

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Vyvgart (efgartigimod alfa)

Utvärderad indikation

Vuxna patienter med generaliserad myastenia gravis (gMG) som har antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR) som inte svarat på standardbehandling

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Företag	Argenx
Produkt	Vyvgart (efgartigimod alfa), infusionsvätska Vyvgart Hytrulo (efgartigimod alfa och hyaluronidase-qvfc), injektionsvätska ATC-kod: L04AA58
Utvärderad patientgrupp	Den godkända indikationen för Vyvgart är som tillägg till standardterapi för behandling av vuxna patienter med gMG som har antikroppar mot AChR. Patientgruppen som utvärderats är de patienter som inte svarat på standardbehandling. I Sverige uppskattas cirka 24,8 per 100 000 personer lida av gMG.
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar den prognostiserade försäljning år 2027 till cirka [-----] kronor.
Datum för beslut om expediering av underlag	2024-09-05

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Adele Alchahin (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom) och Åsa Levin (jurist)

Kliniska experter: Jesper Petersson, Överläkare, Professor och Forskningschef, Region Skåne. Anders Svenningsson, Professor, Överläkare, Danderyds Sjukhus. De 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
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR

<p>Relevant jämförelsealternativ</p>	<p>TLV:s aktuella utvärdering avser två beredningsformer av Vyvgart, en intravenös (Vyvgart IV) och en subkutan (Vyvgart SC). Företaget har inkommit med ett kliniskt underlag där den intravenösa beredningsformen jämförs mot placebo och där den subkutana beredningsformen jämförs mot den intravenösa beredningsformen. EMA har gjort bedömningen att beredningsformerna är terapeutiskt ekvivalenta.</p> <p>TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ för patienter inom den aktuella patientpopulationen för både intravenös och subkutan beredningsform. TLV baserar sin bedömning på behandlingsrekommendationer för generaliserad myastenia gravis (gMG) och uttalanden av TLV:s kliniska experter i ärendet som anger att den aktuella patientpopulationen saknar andra behandlingsalternativ.</p>
<p>Relativ effekt och säkerhet</p>	<p>Företagets kliniska studie, ADAPT, avseende den intravenösa beredningsformen av efgartigimod, uppnår det primära effektmåttet och visar en signifikant reduktion i MG-ADL skalan för seropositiva patienter med gMG jämfört med placebo. EMA bedömer att denna effektfördel är kliniskt relevant. Uppföljningsstudien, ADAPT+, redovisar resultat om bibehållen effekt upp till två år, dock är det enbart [-----] patienter som behandlats och följts upp under hela perioden.</p> <p>Företagets kliniska underlag för den subkutana beredningsformen, ADAPT SC, påvisar ingen statistiskt signifikant skillnad mellan de båda beredningsformerna vid dag 29. EMA har gjort bedömningen att beredningsformerna är terapeutiskt ekvivalenta och att säkerhetsprofilerna är acceptabla. Baserat på EMA:s bedömning konstaterar TLV att den relativa effekten av den intravenösa och den subkutana beredningsformen av efgartigimod är jämförbar. Med detta som bakgrund utgår TLV från att även effekten för den subkutana beredningsformen har en bättre effekt än relevant jämförelsealternativ, inget tillägg till standardbehandling.</p>
<p>Beskrivning av hälsoekonomisk analys</p>	<p>Företaget har inkommit med en kostnadsnyttoanalys i form av en markovmodell som jämför Vyvgart IV som tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Företaget har även inkommit med en kostnadsjämförelse som jämför Vyvgart SC mot Vyvgart IV. TLV bedömer dock att Vyvgart SC ska jämföras mot inget tillägg till standardbehandling. Hälsoekonomiska modellen bygger på MG-ADL skalan eftersom detta var det primära utfallsmåttet i de kliniska studierna. TLV anser att modellens uppbyggnad är förenad med osäkerheter, bland annat eftersom det inte finns några tydliga avgränsningar mellan olika poäng på MG-ADL skalan.</p>
<p>Modellering av klinisk Effekt</p>	<p>Det primära effektmåttet i den hälsoekonomiska analysen är patienters förbättring på MG-ADL skalan. Företaget modellerar patienter som responders om patienter förbättras med två poäng på skalan, vilket är i enlighet med det primära utfallsmåttet i de kliniska studierna.</p>
<p>Hälsorelaterad livskvalitet</p>	<p>Företaget har mätt livskvalitet med hjälp av instrumentet EQ-5D-5L i de kliniska studierna. Företaget använder sig dessutom av behandlingsspecifika livskvalitetsvikter, eftersom de anser att behandlingseffekten med Vyvgart inte fångas fullt ut.</p>
<p>Viktigaste kostnaderna</p>	<p>De viktigaste kostnaderna som inkluderas i modellen är läkemedelskostnader, kostnader för administrering av läkemedlet samt vårdresursutnyttjande. Resultaten i analysen drivs av antaganden kopplade till läkemedelskostnaderna för Vyvgart.</p>
<p>Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen</p>	<p>TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen är behäftad med stora osäkerheter, främst på grund av företagets modellering och antagande avseende den kliniska effekten. Vidare föreligger det osäkerheter gällande dosering av läkemedlet samt användningen av behandlingsspecifika livskvalitetsvikter. På grund av de stora osäkerheterna som TLV identifierar redovisar TLV enbart scenarionalyser.</p>
<p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p>	<p>Till följd av stora osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analyser redovisar TLV inte ett grundscenario för varken Vyvgart IV eller Vyvgart SC, utan presenterar i stället ett flertal scenarionalyser. Kostnaden per vunnet QALY för Vyvgart IV uppgår till ett spann mellan 22 miljoner kronor och 56 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarionalyser för Vyvgart SC hamnar i ett spann mellan 17 miljoner kronor och 45 miljoner kronor.</p>

Innehåll

1	Generaliserad myastenia gravis (gMG)	1
2	Läkemedlet	1
2.1	Indikation.....	2
2.2	Verkningsmekanism.....	2
2.3	Dosering/administrering	2
3	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
4	Jämförelsealternativ	3
5	Relativ klinisk effekt och säkerhet	5
5.1	Kliniska studier	5
6	Hälsoekonomi	15
6.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	15
6.2	Effektmått	16
6.3	Kostnader.....	20
7	Resultat av hälsoekonomisk analys	24
7.1	Företagets grundscenario.....	24
7.2	TLV:s grundscenario.....	25
7.3	Samlad bedömning av resultaten	28
8	Referenser	29
Bilagor	30
Bilaga 1	- Extrapolering av behandlingstid.....	30
Bilaga 2	- Fördelning av patienter i respektive hälsostadie över tid.....	31

Kom ihåg att uppdatera innehållsförteckningen!

1 Generaliserad myastenia gravis (gMG)

Delar av nedanstående text är hämtad i sin helhet från Neuroförbundet och det svenska neuromuskulära sällskapet (SNEMA) (ref). Myastena gravis (MG) är en autoimmun muskelsjukdom som angriper impulsöverföringen från nerv till muskel. Vid MG tillverkar kroppens eget immunsystem antikroppar som binder till de proteiner (receptorer) som aktiverar muskelfibrerna. Detta gör att impulsöverföringen från nerv till muskel inte fungerar normalt, vilket man upplever som ökad muskulär uttrötthet.

MG debuterar ofta med ögonsymtom. Hos ca 20 procent är sjukdomen begränsad till ögonen, okulär MG, medan sjukdomen är generaliserad hos ca 80 procent. Risken för generalisering hos de som debuterar med okulära symtom är störst under de första två åren. Vid generaliserad MG är bulbära symtom i form av tal- och sväljsvårigheter, samt nacksvaghet vanligt förekommande, särskilt vid MuSK-positiv MG. Symtomen kan vara asymmetriska eller begränsade till en viss muskelgrupp. Ett typiskt fenomen vid MG är symtomfluktuation snarare än stabila symtom. Vanligen är MG-symtomen mildare på morgonen för att försämraras under dagen. Dock kan symtomfluktuation ibland vara svår att få fram anamnestiskt varför avsaknad av detta inte utesluter diagnosen. Symtomen kan ibland drastiskt försämrans vid infektioner, vilket patienter bör informeras om för att kunna söka vård på ett tidigt stadium. Symtomen är initialt oftast smygande och progredierar fluktuerande under veckor till månader.

Behandling och omhändertagande av MG kräver neurologisk expertis med relevant erfarenhet och det är därför väsentligt att personer med MG snabbt och regelbundet har tillgång till specialiserad vård, framför allt tidigt i förloppet då risken för allvarliga skov är som störst. För patienter som står på immunosuppressiv behandling rekommenderas klinisk kontroll med kvantitativ testning av uttrötthetssymtom med antingen QMG¹ eller MGC² skalorna (och självskattningsskalorna MG-ADL³, MG-QoL⁴ och EQ-5D⁵) två gånger per år under de första två till fem åren, och därefter minst årligen[1]. Hos patienter med lindriga symtom utan sådan behandling kan kontrollerna glesas ut. Personer med MG bör erbjudas registrering i det nationella MG registret[2] för att skapa förutsättningar för långtidsuppföljning och kvalitativ utvärdering av behandlingsutfall på både individuell och gruppnivå.

Prevalensen i Sverige är knappt 25 per 100 000 invånare. Sjukdomen förekommer i alla åldrar, oftast mellan 20 och 40 års ålder hos kvinnor och över 50 års ålder hos män[2]. Ungefär två tredjedelar av patienterna är kvinnor. Sjukdomen förekommer i flera olika former, där det är vedertaget att stratifiera på ålder vid sjukdomsdebut; tidigt debuterande MG (före 50 års ålder; early onset MG; EOMG) med stark kvinnlig dominans, och sent debuterande sjukdom (efter 50 års ålder; late onset MG; LOMG) med viss manlig dominans. Ytterligare ett åldersstratum har introducerats på senare år; väldigt sent debuterande sjukdom (efter 60 års ålder; very late onset MG; VLOMG).

2 Läkemedlet

Den intravenösa administreringsformen av läkemedlet Vyvgart innehåller läkemedelssubstansen efgartigimod alfa. Den subkutana administreringsformen, Vyvgart Hytrulo, har de aktiva substanserna efgartigimod alfa och hyaluronidas. Den intravenösa beredningsformen fick marknadsgodkännande i Sverige den 10 augusti 2022 och den subkutana beredningsformen fick marknadsgodkännande den 15 november 2023.

¹ QMG – Quantitative myasthenia gravis

² MGC – Myasthenia gravis composite score

³ MG-ADL – Myasthenia Gravis activities of daily living

⁴ MG-QoL – Myasthenia Gravis quality of life

⁵ EQ-5D – EuroQol Group 5D

2.1 Indikation

Vyvgart är avsett som ett tillägg till standardterapi för behandling av vuxna patienter med generaliserad myastenia gravis (gMG) som har antikroppar mot acetylkolinreceptorer (AChR).

2.2 Verkningsmekanism

Efgartigimod alfa är ett humant immunoglobulin 1 (IgG1) -antikroppsfragment som är framtaget med ökad affinitet till den neonatala Fc-receptorn (FcRn). Efgartigimod alfa konkurrerar ut endogent IgG och binder till FcRn, vilket resulterar i en minskad halt IgG, inklusive patogena IgG-autoantikroppar, i blodcirkulationen. Denna mekanism leder till att signalöverföringen till muskulaturen sker, som annars blockeras när IgG binder till FcRn receptor.

2.3 Dosering/administrering

Intravenös administreringsform (Vyvgart):

Vyvgart måste administreras av sjukvårdspersonal under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med neuromuskulära sjukdomar. Den rekommenderade dosen är 10 mg/kg i form av en timmes intravenös infusion vilken ska administreras i cykler med infusion en gång i veckan under fyra veckor. Efterföljande behandlingscykler administreras efter klinisk bedömning. Frekvensen för behandlingscykler kan variera för olika patienter. I det kliniska utvecklingsprogrammet kunde påföljande behandlingscykel tidigast påbörjas sju veckor efter första infusionen i föregående cykel. Säkerheten har inte fastställts för start av påföljande cykel tidigare än sju veckor efter det att föregående behandlingscykel påbörjades. Hos patienter som väger 120 kg eller mer är rekommenderad dos 1 200 mg.

Subkutan administreringsform (Vyvgart Hytrulo):

Behandling måste initieras och övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med neuromuskulära sjukdomar. Den första behandlingscykeln och den första administreringen i den andra behandlingscykeln måste administreras antingen av eller under överinseende av sjukvårdspersonal. Efterföljande behandling ska administreras av sjukvårdspersonal eller kan administreras hemma av en patient eller vårdare som fått adekvat utbildning i subkutan injektionsteknik.

Den rekommenderade dosen är 1 000 mg vilken ska administreras subkutant i cykler med injektion en gång i veckan under fyra veckor. Efterföljande behandlingscykler ska administreras efter klinisk bedömning. Frekvensen för behandlingscykler kan variera för olika patienter.

3 Aktuella behandlingsrekommendationer

Delar av nedanstående text är hämtas i sin helhet från konsensusprogrammet för MG (2024)[3].

Symtomlindrande behandling

MG är behandlingsbar, men ej botbar. Vid lätta till måttliga symtom utgör symtomatisk behandling med kolinesterashämmare (KH) basbehandling. Det finns två preparat att välja på: pyridostigminbromid (Mestinon, 10 mg och 60 mg) och ambenonklorid (Mytelase, 10 mg) i tablettform. Därtill har man prostigmin (Neostigmin) för parenteral administrering. Mestinions effektduration är cirka fyra timmar, medan Mytelase har en effektduration mellan fyra och sex timmar.

Kortikosteroider och immunterapi

Vid moderata symtom är behandling med kortikosteroider rekommenderad. MG svarar som regel mycket bra på kortikosteroider, exempelvis Prednisolon. Administreras det antingen som kortvariga månadskuror, eller i en mer kontinuerlig lågdos är kortikosteroider mycket effektiva särskilt hos äldre multisjuka individer som inte tål immunosuppression.

Behandling med kortikosteroider bör övervägas även vid moderata myastena symtom för att möjliggöra lägre doser av KH samt minska risken för att utveckla myastena eller kolinerg kris. Kortikosteroider kan ges som en kur eller kontinuerlig administration med exempelvis Prednisolon. Dosen trappas succesivt upp och när tydlig förbättring observeras kan dosen trappas ner.

Tidigare har perorala immunosuppressiva läkemedel, exempelvis azatioprin, i kombination med kortikosteroider varit förstahandspreparat vid generaliserad MG. Om azatioprin inte tolereras eller har otillräcklig effekt kan man överväga behandling med mykofenolatmofetil, ciklosporin, takrolimus eller metotrexat (steroidsparande immunosuppressiva läkemedel, NSIST⁶). På senare år har rituximab blivit det vanligaste immunosuppressiva alternativet för MG i Sverige. Om tymektomi planeras bör man om möjligt avvakta med immunosuppressiva läkemedel tills efter operationen. Vid behandling av nydebuterad MG var rituximab också klart bättre än konventionell behandling med perorala immunosuppressiva både sett till effekt och tolerabilitet[4].

Immunoglobulin i.v (IVIG) och plasmaferes

Om steroidbehandling är olämplig eller otillräcklig och symtomen är så uttalade att man inte kan invänta effekten av immunosuppressiva läkemedel bör plasmaferes övervägas. I vissa fall, exempelvis när steroider inte tolereras och adekvat sjukdomskontroll med immunosuppressiv behandling ännu inte uppnåtts, kan övergående underhållsbehandling med IVIG övervägas. Detta kan också vara aktuellt vid ökad infektionskänslighet, där MG patienter ofta upplever påtaglig symtomförsämring. Behandling ges då som enstaka infusioner med fyra till tolv veckors intervall. Dessa alternativ kan även övervägas vid skov och myasten kris.

Tymektomi

Tymektomi bör utföras tidigt vid generaliserad EOMG (early onset myastenia gravis) och tymom-associerad MG. Effekten av tymektomi är vanligen fördröjd och blir tydlig först efter ett till två år efter operationen.

Terapisvikt på rituximab, steroider och andra immunosuppressiva, dvs. refraktär myasteni

Om ovanstående behandlingar inte ger tillfredsställande effekt eller ger oacceptabla biverkningar kan man överväga behandling med ekulizumab, ravulizumab eller efgartigimod. Dessa behandlingar bör centraliseras på specialiserade enheter.

4 Jämförelsealternativ

Företaget har jämfört den intravenösa beredningsformen av Vyvgart med inget tillägg till standardbehandling för patienter som inte är lämpliga för behandling med rituximab. Företagets motivering baseras på dialoger med företagets anlitade kliniska experter som anser att Vyvgart ska användas efter behandling med rituximab eller för patienter där rituximab inte är lämpligt. I Sverige består standardbehandling av kortikosteroider, acetylkolinesterashämmare, immunterapi och NSIST (azatioprin, metotrexat, cyclosporin, tacrolimus och mykofenolat mofetil). Företaget menar att det fortfarande finns ett otillfredsställt medicinskt behov. Vyvgart ska därmed användas som ett tillägg till standardterapi för de patienter som inte är lämpliga för rituximab.

För den subkutana beredningsformen av Vyvgart har företaget valt att jämföra sig mot intravenös beredningsform av Vyvgart. Motiveringen är baserad på evidens som visar att den intravenösa och den subkutana beredningsformen är terapeutisk ekvivalenta i enlighet med EMA:s utvärdering. Företaget motiverar även att det är samma patientpopulation som är avsedd att

⁶ NSIST – non-steroidal immunosuppressive therapy

behandlas med intravenös och subkutan Vyvgart. Enligt företaget skulle det subkutana alternativet vara ett alternativ för att behandla patienter på grund av logistiska faktorer såsom vårdplatser.

TLV:s diskussion

Vid bedömningen av vad som utgör relevant jämförelsealternativ konstaterar TLV följande.

Enligt behandlingsrekommendationer ska patienter med gMG ha ett otillräckligt svar av standardbehandling (se avsnitt 3) och rituximab eller där denna behandling ger oacceptabla biverkningar innan de blir aktuella för behandling med bland annat Vyvgart.

TLV:s två anlitate kliniska experter anger att det har skett ett stort skifte mot en ökad användning av rituximab som det första immunosuppressiva behandlingsalternativet, tillsammans med aziatopin (50 procents användning för respektive läkemedel).

Den kliniska studien ADAPT har utvärderat patienter som haft långvarig gMG och testat olika behandlingsalternativ. Studien fokuserar därmed på att utvärdera patienter med svårare och mer avancerad sjukdom som trots olika befintliga behandlingsalternativ som ingår i standardbehandlingen inte visar ett förbättrat sjukdomstillstånd. Enligt företaget är det denna patientpopulation som är avsedd att behandlas med Vyvgart som tillägg till standardbehandlingen. Till standardbehandlingen ingår en grupp läkemedel som patienterna ska ha tagit enligt behandlingsrekommendationerna (se avsnitt 3, konsensusprogrammet 2024). Patienter som blir aktuella för Vyvgart är patienter som inte svarat på standardbehandlingen och har därmed refraktär myasteni.

För patienter som inte svarat på standardbehandling är, enligt TLV:s expert, efgartigimod ett relevant behandlingsalternativ eftersom den har en reversibel effekt och låg biverkningsfrekvens. Ekulizumab (C5-hämmare) avråds enligt TLV:s expert eftersom patienter kan behöva vaccineras för meningokocker, vilket kan vara olämpligt när immunförsvaret är försvagat.

Vidare nämner TLV:s anlitate kliniska experter att ekulizumab och ravulizumab används mycket sällan eller aldrig i svensk klinisk praxis idag. Det finns enstaka patienter där det används i landet, dock är det viktigt att poängtera att det i dessa fall handlar om en liten grupp patienter med konstaterad eller misstänkt teraporefraktär sjukdom. I dessa fall påverkas preparatval av en rad komplexa individuella faktorer, exempelvis hur man reagerat på tidigare behandling eller om det av medicinska skäl är motiverat att välja ett specifikt preparat. Mot bakgrund av en begränsad användning av ekulizumab och ravulizumab i Sverige anser TLV att det är rimligt att anta inget tillägg till standardbehandling som relevant jämförelsealternativ till Vyvgart IV. TLV:s bedömning ska även ses utifrån befintliga behandlingsrekommendationer och expertutlåtanden som styrker att Vyvgart är avsedd att användas vid teraporefraktär Myastenia efter rituximab.

Företaget har valt att använda den intravenösa beredningsformen som relevant jämförelsealternativ till den subkutana beredningsformen av Vyvgart (Vyvgart SC). I enlighet med TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p.3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att inget tillägg till standardbehandling är relevant jämförelsealternativ för patienter inom den aktuella patientpopulationen för både intravenös och subkutan beredningsform. TLV baserar sin bedömning på behandlingsrekommendationer för generaliserad myastenia gravis (gMG) och uttalanden av TLV:s kliniska experter i ärendet som anger att den aktuella patientpopulationen saknar andra behandlingsalternativ.

5 Relativ klinisk effekt och säkerhet

5.1 Kliniska studier

Grunden för det centrala godkännandet baseras på ett kliniskt och farmakologiskt program som utvärderat farmakokinetik, farmakodynamik och immunogenicitet (immunsvar) av efgartigimod intravenös infusion i två fas I studier hos friska frivilliga (ARGX-113-1501 och ARGX-113-1702) och en fas II och fas III studie i patienter med gMG (ARGX-113-1602 och ARGX-113-1704). Farmakodynamiken och immunogeniciteten av efgartigimod har även utvärderats i en pågående öppen förlängningsstudie (ARGX-113-1705) baserad på data som genererats vid dataprytpunkten 31 januari 2022.

För den intravenösa beredningsformen av efgartigimod (efgartigimod IV) finns en pivotal studie (ADAPT) och en uppföljningsstudie (ADAPT+) till den pivotala studien vilka redovisas av företaget. För den subkutana beredningsformen (efgartigimod SC) har företaget redovisat ytterligare en fas III klinisk studie (ADAPT SC). De kliniska studierna som ligger till grund för denna hälsoekonomiska utredning sammanfattas nedan i tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
ADAPT ARGX-113-1704 Howard, 2021[5]	<p>Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III</p> <p>Randomiserades 1:1 till 10mg/kg efgartigimod och matchande placeboadministrering av 4 infusioner per cykel (en infusion per vecka).</p> <p>Primärt effektmått: Andel patienter som har minst två poängs förbättring (minskning) i MG-ADL skalan med en duration på minst fyra veckors tidsperiod med första observerade minskning under första veckan. Duration: 26 veckor plus två veckors screeningperiod. Inkluderar två cykler.</p>	placebo	<p>167 patienter (84 fick efgartigimod IV och 83 placebo).</p> <p>128 var positiva för AChR.</p> <p>Inklusionskriterium: minst 18 år med gMG oavsett AChR status, MG-ADL minst 5 (>50% icke ockulär) och haft stabil dos av minst en behandling av gMG.</p>	<p>Andel patienter som hade minst två poängs förbättring i MG-ADL skalan i cykel 1 var signifikant högre i behandlingsgruppen (44 av 65, 68%) jämfört med placebo (19 av 64, 30%) med en oddskvot på 4,95 (95% CI 2,21–11,53, p <0,0001).</p> <p>Genomsnittlig förändringen i MG-ADL var -4,10 (95% CI -5,01; -3,20) poäng i efgartigimod gruppen och -1,27 (95% CI -2,199; -0,34) i placebogruppen (p<0,0001).</p> <p>Duration för svaranden på MG-ADL skalan var ≥6 veckor hos 39 (88,6%) patienter och ≥8 veckor hos 25 (56,8%) patienter.</p> <p>Effekt på mer än två cykler presenteras inte.</p>
ADAPT+ ARGX-113-1705 NCT03770403[6, 7]	<p>Longitudinell, enarmad, öppen, multicenter, fas III studie som är en förlängning av ADAPT.</p> <p>Primära effektmått: att utvärdera långtids säkerhet, effekt och tolerabilitet av efgartigimod hos AChR-seropositiva patienter.</p>	N/A	<p>151 patienter rekryterades vidare från ADAPT studien, varav 139 hade fått minst en dos efgartigimod.</p> <p>Efgartigimod = 73 Placebo = 66</p>	<p>Genomsnittlig förändring från baslinjen i MG-ADL poäng: [----] hade en förbättring (reduktion) på minst 2 poäng på MG-ADL skalan. Och [----] hade en förbättring på minst 5 poäng.</p>

	Uppföljning var vid vecka 3		Antal cykler = 10 som rapporteras. Tre års uppföljning av säkerhet och långtidseffekt. Genomsnittlig uppföljningstid 548 dagar.	Milda och måttliga biverkningar rapporterades under uppföljningsperioden. Genomsnittliga förändringen från baslinjen i QMG var numeriskt större i AChR-Ab+ patienterna med tidigare exponering i ADAPT studien.
ADAPT SC ARGX-113-2001	<p>Randomiserad fas III, öppen, parallellgrupps- och multicenter-studie. Duration: 10 veckor.</p> <p>Randomisering: 1:1 till att behandlas med efgartigimod IV och efgartigimod SC. Behandling: en gång per vecka i 4 veckor och 7 veckors uppföljningstid</p> <p>Primära effektmåttet: Procentuell reduktion från baslinjen av IgG nivåer vid dag 29 med non inferiority (NI) margin på 10%.</p> <p>Samma inklusionskriterier som för ADAPT.</p>	Intravenös beredningsform av efgartigimod	<p>110 patienter som randomiserades.</p> <p>Efgartigimod IV, n= 56 Efgartigimod SC, n= 55</p>	<p>Reduktion av IgG från baslinjen vid dag 29: Efgartigimod SC: -66,4% (95% KI: -68,91 till 63,86)</p> <p>Efgartigimod IV: -62,2% (95% KI: -64,67 till -59,72)</p> <p>Skillnaden mellan reduktionen i IgG mellan de två behandlingarna vid dag 29: -4,2% (95% KI: -7,73 till -0,66) till fördel av Efgartigimod SC. Övre gränsen för konfidensintervallen (-0,66) var lägre än den prespecificerade NI margin på 10%</p>

Metod

ADAPT

Den pivotala studien ADAPT är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie som pågick under 26 veckor med ytterligare två veckors uppföljningsperiod (se tabell 1, [8]). Studien utvärderar korttidseffekten av efgartigimod IV (under första cykeln) på seropositiva gMG patienter. Patienter som inkluderades i studien var minst 18 år med gMG, oberoende av acetylkolin receptorantikroppars status, med minst fem poäng i skalan MG-ADL (där >50 procent av MG-ADL poängen utgjorde icke-ockulära symtom). En förbättring i MG-ADL skalan definieras i samtliga studier med minst två poängs förbättring (reduktion) under fyra påföljande veckor. Inklusionskriterierna innefattar att patienterna skulle stå på en stabil dos av minst en behandling mot gMG (exempelvis acetylkolinesterashämmare, kortikosteroider eller NSIST) innan screening och genom den kliniska studien. Det fanns inga krav på speciell behandlingsterapi. Patienter som exkluderades i studien var de som erhållit en dos rituximab eller ekulizumab under de senaste sex månaderna innan screening, genomgått tymektomi inom de senaste tre månaderna, hade intravenöst immunoglobulin eller plasmautbyte inom en månad från screening. Det primära effektmåttet baserades på förbättring i MG-ADL skalan. Ett sekundärt effektmått var det kvantitativa måttet QMG där en klinisk meningsfull förbättring definieras i samtliga studier som minst tre poängs reduktion i QMG-skalan under minst fyra påföljande veckor.

Totalt randomiserades 167 patienter (1:1) till att få efgartigimod IV 10mg/kg eller matchande placebo. Efgartigimod IV eller placebo administrerades som fyra infusioner per cykel (en infusion per vecka) följt av minst fyra veckor utan läkemedel. Efter varje cykel följdes patienterna under en period på minst fem veckor. Alla patienter fick en initial cykel, men påföljande cykler

som administrerades var beroende av individuell klinisk respons. Följande cykel kunde starta tidigast åtta veckor från initiering av tidigare cykel. Max tre cykler var möjliga under studiens 26 veckor. Utvärdering gjordes kontinuerligt veckovis under åtta veckor efter initiering av varje cykel och sedan varannan vecka upp till vecka 26. Studiens utfall utvärderade från cykel 1 och 2.

ADAPT+

Uppföljningsstudien ADAPT+ syftar till att följa patienter från ADAPT studien under en längre period och utvärdera säkerhet och tolerabilitet av efgartigimod IV. Den är uppdelad i två delar, del A (ett års uppföljningsdata) och del B (två års uppföljningsdata). Totalt inkluderades 151 patienter från ADAPT studien i ADAPT+ studien, varav 139 fick minst en dos efgartigimod IV och fyra patienter nådde cykel 11. Utav dessa var 73 patienter från efgartigimod gruppen (efgartigimod-efgartigimod kohorten) och 66 patienter från placebogruppen (placebo-efgartigimod kohorten). Totalt var 106 patienter AChR antikropps positiva/seropositiva (AChR-Ab+) och 33 patienter negativa (AChR-Ab-/seronegativa). Inkluderingskriterierna för att ingå i ADAPT+ var att patienterna ingick i ADAPT studien samt att de hade förmågan att förstå studien och medge samtycke för att följa studieprotokollets procedur. Den genomsnittliga uppföljningstiden behandlingstiden var 548 dagar.

ADAPT SC

Syftet med studien ADAPT SC var att utvärdera farmakodynamisk noninferiority (NI) för den subkutan beredningsform av efgartigimod (efgartigimod SC) jämfört med efgartigimod IV hos patienter med gMG. Studien är designad som en randomiserad fas III, öppen, parallellgrupps och multicenterstudie på tio veckor. Totalt randomiserades 110 patienter 1:1 till att behandlas med efgartigimod IV (n=56) och efgartigimod SC (n=55). Läkemedlet administrerades en gång per vecka i fyra veckor med sju veckors uppföljningstid. Det primära effektmåttet i studien var att utvärdera den procentuella reduktionen av IgG vid dag 29 baserat på ett NI marginal på tio procent. Inklusionskriterierna var desamma som för studien ADAPT.

Resultat

ADAPT

Av patienterna som randomiserades i studien var 77,2 procent seropositiva och 22,8 procent seronegativa. Vid baslinjen var majoriteten av patienterna samtidigt behandlade med acetylkolinesterashämmare (83 procent), kortikosteroider (76 procent) och andra immunosuppressiva läkemedel (61 procent NSIST) och detta förändrades inte under studiens gång. Majoriteten (93,4 procent) hade minst två tidigare behandlingar och 77,2 procent av patienterna hade minst tre tidigare behandlingar. Cirka 29 procent (48 patienter) hade inte fått NSIST som tidigare behandling för MG.

Vid baslinjen var genomsnittspoängen för MG-ADL 9,0 poäng och QMG 15,6 poäng. Det primära effektmåttet i studien ADAPT, reduktion i skalan MG-ADL, uppnåddes. En statistisk signifikant högre andel av AChR-Ab+ patienter i efgartigimod IV gruppen uppnådde en klinisk relevant förbättring av minst två poängs minskning på MG-ADL skalan var under första cykeln jämfört med placebogruppen (67,7% [44 av 65] vs 29,7% [19 av 64]; oddskvot 4,95 [95% KI 2,21 – 11,53]; $p < 0,0001$).

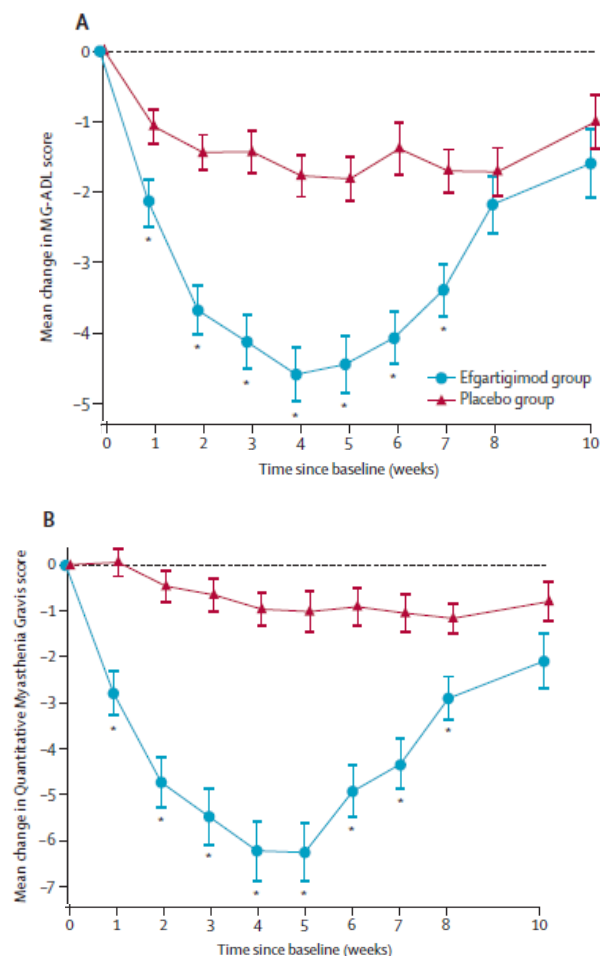
Efgartigimod IV-behandlade patienter påvisade en statistiskt signifikant förbättring i MG-ADL under 48,7 procent av studieperioden mellan start och dag 126, jämfört med placebogruppen, 26,6 procent under samma period ($p=0,0001$).

Vid vecka 4 av cykel 1, var reduktionen (förbättringen) i MG-ADL total poäng i efgartigimod IV gruppen större än den i placebogruppen (skillnad på -2,8 $p < 0,0001$). Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i MG-ADL totala poäng var -4,1 (-5,0; -3,2) i efgartigimod IV gruppen och -1,3 (-2,2; 0,3) poäng i placebogruppen (figur 1).

Andelen patienter med ökad MG-ADL förbättring (≥ 2 , ≥ 3 , ≥ 4 , ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 , ≥ 8 poäng) vid vecka fyra i C1 var högre hos efgartigimod patienterna (77,8%, 73,0%, 63,5%, 55,6%, 39,7%, 27,0%, 20,6% respektive) och var liknande mellan andra och tredje databrytpunkten. Behandling med efgartigimod demonstrerar en statistiskt signifikant och kliniskt relevant effekt vid behandling av AChR-Ab seropositiva patientpopulationen i studien ARGX-113-1704 jämfört med placebo[5].

En signifikant högre andel av patienter i efgartigimod gruppen ([----] av [--], [--] procent) var QMG svarande i cykel 1 jämfört med placebogruppen (nio av 64, 14 procent; oddskvot 10,84 (95% KI [-----]), p [-----]).

Figur 1: Förändring i MG-ADL skalan efter första cykeln (A), och förändring i QMG skalan efter första cykeln (B).



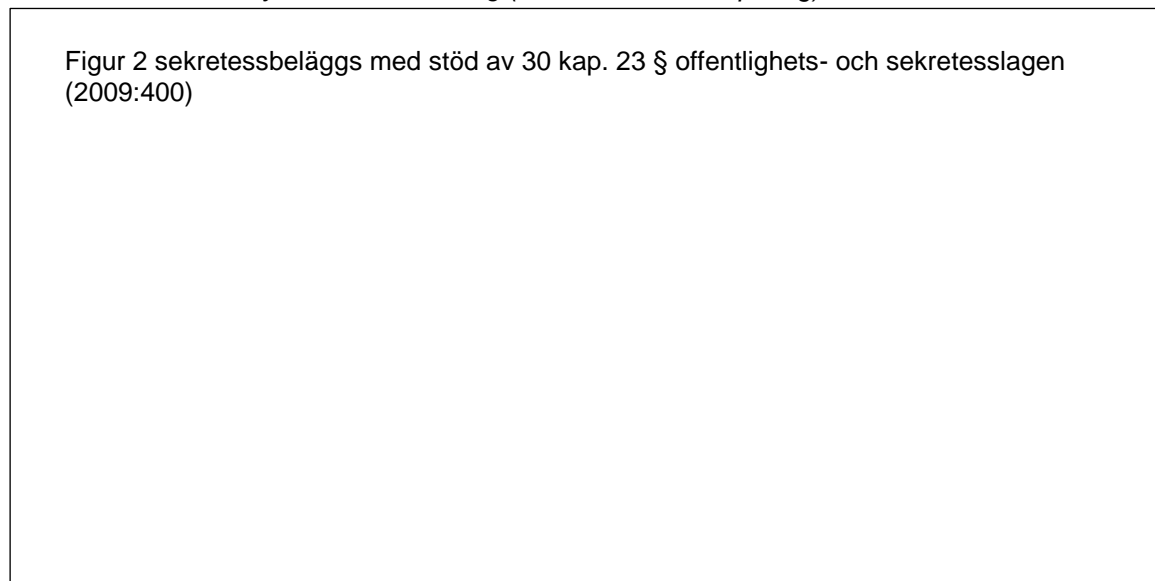
ADAPT+

I uppföljningsstudien ADAPT+ genomgick patienterna 17 cykler totalt under de tre uppföljningsåren, dock rapporteras data endast från 10 cykler[7]. Det var 139 patienter som startade cykel 1 (C1) och fyra patienter som startade C11. Median cykelduration var 64 dagar för C1, 57 dagar för C2 och mellan 50 och 54 dagar för vardera cykeln från C3-C10. Majoriteten, 76,3 procent, av patienterna var AChR-Ab+. Median MG-ADL totala poäng var 9,9 och median QMG poäng var totalt 15,7. Effektmått inkluderade total genomsnittlig förändring i MG-ADL och QMG från baslinjen till vecka 3 i AChR-Ab+ patienter.

Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i MG-ADL i den totala efgartigimod AChR-Ab+ populationen som observerades vid vecka 3 var [-----] i C1, [-----] i C2, [-----] i C3, [-----] i C4, [-----] i C5, [-----] i C6, [-----] i C7, [-----] i C8, [-----] i C9, [-----] (figur 2). Antalet totala patienter (N) skiljer sig något från antalet deltagare för vilka observationen ägde rum (n). För samtliga cykler var det [----]

procent och [–] procent av patienterna i AChR-Ab+ populationen visade minst 2 respektive 5 poängs förbättring i MG-ADL jämfört med baslinjen vid C1.

Figur 2: Genomsnittlig förändring i MG-ADL från C1-C9 hos AChR-Ab+ patienter. Den röda linjen demonstrerar klinisk betydelsefull minskning (≥ 2 i MG-ADL total poäng).



[----- --]	[–]	[–]	[–]	[–]	[–]	[–]	[–]	[–]	[–]
---------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

I AChR-Ab+ populationen var den genomsnittliga förändringen i MG-ADL från cykel i baslinjen numeriskt större i efgartigimod IV gruppen jämfört med placebo i de första 9 cyklerna. Liknande resultat observerades i hela populationen.

För samtliga cykler var det mer än [–] procent och [–] procent av patienterna i AChR-Ab+ populationen som hade minst 2 respektive 5 poäng förbättring i MG-ADL jämfört med baslinjen. Liknande resultat observerades i hela populationen.

Den genomsnittliga förändringen i QMG från cykelbaslinjen i hela efgartigimod IV AChR-Ab+ populationen vid vecka 3 var [-----] i C1, [-----] i C2, [-----] i C3, [-----] i C4, [-----] i C5, [-----] i C6 och [-----] i C7 (figur 3). Den genomsnittliga förändringen från baslinjen i QMG poäng var numeriskt större hos AChR-Ab+ patienter med tidigare exponering av efgartigimod IV i ADAPT studien (data ej redovisad).

Figur 3: Genomsnittlig förändring i QMG från C1-C7 hos AChR-Ab+ patienter. Den röda linjen demonstrerar klinisk betydelsefull minskning (≥ 3 i QMG total poäng).

Figur 3 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

[----- ----]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	[--]	23
-----------------	------	------	------	------	------	------	----

Den genomsnittliga behandlingstiden och uppföljningstiden var [----] dagar. Median studieduration var [-----] dagar. Behandling kombinerad med uppföljning var <6 månader för [--] patienter ([--] procent); 6 till <12 månader för [--] patienter ([--] procent); 12 till <18 månader för [-] patienter ([--] procent) och 18<24 månader för [-] patienter ([--] procent).

Företaget hänvisar till resultat publicerade från uppföljningsstudien, ADAPT+, som visar att bibehållen effekt ses hos patienter som följts upp i sammanlagt ≥ 1 år från ADAPT och ADAPT+[7]. De menar att studien ADAPT visar att hälften av patienterna med MG-ADL <5 efter sista dosen av efgartigimod stannar på MG-ADL <5 efter [--] dagar (mer än fem månader). Vidare nämner företaget att mer än hälften av patienterna ([-----]) som hade MG-ADL <5 vid avslutad behandling visar en kvarvarande effekt av efgartigimod. Det medförde att patienternas MG-ADL poäng förblev <5 i minst fem månader efter sista behandlingen. Företaget hävdar att efgartigimod därmed skulle kunna ha en långtidseffekt.

ADAPT SC

Det primära effektmåttet att påvisa en genomsnittlig reduktion av IgG vid dag 29 uppnåddes i studien baserat på noninferiority marginalen på 10 procent ($p < 0,0001$). Efgartigimod SC demonstrerade en genomsnittlig reduktion av IgG med 66,4 procent (95% KI -68,91, -63,86) från baslinjen vid dag 29 jämfört med 62,2 procent (95% KI -64,67, -59,72) för efgartigimod IV. Resultaten var konstanta i hela populationen. Motsvarande genomsnittlig procentuell skillnad från baslinjen i total IgG nivåer vid dag 29 mellan de två armarna (efgartigimod SC och efgartigimod IV) var -4,2 procent (95% KI: -7,73 to -0,66) till fördel för efgartigimod SC. Det övre konfidensintervallet (-0,66) var lägre än den prespecificerade noninferiority marginalen på 10 procent. Liknande observerades i post-hoc analyser på nivåerna av AChR-ab som påvisade en reduktion vid dag 29. Den genomsnittliga procentuella skillnaden i förändring från baslinjen i AChR-Ab nivåer vid dag 29 mellan de två armarna var -2,5% (95% KI: -7,45 to 2,41). Även här var det övre konfidensintervallet (2,41%) lägre än protokollets prespecificerade noninferiority marginal på 10 procent.

Studien visar noninferiority mellan efgartigimod SC och efgartigimod IV. Den kliniska effekten av efgartigimod SC uppmättes med hjälp av deltagarnas rapportering av MG-ADL skalan samt läkarnas utvärdering i QMG skalan. Liksom reduktion i IgG uppnådde en stor andel av deltagarna med gMG som behandlades med efgartigimod SC en respons i MG-ADL samt QMG skalan (69,1 procent och 65,5 procent, respektive). Den genomsnittliga förändringen i vecka fyra från baslinjen i MG-ADL var -5,1 för efgartigimod SC armen jämfört med -4,7 i efgartigimod IV armen. Den maximala reduktionen i QMG vid vecka fyra från baslinjen var -6,1 för efgartigimod SC jämfört med -5,2 i efgartigimod IV. Det inkluderar patienter med AChR-Ab+ gMG. Generellt var den kliniska effekten av efgartigimod SC jämförbar med efgartigimod IV efter en behandlingscykel med en veckovis administrering i fyra veckor. I den totala populationen var andelen QMG svaranden 65,5 procent och 51,9 procent för deltagare i efgartigimod SC respektive efgartigimod IV armen.

Biverkningar

De vanligaste förekommande biverkningarna som rapporterades i ADAPT studien hos efgartigimod gruppen jämfört med placebogruppen var huvudvärk (29 mot 28 procent), nasopharyngit (12 mot 18 procent), illamående (8 mot 11 procent), diarré (7 mot 11 procent), övre luftvägsinfektion (11 mot 5 procent) och urinvägsinfektion (10 mot 5 procent). Infektion av någon variant var även vanligt förekommande, 46 procent i efgartigimodgruppen och 37 procent i placebogruppen. De var milda till måttliga. Infektionsfrekvensen kan förklaras av läkemedlets verkningsmekanism (FcRn antagonist) vilket orsakar en övergående reduktion i IgG nivåer. Denna infektionsrisk framgår i produktresumén. Förekomsten av infektioner ökade inte med påföljande behandlingscykler. Behandlingen sattes ut eller avbröts tillfälligt på grund av infektion hos mindre än två procent av patienterna.

Svårare biverkningar som uppstod till följd av behandling var jämförbar i efgartigimod och placebo i den pivotala studien samt uppföljningsstudien (ADAPT: 10,7 mot 9,6 procent. ADAPT+: 20,5 mot 16,7 procent). Den högre frekvensen av biverkningar i uppföljningsstudien förklaras av den längre observationstiden.

Behandlingsavbrott på grund av behandlingsrelaterade biverkningar förekom hos [-] patienter ([-] procent) i vardera gruppen i ADAPT studien. I ADAPT+ förekom behandlingsrelaterade biverkningar som ledde till behandlingsavbrott hos totalt [-] patienter ([-] procent).

I ADAPT SC studien var säkerhetsprofilen lik det ovannämnda. I efgartigimod SC gruppen var det [-] patienter ([-] procent) som fick [-----].

I sin helhet bedömde EMA att underlaget för biverkningsprofilen är begränsad. Den baseras på observationer från 104 patienter behandlade med efgartigimod SC under sex månader och inga patienter behandlade med efgartigimod SC upp till 12 månader. Studien använder säkerhetsdata från efgartigimod IV vilket accepteras eftersom det är samma patientpopulation och aktiva substans. Data för efgartigimod IV inkluderar 125 deltagare med minst 12 månaders behandling och 63 patienter med minst 24 månaders behandling. Tillgängliga säkerhetsdata från det kliniska utvecklingsprogrammet visar att efgartigimod är väl tolererat. Fler biverkningar rapporterades i efgartigimod SC gruppen jämfört med efgartigimod IV i ARGX-113-2001, vilka i högre frekvens var [-----][9].

Med hänsyn taget till den låga prevalensen för biverkningar (uppskattad till 15–20 per 100 000 patienter) har EMA bedömt säkerheten som acceptabel.

TLV:s diskussion

Det primära effektmåttet i ADAPT och ADAPT+ är MG-ADL. TLV:s anlitade kliniska expert anser att skalan som främst rekommenderas i Sverige är QMG (sekundärt effektmått i ADAPT) och betraktas därmed som bästa praxis vid uppföljning av MG. Experten anger dock att

skalorna korrelerar relativt väl, att MG-ADL är en väletablerad skala som innefattar relevanta mått för sjukdomens svårighetsgrad och även är ett relevant effektmått för att skatta läkemedlets effekt i kliniska studier. Vidare uppger experten att korrelationen mellan QMG och MG-ADL är mycket god där poäng i QMG ger en bra uppfattning av motsvarande poäng på MG-ADL skalan. Ett hinder för användandet i daglig klinisk praxis är att de olika kategorierna i MG-ADL påverkar den enskilda patientens livskvalitet olika mycket. Det betyder att en förbättring eller försämring i vissa kategorier kan ha mindre betydelse än motsvarande poängmässiga förändring i andra kategorier. Exempelvis beskriver experten att en försämring från andfåddhet vid ansträngning till andfåddhet i vila ger en poäng. Dock skulle en sådan förändring för de flesta innebära en kraftigt försämrad livskvalitet, även om alla andra mått skulle vara oförändrade för den individen. Skalan kan med fördel användas i studier för att på grupp-nivå studera förändringar i patienternas status. För vården av en enskild patient är det inte klarlagt om MG-ADL innebär en väsentlig fördel.

TLV bedömer att ADAPT studien är väldesignad och uppfyller syftet för den avsedda patientpopulationen. Den huvudsakliga begränsningen i samtliga studier är relaterad till det låga antalet patienter och att uppföljningen är relativt kort[8]. Det finns ännu inte data som visar effekterna eller biverkningarna av efgartigimod för ett större antal patienter. Data baseras på sju patienter som studien följt upp mellan 18 och <24 månader. Den genomsnittliga behandlingstiden är cirka 548 dagar[7]. TLV bedömer att uppföljningstiden är fortsatt kort med få patienter som är behandlade.

Patientpopulationen som ingick i studien är inte representativ för hela MG klassificeringssystemet, vilket medför en begränsning avseende vilka patienter som kan behandlas. Patienter som ingick i studien var inom klass II-IV (klass I och V ingick inte). Dessutom är den utvärderade patientpopulationen kraftigt behandlad där nästan alla patienter (93,4 procent) som ingick i den pivotala studien hade minst två tidigare behandlingar och 77,2 procent hade minst tre tidigare behandlingar. Under studieperioden fick ungefär 70 procent av de som ingick i efgartigimodgruppen även kortikosteroider och 60 procent fick NSIST.

Eftersom efgartigimod enligt indikationen ska administreras som tillägg till befintlig behandling, föreligger variationer mellan andelen patienter som testat eller står på olika behandlingsalternativ. Det medför en heterogen population. Eftersom patienterna i studien hade samtidig behandling av sin fungerande MG terapi skulle detta kunna försvåra tolkningen av de kliniska resultaten och utvärderingen av efgartigimods effekt som tilläggsbehandling. Dock har EMA bedömt att detta inte påverkar eller hindrar tillförlitligheten av effektresultaten.

TLV:s anlitate kliniska expert anser, givet efgartigimods verkningsmekanism, att sjukdomen inte förväntas gå i remission under en övergående period, utan man får lita på en spontan remission. Läkemedlet är inte immunmodulerande på lång sikt utan den huvudsakliga effekten bör vara att sänka halten av autoantikroppar bara så länge som läkemedlet administreras. Den kan därför liknas med en "farmakologisk plasmaferes", som inte har långsiktiga effekter på sjukdomsaktivitet utan används för att snabbt vända en situation som håller på att bli farlig för patienten. En annan långsiktig behandling måste ges innan den effekten ebbat ut under 3 – 5 veckor. Expertens förväntar sig att sjukdomen återgår till sitt tidigare tillstånd efter avslutad behandling med efgartigimod, förutsatt att inte mer långsiktigt verkande hämning av immunsystemet satts in under tiden. Eftersom Vyvgart i modellerna antas sättas in då "standardbehandling" sviktar blir det osannolikt att så är fallet. Expertens utgår från att patienter som är aktuella för behandling med Vyvgart provat kortison i så hög grad som möjligt utan betydande biverkningar, rituximab och/eller azathioprin eller andra immunosuppressiva läkemedel, varför det inte finns så mycket kvar att testa som modulerar sjukdomsförloppet. Om IVIG också använts under standardbehandlingen utan framgång kommer Vyvgart eventuellt ersätta denna eftersom en kombination av dessa är omöjlig (efgartigimod motverkar IVIG genom att öka elimineringen av immunoglobulin från blodet).

Efgartigimod är avsedd att sättas in vid otillräcklig effekt av "standardbehandling" (KE-häm- mare, kortikosteroider, rituximab, azathioprin). Förutsatt att patienterna förbättras av efgar- tigimod anser experten att det är troligt att patienten fortsätter med efgartigimod tills vidare. Det praktiska sättet att hantera detta kommer i så fall att ske i form av "titrering" för att uppnå lägsta möjliga effektiva dos, ungefär som man gör med IVIG. Vidare resonerar den kliniska experten att vid ett scenario där behandling med efgartigimod för en patient som svarat med påtaglig förbättring den första månaden vore det möjligt med en upprepad behandling när försämring inträder såsom gjordes i ADAPT-studien. I ADAPT gavs upp till två nya behand- lingscykler. Det är inte ovanligt att patienter med generaliserad MG inte har lika god effekt av MG behandling varje gång de försämras. Därtill kommer patienter som inte svarade på första cykeln men där en andra behandling kan erbjudas. Om behandling nummer två inte ger effekt bör fler behandlingar med detta preparat inte ges[5].

TLV:s andra kliniska expert poängterar att med hänsyn till sjukdomens natur är det rimligt att behandling. Patienter med svår gMG kan behöva upprepad behandling med efgartigimod eller annat immunosupprimerande alternativ under flera år, medan det för en andel räcker med be- handling i 6 – 12 månader.

Baserat på erfarenheter nämns att olika kombinationer av läkemedel vid svår gMG medför biverkningsmässiga problem och man vet inte vilka problem efgartigimod kommer ha vad gäl- ler långsiktiga biverkningar om det ges under längre perioder (>12 månader). Den kliniska experten nämner att man i praktiken skapar hypogammaglobulinemi som borde innebära en ökad risk för infektioner. Företaget visar att serumalbuminnivåerna inte minskade av efgar- tigimod i ADAPT+ och därmed förekom inte en ökad risk för infektioner följt av efgar- tigimod[7]. Platsen för efgartigimod, skulle enligt klinisk expert, vara under de första åren då eventuell immunosuppression inte hunnit få full effekt och därmed som tillfälliga kurer. Då är även risken för kris som högst, vilket man i kliniken vill undvika.

EMA har bedömt, baserat på resultaten redovisade i ADAPT SC, att effekten av den subkutana och intravenösa administreringsformen är terapeutiskt ekvivalenta. Utöver den korta uppfölj- ningstiden samt begränsat antal patienter i studien har ADAPT SC ytterligare begränsningar i sin studiedesign. Bland annat bör det beaktas att den intravenösa doseringen är viktbaserad (10mg/kg per infusion) upp till 120 kg, och SC beredningen är en fast dos för samtliga viktin- tervall. Farmakodynamiken för viktförhållandena är inte utvärderad i studien.

Det valda primära effektmåttet i ADAPT SC, reduktion av IgG, är viktig för att bevisa terapeu- tisk ekvivalens i AChR-AB+ patientpopulationen, dock är det inte en godkänd biomarkör för gMG. Trots att behandlingen är förknippad med reduktion av IgG, är det inte ett kliniskt rele- vant mått som används för sjukdomen. Att tillägga, data för det primära effektmåttet är enbart baserat på resultat från första cykeln (reduktion av IgG vid dag 29). Den kliniska effekten av efgartigimod SC uppmättes även i sekundära effektmått med hjälp av deltagarnas rapportering av MG-ADL skalan samt läkarnas utvärdering i QMG skalan med signifikanta förändringar jämfört med baslinjen under första cykeln.

TLV:s bedömning:

Företagets kliniska studie, ADAPT, för den intravenösa beredningsformen av efgartigimod uppnår det primära effektmåttet och visar en statistiskt signifikant reduktion i MG-ADL skalan för seropositiva patienter med gMG jämfört med enbart standardbehandling. TLV bedömer, liksom EMA, att denna effektfördel är kliniskt relevant för patienterna. Uppföljningsstudien, ADAPT+, redovisar resultat om bibehållen effekt upp till två år, dock är det enbart sju patienter som behandlats och följts upp hela perioden. Företagets kliniska underlag för den subkutana beredningsformen, ADAPT SC, påvisar ingen statistisk signifikant skillnad mellan de båda be- redningsformerna vid dag 29. EMA har gjort bedömningen att beredningsformerna är tera- peutiskt ekvivalenta. Baserat på EMA:s bedömning konstaterar TLV att den relativa effekten av den intravenösa och den subkutana beredningsformen av efgartigimod är jämförbar. Med

detta som bakgrund utgår TLV från att även effekten för den subkutana beredningsformen har en bättre effekt än relevant jämförelsealternativ, inget tillägg till standardbehandling. Eftersom den kliniska studien med uppföljning av få patienter, antagandet att efgartigimod skulle kunna ha en långsiktig effekt samt att efgartigimod SC inte har relevant kontrollgrupp i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet (inget tillägg till standardbehandling) bedömer TLV att osäkerheten av demonstrerat underlag är medelhög till hög och medför sannolikt osäkerheter i hälsoekonomiska analyser.

6 Hälsoekonomi

6.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med två separata hälsoekonomiska analyser för läkemedlet Vyvgart, eftersom Vyvgart finns i två beredningsformer och företaget anser att det är olika jämförelsealternativ till respektive beredningsform.

- En kostnadsnyttoanalys som jämför behandling med Vyvgart intravenös (Vyvgart IV) som tillägg till standardbehandling jämfört mot inget tillägg till standardbehandling.
- En kostnadsjämförelse som jämför Vyvgart subkutan (Vyvgart SC) mot Vyvgart IV.

Kostnadsjämförelsen mellan Vyvgart SC och Vyvgart IV baseras på kostnadsnyttoanalysen som jämför Vyvgart IV som tillägg till standardbehandling mot inget tillägg till standardbehandling. Alla beskrivningar i detta PM gäller både för Vyvgart IV och Vyvgart SC, där inte annat nämns.

Företagets inkomna kostnadsnyttoanalys är en markovmodell som är uppbyggd av [---] hälsostadier, se figur 4. Hälsostadierna i den hälsoekonomiska modellen baseras på sjukdomens [-----] Företaget inkluderar [---] hälsostadier baserade på MG-ADL skalan samt ett hälsostadie för patienter som hamnar i myasten kris och ett dödsstadie. Fördelningen av patienter vid modellens start baseras på baslinjedata från den kliniska studien ADAPT. Startåldern i modellen är cirka [---] år och företaget tillämpar en [-----]. I den hälsoekonomiska modellen består en modellcykel av [-----]. Kostnader och livskvalitet diskonteras med tre procent.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 4. Schematisk figur över företagets hälsoekonomiska modell som visar hur patienter kan förflyttas mellan olika hälsostadier över tid.

TLV:s diskussion

TLV anser att företagets val av jämförelsealternativ för Vyvgart IV är rimligt, då det inte finns någon annan tilläggsbehandling där kostnaden har bedömts vara rimlig. För Vyvgart SC anser TLV att det relevanta jämförelsealternativet är inget tillägg till standardbehandling, se avsnitt 4 för mer information. Eftersom effekten bedöms vara likvärdig mellan Vyvgart IV och Vyvgart SC, se avsnitt 5, kan TLV beräkna kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Vyvgart SC utan att begära in en ny modell från företaget.

