uge 10	55	59
Uge 12	26	17
Uge 14	16	17
Uge 16	14	15
Uge 18	12	13
Uge 20	9	11
Uge 22	6	11
Uge 24	5	9
Uge 26	4	8
Uge 28	0	1
Cyklus 2		
Cyklus baseline	51	43
Uge 1	51	42
Uge 2	51	43
Uge 3	50	42
Uge 4	47	42
Uge 5	49	42
Uge 6	47	42
Uge 7	48	42
Uge 8	51	41



Tidspunkt for indsamling	Efgartigimod (N = 65)	Placebo (N = 64)
Uge 10	44	38
Uge 12	8	7
Uge 14	2	5
Uge 16	0	3
Uge 18	0	3
Cyklus 3		
Cyklus baseline	7	1
Uge 1	6	1
Uge 2	6	1
Uge 3	6	1
Uge 4	6	1
Uge 5	6	1
Uge 6	6	1
Uge 7	6	1
Uge 8	1	2
Uge 10	1	0

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk