TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Rystiggo (rozanolixizumab)

Utvärderad indikation

Rystiggo som ett tillägg till standardterapi för behandling av generaliserad myastenia gravis (gMG) hos vuxna patienter som är positiva för antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR) eller antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK) som är refraktära mot standardbehandling.

Dnr 636/2024

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sofi Eriksson (medicinsk utredare) och Ida Ahlin (hälsoekonom)

Kliniska expert: Sara Nordström, neurolog och överläkare, Neuromuskulärt centrum, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Utvärderad patientgrupp	Företagets (UCB Nordic AS) analyser avser en subgrupp av patienter inom den godkända indikationen, för vilka företaget anser att Rystiggo (rozanolixizumab) fyller ett medicinskt behov. Företaget uppger att analyserna omfattar patienter som inte har uppnått ett tillräckligt behandlingssvar trots adekvat standardbehandling och som är i behov av kontinuerlig tilläggsbehandling med höga doser immunglobuliner eller plasmaferes. Företaget framför att myastenia gravis (MG) är en heterogen sjukdom och att de analyserade patienterna skiljer sig åt avseende sjukdomens svårighetsgrad, vilket återspeglas i skillnader i omfattningen av behandlingsbehovet med immunglobuliner. Utifrån uppgifter från Socialstyrelsens hälsodataregister och ett nationellt kvalitetsregister som inkluderar MG-patienter uppskattar företaget att det finns cirka 240 patienter i Sverige med måttlig till svår generaliserad myastenia gravis, varav 10 till 20 procent antas vara refraktära mot standardbehandling. Företaget prognostiserar att omkring [--] patienter kan komma att vara aktuella för behandling med Rystiggo år 2031.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer, i likhet med företaget, att immunglobuliner, i tillägg till standardbehandling, är ett relevant jämförelsealternativ till Rystiggo (rozanolixizumab) i kombination med standardbehandling för behandling av generaliserad myastenia gravis (gMG) patienter som inte har uppnått ett tillräckligt behandlingssvar på adekvat standardbehandling (refraktär). Företaget har i analyser utgått från att intravenöst immunoglobulin (IVIg) används i första hand, en utgångspunkt som TLV bedömer vara rimlig. Rystiggo och immunglobuliner ges som ett tillägg till standardbehandling. Standardbehandling för patienter med myastenia gravis inkluderar symtomlindrande- och olika immunsuppressiva läkemedel.
Relativ effekt och säkerhet	Effekten av rozanolixizumab vid behandling av vuxna med måttlig till svår gMG och med autoantikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR)- eller muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK) baseras på resultaten från en randomiserad placebokontrollerad klinisk studie och två uppföljande öppna studier. Resultat från den placebokontrollerade studien visar att tilläggsbehandling med rozanolixizumab en gång i veckan under sex veckor förbättrade symtomen vid gMG mer än placebo, vilket återspeglas i större förbättring på MG-specifika utfallsmått (MG activities of daily living, MG-ADL, och Kvantitativt MG-status, QMG) jämfört med placebo. Det saknas direkt jämförande studier mellan rozanolixizumab i tillägg till standardbehandling och IVIg som tillägg till standardbehandling. För att utvärdera den relativa effekten mellan rozanolixizumab och IVIg har företaget genomfört en indirekt effektjämförelse i form av en nätverksmetaanalys. Företaget uppger att analysresultaten visar att behandling med rozanolixizumab var förknippad med numeriskt bättre utfall än IVIg, mätt utifrån QMG-skalan. Samtidigt framhåller företaget att analysen har flera begränsningar, däribland heterogenitet i sjukdomens svårighetsgrad mellan studiegrupper och skillnader i tidpunkter för utvärdering av utfallsmått. Utifrån det tillgängliga underlaget bedömer TLV att det saknas tydlig evidens för att någon av behandlingarna är överlägsen den andra. TLV utgår från att rozanolixizumab och IVIg har jämförbar effekt. Samtidigt konstaterar TLV att resultat från indirekta jämförelser generellt är förknippade med hög osäkerhet.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där behandlingskostnaden med Rystiggo jämförs med behandlingskostnaderna med subkutant- och intravenöst immunglobulin (SCIg respektive IVIg). I TLV:s kostnadsjämförelse antas 100 procent i jämförelsearmen erhålla behandling med IVIg.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste kostnaderna i analysen är läkemedelskostnaderna för Rystiggo.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	TLV bedömer att skattade behandlingskostnader är förenad med osäkerhet för både Rystiggo och IVIg. Osäkerheterna ligger främst i att behandlingarna är behovsstyrda, och tillgängliga data visar att antalet behandlingscykler såväl som längden på behandlingsfritt intervall kan variera mellan patienter. Vidare har effekten av Rystiggo jämfört med IVIg utvärderats genom indirekta jämförelser. Till följd av de höga osäkerheterna presenterar TLV en kostnadsjämförelse samt ett antal känslighetsanalyser där osäkra antaganden varieras.

Resultat av TLV:s hälso-ekonomiska analyser	I TLV:s kostnadsjämförelse är skillnaden i totala behandlingskostnader mellan Rystiggo och IVIg 2,5 miljoner kronor. I känslighetsanalyserna varierar skillnaden i totala behandlingskostnader från [--] miljoner kronor till [--] miljoner kronor.

Innehåll

1 Myasthenia gravis 1

2 Läkemedlet 1

2.1 Indikation 1
2.2 Verkningsmekanism 1
2.3 Dosering/administrering 2

3 Aktuella behandlingsrekommendationer 2

4 Jämförelsealternativ 3

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet 4

5.1 Kliniska studier 4
5.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt 6

6 Hälsoekonomi 9

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 9
6.2 Kostnader 9

7 Resultat av hälsoekonomisk analys 13

7.1 Sammanställning av antaganden i TLV:s analys 13
7.2 Företagets kostnadsjämförelse 13
7.3 TLV:s analyser 14

8 Referenser 16

1 Myasthenia gravis

Myastenia gravis (MG) är en kronisk autoimmun neuromuskulär sjukdom som påverkar signalvägar mellan nerver och muskler. Sjukdomen beror på att kroppens immunsystem bildat antikroppar riktade mot proteiner på muskelcellernas yta. Antikropparna hindrar nervsignalerna till musklerna, vilket försämrar musklernas normala funktion och leder till muskelsvaghet [1-3]. Patienter med MG har oftast bildat autoantikroppar mot acetylkolinreceptor (AChR) [1], men en andel av patienterna med MG har antikroppar riktade mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK) eller lipoprotein-relaterat protein 4 (LRP4).

Myastenia gravis karakteriseras av att de viljestyrda musklerna har en ökad uttröttbarhet [3]. Symtomen kan vara lokala och endast påverka enstaka muskler eller muskelgrupper, eller påverka flera muskelgrupper samtidigt. Vilka muskler som påverkas och i vilken utsträckning varierar mellan olika individer och över tid. Hur svår sjukdomen är varierar mellan olika personer, men också över tid hos den enskilda individen. Sjukdomen är kronisk och alternerar mellan perioder av milda symtom och tydliga försämringsperioder så kallade skov. Tidigt i sjukdomsförloppet är risken för allvarliga skov som störst [3]. Tack vare förbättrade behandlingsmöjligheter har dödligheten vid MG minskat under de senaste 50 åren. Det kvarstår en något ökad dödlighet, framför allt under de första åren efter diagnos.

Det vanligaste debutsymtomet är ögonsymtom.[2] Cirka 20 procent av patienterna har en sjukdom som förblir begränsad till ögonen, medan resterande patienter också utvecklar symtom från andra muskelgrupper inom några år [1, 3]. Om flera muskelgrupper drabbas klassas det som generaliserad myastenia gravis (gMG). Vid gMG är symtom i form av tal- och sväljsvårigheter, samt nacksvaghet vanligt förekommande. Klassificeringssystem, såsom Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA):s klassificering I-IV, används för att kategorisera patienter med MG baserat på omfattning av kliniska symtom och vilka muskelgrupper som är påverkade [4].

Cirka 2500–3000 personer lever med MG i Sverige [5, 6].[3] Årligen diagnosticeras knappt 2 personer per 100 000 invånare [3]. Sjukdomen kan debutera närsomhelst under livet med start från barndomen och framåt [7].

2 Läkemedlet

Läkemedlet Rystiggo innehållande den verksamma substansen rozanolixizumab. Rystiggo fick baserat på rekommendation från Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) kommitté för humanläkemedel (CHMP) ett godkännande för försäljning i EU i januari 2024. Rystiggo har sedan april 2020 särläkemedelsstatus vid behandling av MG.

2.1 Indikation

Rystiggo är avsett att ges som ett tillägg till standardterapi för behandling av generaliserad myasthenia gravis (gMG) hos vuxna patienter som är positiva för antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR) eller antikroppar mot muskelspecifikt tyrosinkinas (MuSK)[8].

2.2 Verkningsmekanism

Rozanolixizumab är en humaniserad monoklonal antikropp av IgG4-typ som minskar koncentrationen av IgG-antikroppar i serum genom att hämma bindningen av IgG till neonatal Fc-receptor (FcRn)[8, 9]. FcRn:s normala funktion är att skydda IgG-antikroppar från nedbrytning och återvinner IgG tillbaka till cellytan. Genom att hämma denna FcRn-medierade återvinning ökar nedbrytningen av cirkulerande IgG, vilket medför sänkta nivåer av såväl

[1] AChR-antikroppar detekteras hos cirka 80 procent med gMG och hos omkring hälften av patienterna vid okulär MG.
[2] Hängande ögonlock (ptos) eller dubbelseende (dipopli) är de vanligast ögonsymtomen
[3] Prevalensen av MG i Sverige är cirka 25 per 100 000 invånare.

normala som patogena IgG-antikroppar, inklusive de autoantikroppar som är förknippade med gMG.

2.3 Dosering/administrering

En behandlingscykel består av en dos per vecka i sex veckor. Dosering baseras på kroppsvikt enligt rekommenderade veckodoser i tabell 1. Efterföljande behandlingscykler administreras efter klinisk utvärdering. Behandlingscyklernas frekvens kan variera beroende på patient. I de kliniska studierna varierade längden på de behandlingsfria intervallen mellan behandlingscyklerna mellan fyra och 13 veckor [8].

Tabell 1 Rekommenderade veckodoser av Rystiggo.

Kroppsvikt	≥ 35 till < 50 kg	≥ 50 till < 70 kg	≥ 70 till < 100 kg	≥ 100 kg
Veckodos (mg)	280 mg	420 mg	560 mg	840 mg

Rystiggo administreras som subkutan infusion med antingen infusionspump/sprutpump eller genom manuell injektion med spruta. Rystiggo kan administreras antingen av patienten själv eller vårdare efter utbildning.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

MG är en kronisk sjukdom som går i skov. Det finns i dag ingen botande behandling för MG. Behandlingen är inriktad på att lindra symtom och förebygga försämringsepisoder genom att modulera immunsystemet. Svenska neuromuskulära arbetsgruppen, SNEMA publicerat ett konsensusdokument med riktlinjer för utredning och behandling av MG, 2024 [3]. Nedanstående information är en sammanfattning av riktlinjerna för behandling av gMG.

Symtomlindrande basbehandling består av kolinesterashämmare. Tillägg av kortikosteroider[4] övervägs vid måttliga till svåra symtom och kan administreras som pulskur eller som kontinuerlig per oral behandling. Kortikosteroider kombineras ofta med annan immunsuppressiv behandling, till exempel rituximab, azatioprin, ciklosporin, takrolimus, cyklofosfamid, mykofenolatmofetil eller metotrexat. Rituximab är förstahandspreparat enligt riktlinjerna.

När behandling med kortikosteroider inte är lämplig eller tillräcklig, och symtomen är så uttalade att patienten behöver ytterligare behandling i väntan på att annan immunsuppressiva behandlingen ska ge full effekt, kan plasmaferes (PLEX) eller behandling med intravenöst immunoglobulin (IVIg, 1–2 g/kg kroppsvikt totalt administrerat över två till tre dagar) övervägas.[5]

I utvalda fall, till exempel när steroider inte tolereras och adekvat sjukdomskontroll med immunsuppressiv behandling ännu inte uppnåtts, ges övergående underhållsbehandling med IVIg. Det kan också bli aktuellt vid ökad infektionskänslighet, där patienter med MG ofta upplever påtaglig försämring av symtom. Behandling ges då som enstaka infusioner (20 till 40 g) med 4 till 12 veckors intervall.

SNEMA:s konsensusdokument anger att behandling med ekulizumab (Soliris), ravulizumab (Ultomiris) eller efgartigimod (Vyvgart) kan övervägas vid terapisvikt på rituximab, steroider och andra immunosuppressiv behandling, det vill säga vid terapirefraktär MG.

Enligt Socialstyrelsens kunskapsstöd om MG finns en mindre andel patienter med terapirefraktär sjukdom, vilket innebär kvarstående sjukdomsaktivitet trots behandling med flera olika immunmodulerande läkemedel [1]. Personen har haft sjukdomen i minst ett år. Personer med

[4] Långvarig kortisonbehandling medför en betydande risk för biverkningar. För personer med generaliserad sjukdom brukar kortison därför ofta kombineras med andra läkemedel för att kortisondosen ska kunna minskas.
[5] I riktlinjerna från SNEMA uppges att IVIg används oftare än PLEX och att det beror på att IVIg finns tillgänglig inom den allmänneurologiska verksamheten, samt generellt tolereras bättre än PLEX.

terapirefraktär MG har vanligtvis en kontinuerlig sjukdomsaktivitet som periodvis kan förvärras.

4 Jämförelsealternativ

Med hänvisning till svenska och internationella behandlingsriktlinjer samt efter konsultation med en klinisk expert verksam i Sverige anför företaget att IVIg, subkutant immunoglobulin (SCIg) eller PLEX, som tillägg till standardbehandling, utgör relevanta jämförelsealternativ till Rystiggo. Företaget har kommit in med analyser där behandling med Rystiggo jämförs med behandling med immunglobuliner (IVIg/SCIg) eller PLEX. Samtidigt uppger företaget att IVIg används i första hand i svensk klinisk praxis. Rystiggo och relevanta jämförelsealternativ ges som tillägg till standardbehandling. Företagets analyser avser patienter med terapirefraktär gMG, som inte uppnått tillräcklig behandlingssvar trots optimerad standard-behandling. Företaget framför att det i dagsläget inte finns några specifika och riktade behandlingar för terapirefraktär gMG tillgängliga i Sverige. Patienter med terapirefraktär svår gMG får underhållsbehandling med immunoglobuliner eller PLEX under längre perioder.

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s kliniska expert uppvisar MG patienter stor variation i både symtombild och sjukdomsuttryck.[6] Många patienter går helt i remission med inga symtom och immunsuppressiva läkemedel kan sättas ut Vissa har fluktuerande symtom i skov, medan andra har mer konstanta symtom trots långvarig behandling med immunmodulerande läkemedel enligt experten.[7]

TLV:s kliniska expert beskriver två patientgrupper som potentiellt kan komma i fråga för behandling med Rystiggo. Den ena gruppen utgörs av patienter som får immunglobuliner som en akutbehandling på grund av dess snabbt insättande effekt eller som överbryggande behandling i väntan på att ordinarie behandling ska uppnå full effekt.[8] Den andra gruppen består av terapirefraktära patienter som, i tillägg till adekvat standardbehandling, idag får immunglobuliner, som en kontinuerlig behandling under en längre period. SCIg finns inom läkemedelsförmånen med generell subvention. IVIg finns upphandlade av regionerna till priser som är jämförbara med subkutan beredning. Användning av SCIg är begränsad i klinisk praxis, enligt TLV:s kliniska expert uppskattas användningen till mellan 0–10 procent. Mot bakgrund av att såväl behandlingsrekommendationer som TLV:s kliniska expert beskriver att IVIg används mer frekvent än PLEX, samt att PLEX uppges vara en mer krävande behandling, bedömer TLV att IVIg som tillägg till adekvat standardbehandling är det mest kliniskt relevanta jämförelsealternativet.

För patienter med terapirefraktär gMG finns, utöver IVIg och PLEX, även eculizumab (Soliris), ravulizumab (Ultomiris) och efgartigimod (Vyvgart)[9] som behandlingsalternativ. Ingen av dessa behandlingar rekommenderas dock för närvarande av rådet för nya terapier (NT-rådet) och de omfattas inte heller av läkemedelsförmånerna. Enligt TLV:s kliniska expert används dessa behandlingar mycket begränsat i klinisk praxis, men kan övervägas efter IVIg, PLEX eller kombinationsbehandlingar med immunsuppressiva läkemedel.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i likhet med företaget, att IVIg i tillägg till standardbehandling är ett relevant jämförelsealternativ till Rystiggo i kombination med standardbehandling för behandling av patienter med terapirefraktär gMG.

[6] TLV:s kliniska expert informerar att MGFA-klassificering grad III innebär måttliga symtom. Grad IV innebär svåra symtom och grad V är Myasten kris.
[7] Enligt TLV:s kliniska expert benämns sjukdomen terapirefraktär när patienten fortsätter ha betydande symtom trots adekvat behandling med immunosuppressiva läkemedel.
[8] IVIg 1-3 cykler för akut/bryggbehandling.
[9] TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Vyvgart (dnr 1166/2023) på uppdrag av NT-rådet. I den hälsoekonomiska bedömningen jämfördes Vyvgart i tillägg till standardbehandling med inget tillägg till standardbehandling. baserat på behandlingsrekommendationer för gMG och att aktuell patientpopulation ansågs sakna andra behandlingsalternativ då behandling med IVIg var ett exklusionkriterium i den pivotala studien.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

Företagets kliniska underlag för utvärdering av rozanolixizumab består bland annat av data från en dubbelblind placebokontrollerad fas III-studie, MycarinG (MG0003; NCT03971422) och två öppna förlängningsstudier MG0004 (NCT04124965) och MG0007 (NCT04650854). Studierna avser patienter som inte har uppnått ett tillräckligt behandlingssvar på standardbehandling (terapirefraktär sjukdom). I MycarinG jämförs behandling med rozanolixizumab i tillägg till standardbehandling med placebo i tillägg till standardbehandling. Eftersom det saknas kliniska studier som direkt jämför rozanolixizumab och IVIg har företaget genomfört en indirekt jämförelse av effekt i form av en nätverksmetaanalys (NMA).

5.1 Kliniska studier

Marknadsgodkännande för läkemedlet Rystiggo, rozanolixizumab, bygger i huvudsak på data från studien MycarinG där veckovis behandling (en behandlingscykel motsvarar 6 veckor) med rozanolixizumab jämförts med placebo [9].

Tabell 2 Sammanfattning av MycarinG-studien

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
MycarinG MG0003 NCT03971422 Bril *et al*. 2023 [10]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas-III-studie. 6 veckors behandlingsperiod med rozanolixizumab 7 mg/kg eller 10 mg/kg i tillägg till standardbehandling följt av en 8 veckors observationsperiod.	placebo i tillägg till standardbehandling	200 vuxna patienter med gMG (MGFA klass II-IVa med minst ≥ 3 poäng på MG-ADL skalan och minst 11 poäng på QMG-skalan) och autoantikroppar mot AChR eller MuSK, MGL-ADL-poäng ≥ 3 och QMG-poäng ≥ 11	En behandlingscykel med rozanolixizumab resulterade i en statistiskt signifikant förbättring av sjukdomsspecifika utfallsmått (Patient-rapporterat utfallsmått MG-ADL- och sjukdomsaktivitetsmått QMG-poäng) från baslinjen till dag 43 jämfört med placebo

Förkortningar: gMG = generaliserad myasthenia gravis; MGFA = Myastenia Gravis Foundation of America clinical classification, kategorisering av svårighetsgrad av MG, fem klasser där I är milda symtom och V är svåraste graden av symtom, MGL-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, ett patientrapporterat utfallsmått som uppskattar symtom och påverkan på dagliga funktioner över 8 symtomdomän. MGL-ADL poäng varierar mellan 0-24, där 0 är inga symtom, QMG = quantitative myasthenia gravis score, kvantitativ testning av uttröttbarhetssymptom. Sjukdomsaktivitetsmått QMG omfattar 13 parametrar, speglar objektiva sjukdomssymtom, och fylls i av läkare. QMG-poäng varierar mellan 0-39, där högre poäng indikerar svårare sjukdom. AChR = acetylkolinreceptor, MuSK = muskelspecifik tyrosinkinas.

Metod

Patienter inkluderade i studien MG0003 var i behov av ytterligare behandling, såsom IVIg eller PLEX, i tillägg till standardbehandling [9, 10]. Patienterna tilläts fortsätta med pågående behandlingar under studiens gång, såsom kolinesterashämmare, orala kortikosteroider, azatioprin, ciklosporin, metotrexat, mykofenolatmofetil och takrolimus, förutsatt att behandlingen var välinställd och att doseringen hölls stabil under hela studieperioden. Patienter i behov av akutbehandling eller med pågående behandling med IVIg, PLEX, biologiska läkemedel, cyklofosfamid, pimekrolimus, immunadsorption eller vinkaalkaloider exkluderades från studien. Patienter exkluderades också om de hade behandlats med andra immunsuppressiva läkemedel, såsom rituximab, under de senaste sex månaderna alternativt, under de senaste 12 månader om nivåer av B-celler inte hade återgått till normala nivåer. Patienter som genomgått tymektomi[10] de senaste sex månaderna exkluderades också från studien.

Resultat

Majoriteten av patienter inkluderade i studien var anti-AChR-positiva (89,5 procent). Genomsnittsålder för patienter i MG0003 var 51,8 år och tid sedan diagnos var i genomsnitt 8,6 år. Patienterna i studien var i huvudsak MGFA klass III, vilket motsvarar måttlig svårighetsgrad. Rapporterat medelvärdet för MG-ADL, som speglar påverkan på det dagliga livet, vid inklusion i studien var 8,4. Omkring 40 procent hade genomgått tymektomi tidigare. 87 procent av

[10]Kirurgiskt avlägsnande av tymus. Kan bli aktuellt för personer med tymomassocierad MG.

patienterna hade ett MG-ADL på >5 vid inklusion i studien. Medelvärdet för MG-ADL var 8,3 och för sjukdomsaktivitetsmått QMG 15,6.

Det primära effektmåttet var förändring i MG-ADL-poäng mätt från baslinjen till dag 43 (efter en behandlingscykel). Sekundära effektmått var bland annat förändring i QMG-poäng där en förändring om mer eller lika med två poäng ansågs kliniskt relevant. I tabell 3 redovisas resultatet för patienterna som behandlades med 7 mg/kg rozanolixizumab då det motsvarar den godkända doseringen [8]. Den primära orsaken till patienter avbröt deltagande i MG003 var att patienterna var i behovs av ytterligare behandling [9, 10]. Av patienterna som fick aktiv behandling i MG003 var det två patienter som avbröt på grund av brist på effekt.

Tabell 3 Resultat MG0003, Förändring från baslinjen till dag 43 (besök 10). Effekten av behandling påvisas med både det patientrapporterade mått (MG-ADL) och kvantitativt MG mått (QMG och MGC).

Effektmått* LS mean	Placebo (n=67)	Rozanolixizumab 7 mg/kg, (n=66)	Skillnad jmf med placebo (95%KI)	p-värde
MG-ADL (primärt utfall)	-0,78	-3,37	- 2,59 (-4,09, -1,25)	<0,001
MGC	-2,03	-5,93	-3,90 (-6,63, -1,25)	0,0004
QMG	-1,92	-5,40	-3,48 (-3,48, -1,58)	<0,0001

*Ett urval av effektmått presenterade med least square (LS) mean (minsta kvadratmedelvärde). Förkortningar: KI= konfidensintervall, MGL-ADL = Myasthenia Gravis Activities of Daily Living, ett patientrapporterat utfallsmått där symtom och påverkan på dagliga funktioner rapporteras, MGC= Myasthenia Gravis Composite Score, MG kompositskalan är ett alternativt sjukdomsaktivitetsmått, QMG = quantitative myasthenia gravis score, sjukdomsaktivitetsmått, kvantitativ testning av uttröttbarhetssymptom som fylls i av läkare.

Förlängningsstudier MG0004 och MG0007 (Open-label extension studies, OLE)

Patienter som fullföljde observationsperioden (8 veckor) i MG0003 eller som behövde (men valde att inte få) ytterligare behandling under observationsperioden kunde inkluderas i de öppna förlängningsstudierna, MG0004[11] eller direkt i MG0007 [11-13]. I MG0004 erhöll patienterna rozanolixizumab som kontinuerlig veckovis behandling. I MG0007 administrerades rozanolixizumab i behandlingscykler utifrån medicinskt behov baserat på prövarens bedömning, så kallad symtomstyrda cykler. Vid förvärrade symtom behandlades patienten med en behandlingscykel omfattande sex veckovisa infusioner med rozanolixizumab. MG0003, MG0004 och MG0007 studierna genomfördes mellan juni 2019 och januari 2024.

För att utvärdera behandlingsmönster samt effekten av upprepad behandling med rozanolixizumab poolades och analyserades data från studierna MG0003, MG0004 och MG0007 [11-13]. En förbättring i MG-ADL observerades konsekvent vid upprepade symtomstyrda behandlingscykler [12]. Andelen patienter som uppnådde relevant respons, definierat som MG-ADL ≥2 poängs förbättring, var 74 procent efter cykel 1 och mellan 65–78 procent efter cykel 2–6. Årligt genomsnittligt antal behandlingscykler med rozanolixizumab var 2,9 och rapporterat genomsnittliga antalet infusion var 16 (n=188)[13, 14].[12] Vanligast rapporterade behandlingsfria intervall var 4 till 8 veckor. För patienter som fått minst två symtomdrivna cykler och med minst 12 månader uppföljningsdata var genomsnittligt antal behandlingscykler 4,1 och antal infusioner 22 (n=130) det första året.

I en post-hoc analys av poolade data från studierna MG0003, MG0004 och MG0007, innefattande samtliga patienter som fått minst en cykel rozanolixizumab (och med ≥8 veckors uppföljningstid), kartlades behandlingsmönster och eventuella samband med patienternas baslinjekarakteristika [15]. Patienterna klustrades utifrån antalet behandlingscykler per år: få (≤2,42 cykler/år, n=89), måttligt (≤2,42–4,42 cykler/år, n=52) och högt antal (≥4,42 cykler/år, n=47). Längd på behandlingsfria intervall varierade mellan patienter och för samma patient över tid i de tre klustren. Ett högre MG-ADL-värde vid studiestart rapporteras vara

[11] Följt av MG0007. Förlängningsstudien MG0004 avslutades i förtid eftersom kontinuerlig veckovis behandling med rozanolixizumab antogs inte bli relevant i klinisk praxis. Patienter från MG0004 övergick till MG0007, där de fortsatte behandlingen i enlighet med studieprotokollet för MG0007.

[12] Genomsnittligt antal cykler och infusioner utgår från totalt antal patientår i studien, hos patienter som fått minst en behandlingscykel (n=188 primary safety pool), men med varierande uppföljningstid.

associerat med ett ökat behov av behandling, men resultaten från analysen är osäkra, bland annat mot bakgrund av det begränsade patientunderlaget.

Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid behandling med rozanolixizumab (7 mg/kg) var huvudvärk, diarré och feber. Andelen patienter som avbröt studierna på grund av behandlingsrelaterade biverkningar var generellt låg, tre procent efter första cykeln och förblev stabilt, även vid upprepat antal cykler [9, 10].

5.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

Indirekt jämförelse, Bayesiansk nätverksmetaanalys

Det saknas direkt jämförande studier mellan rozanolixizumab i tillägg till standardbehandling och IVIg som tillägg till standardbehandling. Företaget har genomfört en indirekt jämförelse (ITC) i form av en Bayesiansk nätverksmetaanalys (NMA)[13]. Analysen inkluderade 14 kliniska studier som utvärderar olika behandlingar mot placebo vid gMG, i syfte att indirekt uppskatta de relativa behandlingseffekterna mellan de ingående behandlingarna.

Den analys som företaget beskriver som primär baseras enbart på data från fas III-studier. Företaget har valt att en fixed-effekt-modell och uppger att det beror på att effektdata för rozanolixizumab härrör från endast en studie. Effektmått som utvärderats är: MG-ADL (≥3 poängs förbättring), QMG (≥5 poäng förbättring), samt förändring från baslinjen i MG-ADL, QMG, MGC[14] och MG-QoL-15r.[15] Resultat redovisades som oddskvoter med 95 procent kredibilitetsintervall. Enligt företaget visar resultat av NMA att samtliga undersökta behandlingar är statistiskt signifikant bättre än placebo avseende MG-ADL, QMG samt förändring från baslinjen i MG-ADL- respektive QMG-poäng. Resultat från en random-effekt-modell och analyser som inkluderar data från fas-II-studier presenteras i underlaget.

Företaget uppger att jämförelsen av behandlingseffekt mellan rozanolixizumab och IVIg, till följd av ett begränsat dataunderlag, endast baseras på utfallsmåttet QMG. Effekten av IVIg bygger på en studie där dosering av IVIg var 2 g/kg/cykel som laddningsdos, följt av 1 g/kg/cykel var tredje vecka under 21 veckor [10]. Företaget uppger att analysen visar en numerisk skillnad till fördel för rozanolixizumab, men att kredibilitetsintervallet korsar 1 och därför inte tillräckligt stöd för att anta en skillnad i effekt. Företaget framför att resultaten bör tolkas med försiktighet, bland annat kan eventuella skillnader i studie- eller patientkaraktäristika fungera som effektmodifierare och påverka NMA. Vid jämförelse av IVIg och rozanolixizumab uppgick oddskvoten (OR) för QMG-respons till 2,33 med ett 95 procent kredibilitetsintervall på 0,62–8,59 i en analys baserad på random-effect-modellen.

Information om behandling med immunglobuliner i svensk klinisk praxis

I företagets underlag har uppgifter över immunglobulinbehandling från Myastenia gravisregistret (MG-registret, perioden 2012 till 2022)[16] och Sahlgrenska universitetssjukhuset (perioden 2021–2024) inkluderats. I data från MG-registret identifierades totalt [--] patienter som behandlats med IVIg under en längre period.[17] [--] patienter hade erhållit behandling med IVIg i minst 12 månader.[18] Enligt uppgifter från MG-registret var den genomsnittliga IVIg-dosen [--] gram per infusion hos patienter som erhöll IVIg-behandling under en längre period (n= [--

[13] Bayesiansk nätverksanalys (NMA) – en statistisk metod för att uppskatta relative behandlingseffekter mellan interventioner som inte har direkta jämförande kliniska studier, genom att kombinera data från ett nätverk av studier med en gemensam jämförelsearm. Osäkerheten i skattningarna som blir vid en Bayesiansk NMA uttrycks som ett 95 procent kredibilitetsintervall, trovärdighetsintervall. När ett Crl inkluderar värdet 1 för en oddskvot kan ingen statistik säkerställd skillnade mellan behandlingarna påvisas. NMA inkluderar behandlingarna: efgartigimod, ravulizumab, eculizumab, zilucoplan och IVIg.

[14] MGC (Myastenia Gravis Kompositskala): Poängskala som används för att mäta sjukdomsaktivitet.

[15] MG-QoL-15r (Myastenia Gravis Quality of Life-15 revised), sjukdomsspecifik livskvalitetskala. 0 motsvara ingen påverkan av sjukdomen på livskvalitén och maxvärdet 30 motsvara stor påverkan av sjukdomen på livskvalitén i alla parametrar.

[16] Delregister inom Svenska neuroregister.

[17] För att särskilja patienter som behandlats kontinuerligt med IVIg från dem som fått IVIg som en akut- eller bryggbehandling inkluderades endast patienter som fått minst tre behandlingscykler inom 24 veckor och där intervallet mellan infusioner inte översteg 12 veckor. Korttidsbehandling med IVIg definierades som användning av IVIg under en period kortare än sju dagar.

[18] [--] patienter som fått IVIg-behandling under minst 12 månader fick minst en IVIg-infusion per månad.

]). Rapporterad dos per infusion varierade från [--] till [--] gram. Företaget framför att det finns patienter i Sverige som behandlas kontinuerligt med högre doser IVIg. Som stöd för detta hänvisar företaget till uppgifter om IVIg-dosering från MG-patienter som behandlats vid Sahlgrenska universitetssjukhuset.[19] Enligt dessa uppgifter har en liten grupp patienter behandlats kontinuerligt med doser på upp till [--] gram per behandlingscykel (upp till [--] cykler per år).

TLV:s diskussion

EMA:s sammanfattande bedömning är att rozanolixizumab, jämfört med placebo, visat effekt vid slutet av den första behandlingscykeln hos den gMG-population som studerats i studie MG0003, baserat på resultat från såväl patient och läkarrapporterat effektmått. Observerad förändring anses vara av klinisk betydelse. Enligt EMA ger resultaten från de pågående förlängningsstudierna, som vid utvärderingstillfället omfattade data från upp till fyra behandlingscykler stöd för behandlingens effekt, men den långsiktiga effekten behöver undersökas ytterligare.

TLV bedömer att data från förlängningsstudierna MG0004 och MG0007 talar för att behandlings effektstorlek vid slutet av en behandlingscykel, vid behov av upprepade symtomstyrda behandlingscykler, är likartad.

Företaget har i sitt underlag till TLV angett att den patientpopulation som har störst nytta av behandling med Rystiggo är patienter med svårare sjukdom. Företaget hänvisar till registerdata som visar att det finns patienter i svensk klinisk praxis som får immunoglobulier som kontinuerlig behandling under längre perioder. Företaget utgår från att MG-patienter med svårare sjukdom har mest frekvent/högst dosering med IVIg baserat på data från MG-reg och Sahlgrenska Universitetssjukhuset. För att i klinisk praxis kunna identifiera patienterna med svårast sjukdom och störst behov av behandling ger företaget förslag på kriterier för behandling med rozanolixizumab: patienter med MGFA klass III-IV, MG-ADL (≥6) och aktuella för högdos kontinuerlig IVIg-användning.

TLVs expert anser att det medicinska behovet av en behandling riktad mot FcRn-receptorn ligger hos en begränsad grupp MG-patienter som en ”rescue”-behandling i samband med uppstart av andra behandlingar eller till de svåraste fallen som tilläggsbehandling vid terapirefraktär sjukdom.

Patienter som inkluderades i studien MycarinG är representativa för en terapirefraktär grupp patienter med gMG som trots optimerad behandling med acetylkolinesterashämmare och immunsuppressiva läkemedel ändå inte fått tillräcklig effekt. Patienterna som deltog i MycarinG ansågs vara i behov av ytterligare tilläggsbehandling, såsom IVIg eller PLEX. Patienterna hade varierande svårighetsgrad av sjukdomen baserat på MGFA-klassificering och medianvärdet för MG-ADL, som representerar patientens egen uppskattning av sjukdomsaktivitet, var vid studiens start omkring 8,4. Tillgången på data för patienter med svårast sjukdom (MGFA IV) i MycarinG är begränsad, endast cirka fyra procent av studiepopulationen hade den svåraste formen, MGFA IV.

För att belysa den relativa effekten jämfört med andra behandlingar mot gMG har företaget genomfört en indirekt jämförelse av behandlingseffekt i form av en NMA. För jämförelsen mellan rozanolixizumab jämfört med IVIg var den indirekta jämförelsen begränsad till QMG-respons. Oddskvoten för QMG-responsjämförelse mellan IVIg och rozanolixizumab visar en numerisk skillnad mellan behandlingarna, men med ett kredibilitetsintervall som inkluderar 1 kunde ingen statistisk säkerställd skillnad påvisas. Det breda intervallet speglar osäkerheten i skattningen, sannolikt relaterad till de begränsade mängd data som finns för IVIg och heterogenitet mellan studierna. Det finns flera metodologiska begränsningar i den indirekta jämförelsen, bland annat heterogenitet i patientpopulation och svårighetsgrad av sjukdom vid studiestart, samt varierande tidpunkter för utvärdering av effekt. Den relativa effekten mellan

[19] Patienter som fått minst tre behandlingscykler inom 24 veckor och där intervallet mellan infusioner inte översteg 12 veckor.

rozanolixizumab och IVIg kan inte fastställas med säkerhet, men kliniskt relevanta effektskillnader kan heller inte påvisas.

TLV:s bedömning: Effekten av behandling med rozanolixizumab jämfört med IVIg har utvärderats genom indirekta jämförelser i form av en nätverksmetaanlys. TLV bedömer att det utifrån underlaget inte går att dra slutsatsen att någon av behandlingarna är överlägsen den andra och betraktar därför effekten av tilläggsbehandlingarna som jämförbara. TLV anser dock att indirekta jämförelser av effekt generellt är förknippade med mycket hög osäkerhet.

6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

I företagets hälsoekonomiska analys jämförs Rystiggo med immunglobulinbehandling via intravenös infusion (IVIg) och immunglobulinbehandling subkutant (SCIg). I företagets analys antas att 90 procent av patienterna får IVIg och 10 procent får SCIg.

Den hälsoekonomiska analysen utgörs av en kostnadsjämförelse där både läkemedelskostnader och administreringskostnader ingår. Företaget utgår från en behandlingslängd på tre år. Kostnaderna diskonteras med tre procent årligen i företagets analys.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att den kliniska effekten bedöms vara jämförbar mellan Rystiggo och relevant jämförelsealternativ baseras TLV:s hälsoekonomiska analys på en kostnadsjämförelse. TLV presenterar enbart en hälsoekonomisk analys mot intravenöst immunglobulin (IVIg), det vill säga 100 procent av patienternas antas erhålla behandling med IVIg. Den antagna tidshorisonten i TLV:s analys är ett år.

6.2 Kostnader

6.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företagets pris för en injektionsflaska Rystiggo på 2 milliliter innehållande 280 milligram är [----------] kronor AIP och [----------] kronor AUP respektive [----------] kronor AIP och [----------] kronor AUP för en flaska på 3 milliliter som innehåller 420 milligram. Fortsatt utgår TLV från AUP priset.

IVIg har upphandlat pris och kostar cirka 570 kronor per gram, vilket är beräknat från det upphandlade priset i tre regioner[20].

TLV:s diskussion

TLV har undersökt hur resultatet påverkas av att utgå från upphandlade priser i samtliga regioner i stället för att utgå från upphandlat pris i de tre regionerna som företaget gör. En sådan justering har mycket liten inverkan på resultatet varpå TLV låter priset på IVIg vara oförändrat.

6.2.2 Dosering av Rystiggo och IVIg

Rystiggo

Den rekommenderade dosen av Rystiggo presenteras i avsnitt 3.3. Rystiggo har en viktbaserad dosering där dosen varierar baserat på fasta viktklasser. För att uppskatta andelen patienter i respektive viktklass använder företaget data från en studie där 770 vuxna MG-patienter från fem EU-länder har självrapporterat sin vikt [16]. Viktklasser samt andelen patienter som befinner sig i respektive viktklass redovisas i tabell 4.

Rystiggo administreras en gång i veckan under en behandlingscykel som är sex veckor. Enligt produktresumén (SmPC) varierar tiden mellan behandlingscyklerna mellan patienter. Efter varje behandlingscykel görs en bedömning av behovet av fortsatt behandling. I det kliniska utvecklingsprogrammet hade de flesta patienterna behandlingsfria intervall på 4–8 veckor mellan cyklerna.

I en post-hoc analys uppskattades att patienter i genomsnitt erhöll 16 infusioner och 2,9 behandlingscykler med Rystiggo [14]. Uppskattningen baseras på data över patienter som fått minst en behandlingscykel och där samtliga patienter inkluderas oavsett hur länge de har följts

[20] Region Stockholm, Region Skåne och Västra Götalandsregionen

upp. Företaget [----------].

Intravenös immunoglobulinbehandling (IVIg)
Företaget uppger att de analyserade patienterna skiljer sig åt avseende sjukdomens svårighetsgrad, vilket avspeglas i skillnader i behovet av behandling med immunglobuliner. Företaget delar in patienterna i två grupper utifrån den IVIg-dos som antas administreras: patienter med svår sjukdom respektive patienter med mycket svår sjukdom. Patienter med svår sjukdom antas erhålla [--] gram IVIg per behandlingscykel, medan patienter med mycket svår sjukdom antas erhålla [--] gram IVIg per behandlingscykel fördelat över två dagar. Motsvarande uppdelning av patientgruppen utifrån svårighetsgrad tillämpas inte för Rystiggo.

Antagandet om dosering vid svår sjukdom baseras på data från MG-registret. För att ta reda på hur IVIg doseras hos patienter på långtidsbehandling med IVIg har företaget selekterat fram patienter som fått minst tre behandlingscykler inom 24 veckor, med högst 12 veckor mellan doserna. Totalt uppfyllde [--] patienter från MG-registret dessa kriterier. För patienter med mycket svår sjukdom grundar företaget sina antaganden om IVIg dosering på uppgifter från [--] patienter som behandlats vid Sahlgrenska universitetssjukhuset. Samma selektionskriterier tillämpas som i analysen av MG-registret. Kassation av överblivet läkemedel inkluderas.

Företaget antar att patienter som behandlas med IVIg erhåller [--] infusioner per år (motsvarande [--] cykler), oavsett om patienterna är svårt sjuka eller mycket svårt sjuka. Det baseras på data från de [--] patienter från Sahlgrenska universitetssjukhuset som redogjorts för ovan. Antagandet innebär att patienter behandlas [----------] behandlingsfria intervall mellan cyklerna.

Tabell 4 Sammanfattande tabell över företagets antaganden om behandlingskostnader

Produkt	Patient-population	Vikt	Viktför-delning*	Vecko-dos (mg)	Antal admini-streringar (infusioner)	Läkemedels-kostnad per år
Rystiggo	Ej aktuellt då patientgrup-pen som får Rystiggo inte delas upp uti-från svårig-hetsgrad	≥ 35 till < 50 kg	[--]	280 mg	[--]	[--] kr
		≥ 50 till < 70 kg	[--]	420 mg		
		≥ 70 till < 100 kg	[--]	560 mg		
		≥ 100 kg	[--]	840 mg		
90% IVIg 10% SCIg	Svårt sjuka	Ej aktuell för IVIg		[--]	[--]	[--] kr
	Mycket svårt sjuka			[--]		[--] kr

* Adelphi MG DSP I - EU Weight tables [16].

TLV:s diskussion

Antagande om viktfördelning har betydelse för kostnaden vid behandling med Rystiggo
Företaget utgår från en internationell enkätstudie för att uppskatta andelen patienter inom respektive viktklass i Rystiggos dosering. Att uppskattningen inte baseras på svenska data medför en osäkerhet, varpå TLV har undersökt andra källor och tillvägagångsätt för att beräkna läkemedelskostnaderna.

TLV:s kliniska expert bedömer att den aktuella patientpopulationens vikt inte skiljer sig från normalbefolkningens. Enligt Statistiska centralbyråns (SCB) publicerade uppgifter väger en kvinna i genomsnitt 68 kilo och en man 84 kilo [17]. Cirka 67 procent av patientpopulationen utgörs av kvinnor och 33 procent män enligt Socialstyrelsen [1], vilket resulterar i att populationens genomsnittsvikt blir cirka 73 kilo. Om en 73 kilo används som utgångspunkt och samtliga patienter antas tillhöra viktklassen ≥70 till <100 kilo [------] läkemedelskostnaderna med [----------] kronor jämfört med företagets beräkningar.

Om beräkningen av läkemedelskostnader baseras på antagandet att 67 procent av patienterna är kvinnor och 33 procent är män, där kvinnors genomsnittsvikt understiger 70 kilo och mäns genomsnittsvikt överstiger 70 kilo, minskar läkemedelskostnaderna. Jämfört med företagets analys blir läkemedelskostnaderna [----------] kronor [------]. Detta beror på att en [------] andel patienter väger under 70 kilo, vilket innebär [---------] dos och [------] läkemedelskostnader. Om viktfördelningen i stället baseras på den som rapporterats för patienter behandlade med Rystiggo i kliniska studien (n=188)[11] [------] läkemedelskostnaderna med [----------] kronor.

Sammantaget visar detta att antagande om viktfördelning har stor betydelse för läkemedelskostnaderna. Beroende på antagande om viktfördelning kan läkemedelskostnaderna både öka och sjunka jämfört med företagets analys. TLV väljer att utgå från samma viktfördelning som företaget, men presenterar känslighetsanalyser som visar hur resultatet påverkas av andra antaganden. TLV anser att data om viktfördelning är osäker.

Använd dosering i TLV:s analyser baseras på rekommenderad dosering vid långtidsbehandling

TLV har identifierat att det finns doseringsrekommendationer för långtidsbehandling med IVIg från SNEMA, något som inte företaget använder i sin analys. Vid långtidsbehandling med IVIg rekommenderar SNEMA dosen 20–40 gram IVIg per cykel fördelat över 2 dagar, med en behandlingscykel på 28 dagar. SNEMAs rekommenderade dos vid långtidsbehandling med IVIg är betydligt [------] än de dosantaganden som företaget gör, särskilt för den patientgrupp som företaget hänvisar till som mycket svårt sjuka patienter.

Data från MG-registret indikerar att den dos patienter faktiskt har behandlats med varierar mycket. Den rapporterade dosen från MG-registret varierar från [--] till [--] gram per behandlingscykel och den genomsnittliga dosen som rapporteras i MG-registret är [--] gram per cykel. Dessa uppgifter avser patienter som erhållit minst tre behandlingscykler inom 24 veckor, med högst 12 veckor mellan doserna. Även TLV:s kliniska expert instämmer i att det är en stor variation i dosen av IVIg. Doser kan variera från 20–40 gram per cykel till 1–2 gram per kilo (SNEMAs rekommendation vid kortidsbehandling, se avsnitt 3).

Den genomsnittliga dosen i MG-registret [----------] vid långtidsbehandling med IVIg. Utifrån detta justerar TLV dosen till 40 gram per cykel för hela patientpopulationen. Data från både MG-registret och Sahlgrenska universitetssjukhuset, liksom utlåtandet från TLV:s kliniska expert, visar att vissa patienter som behandlas med IVIg får höga doser. Mot bakgrund av detta presenterar TLV känslighetsanalyser där behandlingskostnaderna beräknas utifrån dosen [--] gram IVIg per cykel.