Företagets modellstruktur baseras på MG-ADL skalan eftersom detta var det primära utfallsmåttet i de kliniska studierna ADAPT och ADAPT+. MG-ADL instrumentet inkluderar åtta dimensioner som rör sjukdomen: okulär funktion, talförmåga, tuggförmåga, sväljförmåga,

respiratorisk funktion och styrka i de övre och undre extremiteterna. Varje kategori inkluderar fyra poäng, vilket medför att en patient kan få mellan 0–24 poäng där fler poäng, motsvarar en svårare sjukdomsgrad. Eftersom det inte finns en tydlig avgränsning mellan antal poäng på MG-ADL skalan att basera hälsostadierna på, har företaget tillämpat följande avgränsningar:

- [-----]
- [-----

-----]

TLV anser att det finns stora osäkerheter i företagets val av modellstruktur. Dels eftersom det inte finns tydliga avgränsningar avseende MG-ADL poäng i verkligheten och dels eftersom alla patienter som har [-----] på MG-ADL skalan befinner sig i samma hälsostadie. TLV ser att det finns en stor osäkerhet avseende företagets antagande om att patienter som har [-----] på MG-ADL skalan har samma livskvalitet och resursutnyttjande som en patient som exempelvis har [-----]. TLV:s kliniska experter anser att det finns stora skillnader i hur patienter mår som har mellan [-----] på MG-ADL skalan och menar att dessa patienter sannolikt inte har samma resursutnyttjande eller livskvalitet. Vidare anser TLV:s kliniska experter att livskvaliteten kan skilja sig åt beroende på vilka symptom en patient har (det vill säga dimension på MG-ADL skalan). Förmågan att kunna svälja har exempelvis en relativt stor påverkan på livskvalitet. TLV utgår från företagets inkomna modell i den hälsoekonomiska analysen men bedömer att den är behäftad med stora osäkerheter.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets valda modellstruktur är behäftad med stora osäkerheter, främst till följd av företagets indelning i hälsostadier där patienter i samma hälsostadie kan ha stor variation av livskvalitet och resursutnyttjande. Eftersom TLV utgår från företagets inkomna modell i den hälsoekonomiska analysen bör samtliga analyser tolkas med viss försiktighet.

6.2 Effektmått

6.2.1 Klinisk effekt

Det primära effektmåttet som inkluderas i den hälsoekonomiska analysen är patienters förbättring på MG-ADL skalan, vilket även var det primära utfallsmåttet i de kliniska studierna ADAPT och ADAPT+. Den relativa effekten som modelleras i den hälsoekonomiska analysen baseras på den uppmätta effekten i den kliniska studien ADAPT. Företaget klassar patienter som responders om deras MG-ADL poäng förbättras med minst två poäng jämfört med baslinjen, vilket är i enlighet med de kliniska studierna. Genom att patienter förbättras minskar även risken för att patienter ska hamna i myasten kris. I företagets analys behandlas patienter i [-----] cykler, där patienten under de första [-----] får en behandlingsdos per vecka (aktiv behandling) och ingen behandling under de [-----], detta återupprepas sedan. Patienter som får en förbättring motsvarande att de hamnar i [-----

-----]

Övergångssannolikheterna som används i den hälsoekonomiska analysen baseras på hur patienter svarade på behandling i de kliniska studierna. I behandlingsarmen skiljer sig övergångssannolikheterna beroende på om patienten står på aktiv behandling eller inte. [-----

-----]

-----]
-----]
Behandlingsavbrott

Företaget har inkluderat en stopp-regel för patienter som inte svarar på behandling efter [--] behandlingscykler. Dessa patienter har samma [-----] som patienter i standardbehandlingsarmen. Företaget modellerar att [--] procent av patienterna inte svarar på behandling med Vyvgart. I de kliniska studierna kunde patienter avbryta behandling till följd av allvarliga biverkningar, graviditet, behandling med andra läkemedel som inte var tillåtna samt behandling med räddningsmedicin ("rescue medication"). Företaget har tagit fram en avbrottsfrekvens per cykel genom att producera en Kaplan-Meier kurva där behandlingslängden i ADAPT och ADAPT+ har poolats samman. Eftersom Kaplan-Meier kurvan har en kortare tidshorisont ([--] månader) än modellens tidshorisont har företaget extrapolerat behandlingslängden över tid. Företaget har i sitt grundscenari använt en exponentiell funktion för att extrapolera behandlingslängden, baserat på AIC/BIC. Se bilaga 1 för mer detaljer.

Mortalitet

Företaget antar att mortalitetsrisken i respektive hälsostadie är [-----], förutom i hälsostadiet myasten kris. Företaget har gjort en litteraturstudie och estimerat risken att dö för patienter som befinner sig i myasten kris till [---] procent.

TLV:s diskussion

Klinisk effekt

Företaget baserar sannolikheten att förflytta sig mellan de olika hälsostadierna på hur patienterna [-----]. Företaget [-----]

-----] Företaget motiverar detta genom att patienter [-----]

-----]

Patienter som permanent har avbrutit behandling med Vyvgart återgår över en [---] månaders period till det hälsostadie de befann sig i vid baslinjen i ADAPT enligt företaget. Tabell 2 visar fördelningen av patienter vid baslinjen i den kliniska studien ADAPT.

Tabell 2. Fördelning av patienter i respektive hälsostadie vid baslinjen i ADAPT.

Hälsostadie	Andel patienter
[-----]	[----]
[-----]	[----]
[-----]	[----]
[-----]	[----]

Vid baslinjen hade majoriteten av patienterna en MG-ADL poäng över [----], ingen patient hade under [----] poäng. Figur 5 visar andelen patienter i [-----] stadiet samt andelen patienter som behandlas med Vyvgart i företagets grundscenari, figuren visar att en större andel patienter befinner sig i [-----] stadiet än andelen patienter som behandlas med Vyvgart. TLV anser att företagets modellering av kvarvarande behandlingseffekt inte är rimlig. I avsnitt 5 framgår att den relativa effekten av Vyvgart avtar när patienten avbryter behandling med Vyvgart, således är det inte rimligt att fler patienter befinner sig i [-----] stadiet än andelen patienter som står på behandling. TLV anser att det finns stora osäkerheter förknippade med företagets modellering av kvarvarande behandlingseffekt efter att patienterna har avbrutit behandling med Vyvgart, se avsnitt 5. TLV bedömer att på grund av de stora osäkerheterna i den

TLV:s bedömning: TLV bedömer att [-----]
 -----]. TLV bedömer vidare att den modellerade effekten inte överensstämmer med effekten som observerades i de kliniska studierna, vilket medför stora osäkerheter angående valideringen av den hälsoekonomiska analysen. TLV redovisar därför inte ett grundscenario utan endast scenarioanalyser. TLV bedömer även, med stöd av klinisk expert, att det är troligt att patienter i [-----] TLV utgår därför från detta i scenarioanalyserna, men redovisar även ett scenario där patienter [-----]

6.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Företaget har samlat in hälsorelaterad livskvalitet med instrumentet EQ-5D i den kliniska studien ADAPT. Patienter som stod under aktiv behandling med Vyvgart fick fylla i enkäten varje vecka, patienter som inte var under aktiv behandling fick svara på enkäten varannan vecka. Företaget har sedan genom en regressionsanalys tagit fram en livskvalitetsvikt till respektive hälsostadie. I företagets grundscenario är livskvaliteten vid hälsostadie [-----] högre för patienter som behandlas med Vyvgart än för patienter som enbart behandlas med standardbehandling. Företaget tillämpar behandlingsspecifika livskvalitetsvikter för alla hälsostadier i den hälsoekonomiska modellen. Tabell 3 redovisar livskvalitetsvikterna för respektive hälsostadie för patienter som behandlas med Vyvgart respektive standardbehandling.

Tabell 3. Livskvalitetsvikter i företagets grundscenario

Hälsostadie	Vyvgart-arm	Jämförelsearm
[-----]	[----]	[----]
[-----]	[----]	[----]
[-----]	[----]	[----]
[-----]	[----]	[----]

TLV:s diskussion

Företagets val att använda behandlingsspecifika livskvalitetsvikter har en stor påverkan på det hälsoekonomiska resultatet. Detta eftersom fler patienter i Vyvgart-armen i den hälsoekonomiska modellen uppnår [-----] stadiet än i jämförelsearmen. TLV anser att det inte är rimligt att tillämpa behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen, eftersom det inte torde finnas någon skillnad i patientens mående i samma hälsostadie beroende på om patienten befinner sig i behandlingsarmen eller i jämförelsearmen.

Företaget argumenterar att [-----]

-----]. TLV:s kliniska expert anser att det inte finns någon egentlig grund för att livskvaliteten skulle skilja sig vid samma hälsostadie beroende på om patienten uppnår det med antingen behandling med Vyvgart eller enbart standardbehandling. En anledning till att det skulle finnas någon skillnad i livskvalitet beroende på vilken behandlingsarm patienten befinner sig skulle vara om det var en större biverkningsprofil i den ena behandlingsarmen, något som hade kunnat vara fallet om till exempel höga doser av kortikosteroider användes i standardbehandlingsarmen. Experten nämner att i dagens standardbehandling försöker man att se till att patienten inte får mer än 10 mg per dag. I företagets hälsoekonomiska modell är den högsta dosen kortikosteroider som används 10 mg per dag, vilket tyder på att det inte finns en rimlighet att använda behandlingsspecifika livskvalitetsvikter.

TLV tar ett medelvärde av de behandlingsspecifika livskvalitetsvikterna vid respektive hälsostadie, se tabell 4, och utgår från dessa i scenarioanalyserna. TLV redovisar ett scenario med behandlingsspecifika livskvalitetsvikter.

Tabell 4. Livskvalitetsvikter i TLV:s scenarioanalyser

Hälsostadie	Livskvalitet
[-----]	[---]
[-----]	[---]
[-----]	[---]
[-----]	[---]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att uppskatta livskvalitet med instrumentet EQ-5D för patientpopulationen. Samtidigt bedömer TLV med stöd av den kliniska experten att det inte föreligger något skäl att anta att patienter som behandlas med Vyvgart skulle ha en högre livskvalitet i samma hälsostadie som en patient som enbart behandlas med standardbehandling. TLV bedömer därför att det är rimligt att utgå från samma livskvalitetsvikter i respektive behandlingsarm i modellens hälsostadier. TLV:s livskvalitetsvikter baseras på vad som uppmättes i de kliniska studierna genom att ta ett medelvärde av de livskvalitetsvikter företaget använder sig av för respektive behandlingsarm i respektive hälsostadie.

6.3 Kostnader

I företagets grundscenario inkluderas endast direkta kostnader. Företaget redovisar kostnader för behandling med Vyvgart, kostnader för standardbehandling, samt kostnader för resursutnyttjande.

6.3.1 Läkemedelskostnader

Vyvgart IV

Vyvgart IV tillhandahålls i vialer om 400 mg. Kostnaden för en vial uppgår till 85 980 kronor. Enligt produktresumén ska Vyvgart doseras utifrån vikt, 10 mg/kg. Företaget antar att en patient väger [---] kilogram vilket medför att varje patient per behandlingstillfälle behöver två vialer av Vyvgart. Detta medför att läkemedelskostnaden per behandlingstillfälle uppgår till [----] kronor. Patienter behandlas i [-----] cykler vilket innebär att de får en behandling per vecka i [-----] och nästkommande [-----] får de ingen behandling innan nästa cykel påbörjas igen. Över en [-----] behandlingscykel uppgår läkemedelskostnaden av Vyvgart till [-----] kronor. Kostnaden per patient och år uppgår till [-----] kronor. Företaget räknar med en följsamhet om [---] procent till behandlingen i enlighet med vad som uppmättes i den kliniska studien ADAPT+.

Vyvgart SC

Vyvgart SC tillhandahålls i sprutor om 1 000 milligram. Kostnaden för en spruta uppgår till 171 960 kronor. Patienter behandlas i [-----] cykler vilket innebär att de får en behandling per vecka i [-----] och nästkommande [-----] får de ingen behandling innan nästa cykel påbörjas igen. Kostnaden per [-----] cykler uppgår till [-----] kronor. Kostnaden per patient och år uppgår till [-----] kronor.

Standardbehandling

Eftersom behandling med Vyvgart är avsedd som tillägg till standardbehandling antar företaget att patienter i både Vyvgart-armen och i jämförelsearmen behandlas med kortikosteroider, KE-hämmare och NSIST. Företaget antar även att en andel patienter i jämförelsearmen behandlas med IVIg. Tabell 5 nedan redovisar andelen patienter som står på respektive behandling i respektive hälsostadie.

Tabell 5. Företagets antagande om hur stor andel patienter i de olika hälsostadierna står på samtidig behandling med andra läkemedel.

	Kostnad per cykel	[-----]		[-----]		[-----]		[-----]	
		Vyvgart	SoC	Vyvgart	SoC	Vyvgart	SoC	Vyvgart	SoC
Kortikosteroider	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
KE-hämmare	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
NSIST	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]
IVIg	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]	[----]

6.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Administreringskostnader

Vyvgart IV

I företagets grundscenario uppgår kostnaden för administrering av Vyvgart IV till [-----] kronor per tillfälle. Företaget inhämtar denna kostnad från södra sjukvårdsregionens prislista[10]. Detta medför att administreringskostnaden per cykel uppgår till [-----] kronor.

Vyvgart SC

I företagets grundscenario uppgår kostnaden för administrering av Vyvgart SC till [-----] kronor. Företaget inhämtar denna kostnad från södra sjukvårdsregionens prislista[10]. Företaget antar att patienter endast behöver hjälp med administrering av Vyvgart SC vid de [-----] behandlingstillfällena, därefter antas patienterna kunna administrera läkemedlet själva. Administreringskostnaden för de [-----] veckorna uppgår till [-----] kronor.

IVIg

För patienter som behandlas med IVIg tillkommer administreringskostnader, företaget antar att dessa patienter [-----]

-----]. Företaget inhämtar denna kostnad från södra sjukvårdsregionens prislista[10] Detta medför att administreringskostnaden per cykel uppgår till [-----] kronor.

Vårdresursutnyttjande

Företaget inkluderar monitoreringskostnader för respektive hälsostadie i den hälsoekonomiska analysen. Företaget antar att patienter endast gör akutbesök eller hamnar på sjukhus vid en förvärring av sjukdomen eller patienter som befinner sig i en MG-kris. Företaget inhämtar enhetskostnader från södra sjukvårdsregionens prislista[10]. Tabell 6 och 7 redovisar den årliga vårdresursförbrukningen som antas i respektive hälsostadie.

Tabell 6. Företagets antagande på årligt resursutnyttjande fördelat på de olika hälsostadierna. Enhetskostnader är hämtade från södra sjukvårdsregionens prislista[10].

	Enhetskostnad	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Primärvårdsbesök	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Öppenvård	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Sjuksköterskebesök	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]
Fysioterapeut	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]

Specialistvård	[-----]	[----]	[----]	[----]	[----]
----------------	---------	--------	--------	--------	--------

Tabell 7. Företagets antagande gällande antalet dagar patienter får sjukhusvård vid antingen en MG-kris eller vid en förvärring av sjukdomen. Kostnader är hämtade från södra sjukvårdsregionens prislista[10].

	MG kris	Förvärring av sjukdomen	Enhetskostnad
Sjukvårdsinläggning	[----]	[----]	[-----]
IVA	[----]	[----]	[-----]

6.3.3 Indirekta kostnader

Företaget har inte inkluderat indirekta kostnader i sin hälsoekonomiska analys.

TLV:s diskussion

Vyvgart IV

Företaget antar i sitt grundscenariot att en patient väger [----] kilogram vilket innebär att samtliga patienter antas behandlas med [---] vialer Vyvgart per behandlingstillfälle. Patienter som väger över 80 kilogram behandlas med tre vialer av Vyvgart.

Företaget har på TLV:s begäran inkommit med data över viktfordelningen i den kliniska studien ADAPT. I ADAPT var medelvikten [-----] kilogram med en standardavvikelse på [-----] kilogram. TLV har genom en normalfordelningskurva tagit fram data över viktfordelningen av dessa patienter. Detta resulterade i att patienter i snitt behandlas med [----] vialer av Vyvgart per behandlingstillfälle. Detta medför att företagets skattade läkemedelskostnad per behandlingstillfälle är underskattad. TLV utgår från att en patient i snitt behandlas med [----] vialer av Vyvgart per behandlingstillfälle i scenarioanalyserna, men redovisar även ett scenario där patienter behandlas med [---] vialer.

IVIg-behandling

Behandling med IVIg var ett exklusionskriterie i den kliniska studien ADAPT, vilket medför att den kliniska effekten som modelleras i den hälsoekonomiska analysen för jämförelsearmen inte inkluderar någon behandlingseffekt för IVIg. Genom att endast inkludera kostnader till följd av behandling med IVIg finns det en stor risk att kostnaderna i jämförelsearmen överskattas samt att den relativa effekten mellan behandlingsarmen överskattas. TLV exkluderar därför kostnaden för IVIg-behandling i standardbehandlingsarmen.

Standardbehandling

TLV har rådfrågat två kliniska experter gällande standardbehandling i Sverige, i tabell 8 redovisas deras antaganden om standardbehandling i Sverige. TLV justerar andelen patienter som står på respektive läkemedel i standardbehandling till experternas utlåtande då det finns en risk att företaget underskattar kostnaden för användning av kortikosteroider, vidare överskattar företaget kostnaden för användning av KE-hämmare.

Tabell 8. TLVs antagande gällande samtidig behandling med andra läkemedel fördelat på hälsostadie samt behandlingsarm.

	[-----]		[-----]		[-----]		[-----]	
	Vyvgart	SoC	Vyvgart	SoC	Vyvgart	SoC	Vyvgart	SoC
Kortikosteroider	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
KE-hämmare	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
NSIST	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Behandling [-----]

I enlighet med det som framkommer i avsnitt 6.2.1 inkluderar TLV i scenarioanalyser [-----
-----]

Administreringskostnader

I företagets analys administrerar patienten Vyvgart SC själv efter [-----] behandlingscykeln, patienten får endast hjälp med administrering de [-----] behandlingstillfällena. I produktresumén för Vyvgart SC framgår det att den första SC administreringen ska ske under överseende av sjukvårdspersonal, patienten ska sedan efter adekvat utbildning i subkutan injektionsteknik kunna injicera läkemedlet hemma. I den kliniska studien ADAPT SC gavs patienterna/vårdgivare möjlighet att administrera läkemedlet själva, endast 31,3 procent av administreringarna genomfördes av patienterna hemma, dock ansågs 76,4 procent av deltagarna tillräckligt upptränade för självadministrering efter nio upplärningsförsök[9]. TLV anser att företagets antagande om självadministrering föreligger med osäkerheter baserat på resultatet i ADAPT SC. TLV redovisar tre scenarioanalyser där patienter endast får hjälp med administrering av läkemedlet i den första behandlingscykeln, 30 procent av patienterna får hjälp med administrering över hela tidshorisonten och ett scenario där alla patienter fick hjälp med administreringen över hela tidshorisonten.

Monitoreringskostnader och vårdresursutnyttjande

Eftersom monitoreringskostnaderna och vårdresursutnyttjandet inte har mätts i de kliniska studierna föreligger dessa med viss osäkerhet. TLV har därför rådfrågat en klinisk expert gällande monitoreringskostnader och vårdresursutnyttjande i Sverige. Den kliniska expertens utlåtande redovisas i tabell 9 och 10. TLV justerar företagets antagande till detta i scenarioanalyserna.

Tabell 9. TLVs antagande gällande årligt resursutnyttjande fördelat på de olika hälsostadierna

	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Primärvårdsbesök	[--]	[--]	[--]	[--]
Öppenvård + sjuk-sköterskebesök	[--]	[--]	[--]	[--]
Fysioterapeut	[--]	[--]	[--]	[--]
Specialistvård	[--]	[--]	[--]	[--]

Tabell 10. TLV:s antagande gällande sjukvårdsinläggning i scenarioanalyserna

	MG kris	Förvärring av sjukdomen
Sjukvårdsinläggning	[-----]	[-----]
IVA	[-----]	[-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer baserat på viktfordelningen i den kliniska studien ADAPT att företaget har underskattat den genomsnittliga vikten för patienter som behandlas med Vyvgart. TLV bedömer att det är mer rimligt att utgå från att patienter i snitt använder [----] vialer av Vyvgart IV per behandlingstillfälle.

Eftersom behandling med IVIg var ett exklusionskriterium i de kliniska studierna bedömer TLV att det inte är rimligt att patienter i standarbehandlingsarmen ska behandlas med IVIg och exkluderar därför detta i den hälsoekonomiska analysen. Vidare bedömer TLV att det föreligger osäkerheter gällande hur många patienter som kan administrera Vyvgart SC själva efter de inledande behandlingarna, TLV varierar därför andelen patienter som får hjälp med administreringen i scenarioanalyser.

Slutligen anser TLV att företaget sannolikt har överskattat patienters resursutnyttjande och justerar detta med stöd av TLV:s kliniska expert.

7 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets kostnadsnyttoanalys uppgår kostnaden per vunnet QALY till cirka 2,6 miljoner kronor. I företagets kostnadsjämförelse mellan Vyvgart SC och Vyvgart IV är kostnaden för behandling med Vyvgart SC cirka 320 tusen kronor lägre än kostnaden för behandling med Vyvgart IV. Företagets resultat redovisas i avsnitt 7.1 och företagets känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 7.1.3. I TLV:s scenarioanalyser för Vyvgart IV hamnar kostnaden per vunnet QALY i ett spann mellan 22 miljoner kronor och 56 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser för Vyvgart SC hamnar i ett spann mellan 17 miljoner kronor och 45 miljoner kronor. Resultatet i TLV:s scenarioanalyser redovisas i avsnitt 7.2.

7.1 Företagets grundscenario

7.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- En patient väger [---] kilogram och behöver [---] vialer av Vyvgart per behandlingstillfälle.
- Patienter som [-----]
- Företaget använder sig av behandlingsspecifika livskvalitetsvikter för patienter i Vyvgart-armen.
- Patienter som befinner sig i [-----] stadiet behandlas inte med kortikosteroider.
- [-----]
-----]
- Företaget räknar med en följsamhet om [---] procent
- Företaget antar en livstidshorisont.

7.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario för behandling med Vyvgart IV uppgår kostnaden per vunnet QALY till 2 632 671 kronor. Den totala kostnaden för behandling med Vyvgart överstiger den för enbart standardbehandling. Däremot antas behandling med Vyvgart vara mer effektiv och leda till fler vunna QALYs över tidshorisonten. I tabell 11 redovisas läkemedelskostnad för behandling med Vyvgart, övriga läkemedelskostnader såsom behandling med kortikosteroider, KE-hämmare, NSIST och IVIg, övriga sjukvårdskostnader, vunna levnadsår, vunna QALYs, samt kostnaden per vunnet QALY.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Vyvgart IV	Standardbehandling	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga läkemedelskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 632 671 kr

I företagets kostnadsjämförelse som jämför behandling med Vyvgart SC mot Vyvgart IV uppgår den totala behandlingens kostnaden för Vyvgart SC till [-----] kronor. Den totala kostnaden för Vyvgart IV uppgår till 17 859 426 kronor. Detta medför att i företagets kostnadsjämförelse är behandling med Vyvgart SC kostnadsbesparande jämfört med behandling med Vyvgart IV. Detta redovisas i tabell 12.

Tabell 12. Resultat i företagets kostnadsjämförelse mellan Vyvgart SC och Vyvgart IV

	Vyvgart SC	Vyvgart IV	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	-
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	317 817 kr

7.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I tabell 13 redovisas företagets känslighetsanalyser. Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 1,7 miljoner kronor och 3,2 miljoner kronor i företagets känslighetsanalyser. Den parametern som har störst inverkan per resultatet är diskontering av QALYs.