Antagande om antal infusioner per år är osäkert för båda behandlingarna

Antaganden om antal infusioner respektive antal behandlingscykler för båda behandlingarna är förenade med osäkerhet. Den kliniska studien för Rystiggo visar att det är en stor variation i antal infusioner och cykler per år. MG-registret, SNEMAs rekommendation liksom TLV:s kliniska expert bekräftar att så även är fallet för IVIg. Dessutom är urvalet av patientgrupper som används för att uppskatta antal infusioner (och cykler) för respektive behandling inte direkt jämförbara. Detta då antagande om behandling för IVIg baseras på en retrospektiv registerstudie och Rystiggo baseras på den kliniskt studie.

I en analys omfattande patienter som erhållit minst två behandlingscykler av Rystiggo och som följts upp i minst 12 månader, uppskattas antal infusioner med Rystiggo till 22 per år (4,1 behandlingscykler) [11]. TLV utgår i första hand från 16 infusioner då det baseras på patienter som erhållit minst en behandlingscykel, vilket kan komma att vara fallet i klinisk verklighet. I känslighetsanalyser redovisar TLV hur resultatet påverkas av att anta 22 infusioner.

Enligt SNEMAs rekommendation för långtidsbehandling med IVIG ska läkemedlet ges med 4 till 12 veckors intervall. TLV:s expert anger att behandling ges var 4:e –6:e vecka och data från MG-registret visar stor variation i behandlingsfritt intervall hos patienter som behandlas med IVIg. [21] Företaget utgår från att IVIg ges var [-------], vilket ger [--] infusioner ([--] behandlingscykler). Vid antagande om 6 veckors behandlingsuppehåll uppgår antal infusioner till 17,3 (8,7 behandlingscykler) och vid ett behandlingsuppehåll om 12 veckor är årliga antalet infusioner 8,7 (4,3 behandlingscykler).

Den information och data som TLV har tillgång till ger inte tillräckligt stöd för att avgöra vilket antagande om behandlingslängd som är vanligast. Mot bakgrund av denna osäkerhet redovisar TLV känslighetsanalyser där antalet infusioner per år varieras. I den kostnadsjämförelse som utgör utgångspunkt för känslighetsanalyserna antar TLV 16 infusioner (2,9 behandlingscykler) med Rystiggo och 17,3 infusioner (8,7 behandlingscykler) med IVIg.

6.2.3 Administreringskostnader

I företagets analys inkluderas kostnader för administrering. För behandling med Rystiggo antas ett administreringstillfälle. Företaget hänvisar till produktresumén och antar att behandling inleds och behöver övervakas av vårdpersonal under det första administreringstillfället. Enhetskostnaden för den första subkutana administreringen av Rystiggo baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2025[22] och är 5 944 kronor per administreringstillfälle (BSVB01).

För IVIg antas att varje infusioner ges inom sjukvården, vilket innebär att en kostnad för administrering av läkemedel tillkommer för samtliga infusioner. För den intravenösa administreringen av IVIg baseras administreringskostnaderna på Södra sjukvårdsregionens prislista 2025 och är 9 171 kronor per administreringstillfälle (DT016, neurologi). För den andel patienter som får behandling med subkutan infusion utgår företaget från att patienter tar behandlingen själv i hemmet. Företaget inkluderar endast kostnad för den första administreringen, vilket baseras på Södra sjukvårdsregionens prislista 2025 och är 5 944 kronor per administreringstillfälle (BSVB01, neurologi).

TLV:s bedömning: TLV redovisar en kostnadsjämförelse som bygger på vissa justeringar av företagets antaganden. Eftersom det finns osäkerheter kring dosering och antal infusioner redovisar TLV, utöver kostnadsjämförelsen, känslighetsanalyser där osäkra antaganden varieras.

För Rystiggo utgår TLV från [-----] viktfördelning och antal infusioner som företaget. Givet osäkerheterna i dessa antaganden varieras dessa i känslighetsanalyser. Utifrån produktresumén gör TLV tolkningen att patienter kan behöva övervakas i upp till sjuk administreringstillfällen, och justerar antalet administreringstillfällen på en vårdenhet till sju.

Dosen av IVIg justeras till 40 gram per cykel i enlighet med SNEMAs rekommendationer. TLV utgår från att IVIg ges i 17,3 infusioner per år. Både antagande om dosering och antal infusioner vid behandling med IVIg varieras i känslighetsanalyser.

TLV tillämpar Södra sjukvårdsregionens prislista för år 2026 i sina analyser.

[21] MG-reg har en täckningsgrad på cirka 55 procent gällande antalet registrerade patienter med MG som följs i registret och det finns en risk för underrapportering då infusioner med IVIg ges på vårdavdelning eller dagvård och inte på neurologmottagning enligt TLV:s kliniska expert.
[22] Företaget utgick från 2025 års prislista då det var den listan som fanns tillgänglig när underlagets togs fram.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

I det här avsnittet presenteras resultat i företagets och TLV:s analyser. I företagets kostnadsjämförelse är behandlingskostnaderna med Rystiggo [--] till [--] miljoner kronor högre än behandlingskostnaderna för IVIg. I TLV:s kostnadsjämförelse är skillnaden i totala behandlingskostnader mellan Rystiggo och IVIg 2,5 miljoner kronor och i känslighetsanalyserna är skillnaden i behandlingskostnader mellan [--] och [--] miljoner kronor.

7.1 Sammanställning av antaganden i TLV:s analys

TLV anser att de skattade behandlingskostnaderna är förenad med osäkerhet. Det gäller främst antagande om dosering och antal infusioner per år. TLV redovisar en kostnadsjämförelse men mot bakgrund av de ovan nämnda osäkerheterna redovisas även känslighetsanalyser där osäkra antaganden varieras. Tabell 5 är en sammanfattning av de antaganden som TLV gör i kostnadsjämförelsen, det vill säga den analys som ligger till grund för känslighetsanalyserna.

Tabell 5 Sammanfattning av antaganden i TLV:s analys

Antaganden	Företaget	TLV	TLV:s kommentar
Andel som får IVIg respektive SCIg i kontrollarmen	90 % får IVIg och 10 % får SCIg	100 % får IVIg	
Dos IVIg	Patienterna delas in i grupperna svårt sjuka och mycket svårt sjuka. Dosen är [--] respektive [--] gram per cykel för dessa grupper	TLV gör ingen indelning av patientgruppen som får IVIg. TLV utgår från dosen 40 gram per cykel	
Antal infusioner per år, IVIg	[--] infusioner ([--] cykler)	17,3 infusioner (8,7 cykler)	
År för Södra sjukvårdsregionens prislista	2025[23]	2026	
Tidshorisont	3 år	1 år	
Administrering av Rystiggo	Företaget antar att den första administreringen av Rystiggo sker på en vårdmottagning	TLV utgår från att de första sju administreringstillfällena sker på en vårdmottagning	Administrering på sjukhus medför en kostnad

7.2 Företagets kostnadsjämförelse

I tabellerna 6 och 7 presenteras företagets kostnadsjämförelser mellan Rystiggo och IVIg. Tabell 6 avser patienter som får den lägre dosen av IVIg, det vill säga de med svår sjukdom och tabell 7 avser patienter som får en högre dos av IVIg, de med mycket svår sjukdom.

Tabell 6 Resultat i företagets kostnadsjämförelse med patienter som har svår sjukdom, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Rystiggo	90% IVIg + 10% SCIg	Skillnad (SEK)
Läkemedelskostnad	[--]	[--]	[--]
Administreringskostnader	[--]	[--]	[--]
Kostnader, totalt	[--]	[--]	[--]

Tabell 7 Resultat i företagets kostnadsjämförelse med patienter som har mycket svår sjukdom, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Rystiggo	90% IVIg + 10% SCIg	Skillnad (SEK)
Läkemedelskostnad	[--]	[--]	[--]
Administreringskostnader	[--]	[--]	[--]
Kostnader, totalt	[--]	[--]	[--]

[23] Företaget utgick från 2025 års prislista då det var den listan som fanns tillgänglig när underlagets togs fram.

7.3 TLV:s analyser

TLV: kostnadsjämförelse och känslighetsanalyser presenteras i det här avsnittet.

Tabell 8 Resultat i TLV:s grundanalys, SEK.

	Rystiggo	100 % IVIg	Skillnad (SEK)
Läkemedelskostnad	[--]	[--]	[--]
Administreringskostnader	[--]	[--]	[--]
Kostnader, totalt	[--]	[--]	**2 462 980 kr**

7.3.1 TLV:s känslighetsanalyser och osäkerheter i resultaten

TLV har genomfört känslighetsanalyser där ett centralt antagande i taget justeras. Dessa presenteras i tabell 9.

Antagandet om antalet infusioner per år med Rystiggo har stor påverkan på resultatet. När TLV justerar till [--] infusioner per år ökar den totala kostnaden med ungefär [------] kronor. TLV anser att den data som finns tillgänglig inte ger tillräckligt stöd för vad som är det mest rimliga antagandet. När det gäller antagandet om viktfördelning för Rystiggos dosering visar känslighetsanalyserna att läkemedelskostnaderna kan stiga och sjunka, beroende på hur stor andel patienter som antas vara i viktklasserna ≥ 50 till < 70 kilo och ≥ 70 till < 100 kilo. Skillnaden i totala behandlingskostnader varierar mellan [--] och [--] miljoner kronor under olika antaganden om viktfördelning.

Enligt rekommendationer från SNEMA ges IVIg med ett intervall om 4 till 12 veckor. Data ur MG-registret och från Sahlgrenska Universitetssjukhuset indikerar att det finns en variation avseende antalet behandlingsfria veckor vid kontinuerlig behandling med IVIg. TLV:s analyser visar att skillnaden i totala kostnader varierar mellan [--] miljoner kronor och [--] miljoner kronor.

Enligt SNEMA är den rekommenderade dosen av IVIg 20–40 gram per cykel. TLV redovisar därför en känslighetsanalys där dosen av IVIg justeras till 20 gram per cykel. Därutöver presenteras även en känslighetsanalys där dosen av IVIg antas vara [--] gram per cykel, vilket är i enlighet med en av företagets analyser.

TLV:s utgångspunkt har varit att redovisa en analys som speglar en genomsnittlig patient. Analysen avser terapirefraktära patienter som inte har uppnått ett tillräckligt behandlingssvar på standardbehandling och som idag behandlas med immunglobuliner under en längre tidsperiod. Det är svårt att bedöma vilka antaganden som är representativa för patientgruppen som helhet. Det beror på att både Rystiggo och IVIg är behovsstyrda behandlingar, och tillgängliga data visar att såväl längden på behandlingsfritt intervall som antalet behandlingscykler som behövs kan variera. Eftersom de uppskattade behandlingskostnaderna är osäkra varieras viktiga antaganden i känslighetsanalyser. Antagandet om det årliga antalet infusioner med Rystiggo har en stor påverkan på resultatet. Vidare har effekten av Rystiggo jämförts med IVIg utvärderats i indirekta jämförelser. TLV anser att indirekta jämförelser av effekt generellt är förknippade med mycket hög osäkerhet. Mot bakgrund av osäkerheten i den indirekta jämförelsen och i beräkningen av behandlingskostnader bedömer TLV att den sammantagna osäkerheten är mycket hög.

Tabell 9 TLV:s känslighetsanalyser, SEK

Justeringar i känslighetsanalyser		**Rystiggo**	**100 % IVIg**	**Skillnad (SEK)**
Antal infusioner (Rystiggo)	22 infusioner (4,1 behandlings-cykler/år)	[--]	[--]	[--]
Dosering/viktför-delning (Rystiggo)	100 % i viktklassen ≥ 70 till < 100 kg	[--]	[--]	[--]
	67 % i viktklassen ≥ 50 till < 70 kg och 33 % i viktklassen ≥ 70 till < 100 kg	[--]	[--]	[--]
Antal infusioner (IVIg)	8,7 infusioner (4,3 behand-lingscykler/år)	[--]	[--]	[--]
	[--] infusioner ([--] behandlings-cykler/år)	[--]	[--]	[--]
Dosering (IVIg)	[--] gram/cykel	[--]	[--]	[--]
	[--] gram/cykel	[--]	[--]	[--]
Tidshorisont	3 år	[--]	[--]	[--]

8 Referenser

[1] Socialstyrelsen, "kunskapsdatabas om sällsynta hälsotillstånd, Myastenia gravis.," oktober 2026 2025. Available: https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/myastenia-gravis/.

[2] M. Säflund, "Myasthenia gravis," Läkemedelsboken, Läkemedelsverket., 2024. Available: https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/nervsystemets-sjukdomar/allman-neurologi/myasthenia-gravis/.

[3] Fredrik Piehl, Anders Svenningsson, and S. Brauner;, "Myastenia Gravis (MG) Svenskt konsensusprogram 2024. Swedish Neuromuscular Association (SNEMA)." 2024. Available: https://www.snema.se/dokument_files/MGkonsensus2024v2.pdf.

[4] A. Jayam Trouth, A. Dabi, N. Solieman, M. Kurukumbi, and J. Kalyanam, "Myasthenia gravis: a review," *Autoimmune Dis,* vol. 2012, p. 874680, 2012, doi: 10.1155/2012/874680.

[5] "Svenska neuroregister. Årsrapport för 2025 Myastenia gravis. ," 2026. Available: https://www.neuroreg.se/media/ljzkazia/myastenia-gravis-%C3%A5rsrapport-2025.pdf.

[6] F. Fang *et al.*, "The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study," *J Intern Med,* vol. 277, no. 5, pp. 594-604, May 2015, doi: 10.1111/joim.12310.

[7] A. Jaretzki, 3rd *et al.*, "Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America," *Ann Thorac Surg,* vol. 70, no. 1, pp. 327-34, Jul 2000, doi: 10.1016/s0003-4975(00)01595-2.

[8] EMA, "EPAR - Produktresumé Rystiggo, bilaga I. 16/01/2026."

[9] EMA, "EPAR - Public assessment report. EMA/CHMP/535512/2023. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)." 2024.

[10] V. Bril *et al.*, "Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study," *Lancet Neurol,* vol. 22, no. 5, pp. 383-394, May 2023, doi: 10.1016/S1474-4422(23)00077-7.

[11] A. A. Habib *et al.*, "Long-term safety of cyclical rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: Results from the Phase 3 MycarinG study and an open-label extension," *J Neuromuscul Dis,* vol. 12, no. 2, pp. 231-243, Mar 2025, doi: 10.1177/22143602241308181.

[12] V. Bril *et al.*, "Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: Pooled analysis of the Phase 3 MycarinG study and two open-label extensions," *J Neuromuscul Dis,* vol. 12, no. 2, pp. 218-230, Mar 2025, doi: 10.1177/22143602241305511.

[13] V. Bril *et al.*, "Long-term use of rozanolixizumab in generalised myasthenia gravis: final pooled analysis of the phase III MycarinG study and two open-label extensions," *Ther Adv Neurol Disord,* vol. 19, p. 17562864261458532, 2026, doi: 10.1177/17562864261458532.

[14] A. A. Habib; *et al.*, "Efficacy and safety of rozanolixizumab treatment cycles in patients with generalised myasthenia gravis: Final pooled analysis of Phase 3 studies. Poster Number: 227 M.," presented at the MGFA International 2025, The Hague, Netherlands, 13–15 May 2025.

[15] Tuan Vu *et al.*, "Rozanolixizumab treatment patterns in patients with generalized myasthenia gravis: A post hoc analysis of final pooled Phase 3 data. Poster 85.," presented at the MGFA Scientific Session at AANEM, October 29, 2025., San Francisco, CA, USA., 2025.

[16] Adelphi, "Adelphi MG DSP I- EU Weight tables. Data on file.," 2024.

[17] S. SCB. "Varannan svensk har övervikt eller fetma." Statistiska centralbyrån (SCB). (accessed October 1, 2026).