Tabell 13. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (grundantagande inom parentes)		Skillnad i kostnader	Skillnad i QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----]	[-----]	2 632 671 kr
Diskonteringsränta QA-LYs	0%	[-----]	[-----]	1 733 552 kr
	5%	[-----]	[-----]	3 230 241 kr
Andel patienter i [-----]	[-----]	[-----]	[-----]	2 835 047 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	2 457 842 kr
Vyvgart relativ dosintensitet	[-----]	[-----]	[-----]	1 812 548 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	2 830 249 kr
Andel patienter på kortikosteroider i standardbehandlingsarmen	[-----]	[-----]	[-----]	2 830 753 kr
	[-----]	[-----]	[-----]	2 457 842 kr

7.2 TLV:s grundscenario

7.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

TLV har tagit fram ett flertal scenarioanalyser av behandling med Vyvgart. I scenarioanalyserna utgår TLV från följande antaganden som skiljer sig från företagets antaganden:

- TLV antar att patienter i genomsnitt använder [-----] vialer av Vyvgart per behandlingstillfälle (gäller enbart för IV-behandling).
- TLV tillämpar samma livskvalitetsvikter i båda behandlingsarmarna för respektive hälsostadie.
- TLV exkluderar kostnaden för IVIg behandling i jämförelsearmen.
- TLV antar att patienter [-----]
- [-----]
- TLV justerar övergångssannolikheten för patienter som har permanent avbrutit behandling med Vyvgart.

7.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

Resultatet i TLV:s scenarioanalyser för Vyvgart IV visar att kostnaden per vunnet QALY hamnar i ett spann mellan cirka 22 miljoner kronor och 56 miljoner kronor. De antaganden som har störst påverkan på resultatet är behandling med Vyvgart i [-----] stadiet samt behandlingsspecifika livskvalitetsvikter. Resultaten redovisas nedan i tabell 14. För Vyvgart SC

varierar kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser mellan 17 miljoner kronor till 45 miljoner kronor. Resultaten från denna analys redovisas i tabell 15.

Tabell 1414. Resultat i TLV:s scenarioanalyser för behandling med Vyvgart IV

Scenarioanalys	Beskrivning	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad per vunnet QALY
1	Scenarioanalys som TLV utgår från	[-----]	[-----]	55 937 574 kr
2	Behandlingsspecifika livskvalitetsviktter inkluderas	[-----]	[-----]	36 006 470 kr
3	[-----]	[-----]	[-----]	21 676 460 kr
4	Patienter behandlas i genomsnitt med [---] vialer Vyvgart per behandlingstillfälle	[-----]	[-----]	45 920 693 kr
5	En andel patienter i jämförelsearmen behandlas med IVlg behandling	[-----]	[-----]	52 623 342 kr
6	Patienter behandlas i genomsnitt med [----] vialer Vyvgart per behandlingstillfälle*	[-----]	[-----]	54 379 392 kr

*Företaget inkom i ett sent skede med en komplettering som visar en mer korrekt uppskattning av doseringsfördelningen som observerades i den kliniska studien.

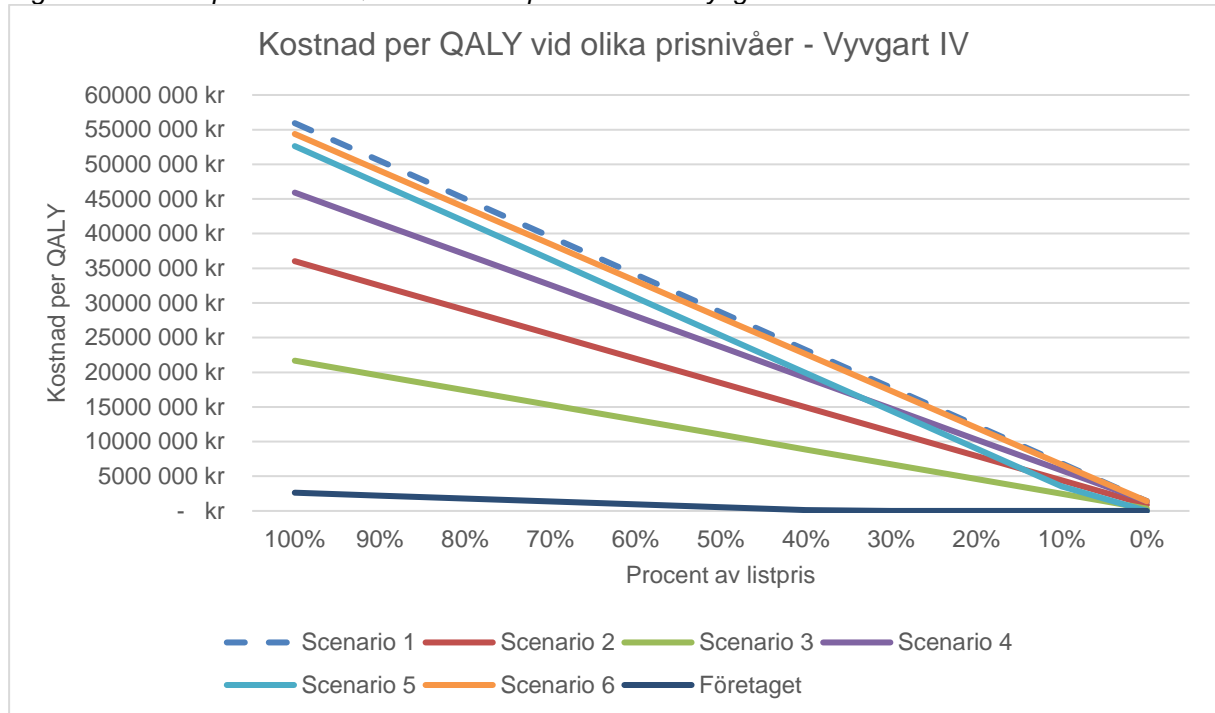
Tabell 15. Resultat i TLV:s scenarioanalyser för behandling med Vyvgart SC

Scenarioanalys	Beskrivning	Inkrementella kostnader	Inkrementella QALYs	Kostnad per vunnet QALY
1	Scenarioanalys som TLV utgår från. Patienter får endast hjälp med administrering under första behandlingscykeln	[-----]	[-----]	44 109 157 kr
2	Behandlingsspecifika livskvalitetsviktter inkluderas	[-----]	[-----]	28 487 164 kr
3	Patienter i [-----] behandlas inte med Vyvgart	[-----]	[-----]	17 059 879 kr
4	30 procent får hjälp med administrering över hela tidshorizonten	[-----]	[-----]	44 369 032 kr
5	Alla patienter får hjälp med administrering över hela tidshorizonten	[-----]	[-----]	44 975 410 kr

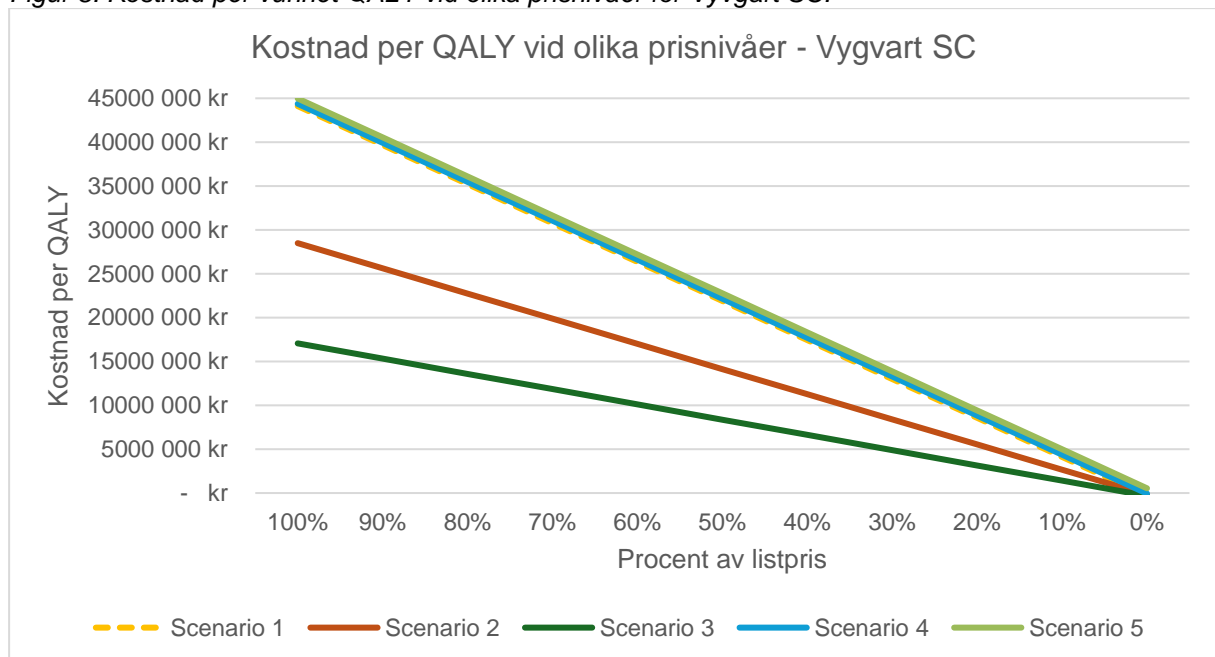
7.2.3 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

TLV har tagit fram två figurer som illustrerar hur kostnaden per vunnet QALY ändras vid olika prisnivåer för Vyvgart IV respektive Vyvgart SC. Kurvorna presenteras i figur 8 och 9 nedan och baseras på TLV:s scenarioanalyser samt resultaten i företagets analys. I flera av scenarioanalyserna för Vyvgart IV överstiger kostnaden per vunnet QALY en miljon kronor även om kostnaden för Vyvgart är noll kronor, vilket delvis beror på höga vårdkostnader kopplat till administrering av läkemedlet.

Figur 7. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Vyvgart IV.



Figur 8. Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Vyvgart SC.



7.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	<i>Hög</i>	TLV bedömer att det finns stora osäkerheter i den valda modellstrukturen. Modellen består [-----], baserat på MG-ADL skalan. I klinisk verklighet finns ingen uppdelning av hälsostadier baserat på MG-ADL poäng. TLV ser även att det finns en stor osäkerhet avseende antagandet att patienter som har mellan [-----] på MG-ADL skalan har samma livskvalitet och resursutnyttjande. TLV anser att det finns en stor heterogenitet i den här gruppen gällande detta. Vidare är det svårt att bedöma hur mycket resursutnyttjandet och livskvaliteten skiljer sig mellan de andra hälsostadierna då dessa enbart omfattar några få poäng på MG-ADL skalan.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat	<i>Låg, medelhög, hög eller mycket hög</i>	
i) Kvarvarande behandlingseffekt efter avbruten behandling	<i>Mycket hög</i>	TLV har justerat företagets antagande om kvarvarande effekt efter avbruten behandling med Vyvgart. TLV:s justering av detta medför en markant ökning i läkemedelskostnader för Vyvgart. På grund av dessa stora osäkerheter redovisar TLV inte ett grundscenario utan redovisar istället ett flertal scenarioanalyser.
ii) Livskvalitetsvikter	<i>Medelhög</i>	TLV använder inte företagets behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i scenarioanalyserna, utan använder samma livskvalitetsvikter för respektive behandlingsarm. Detta har en stor inverkan på resultatet i TLV:s scenarioanalyser.
iii) Dosering av Vyvgart IV	<i>Låg</i>	TLV justerar antagandet om antalet vialer som används per behandlingstillfälle för Vyvgart IV.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	<i>Mycket hög</i>	Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser för Vyvgart IV uppgår till ett spann mellan 22 miljoner kronor och 56 miljoner kronor. Kostnaden per vunnet QALY i TLV:s scenarioanalyser för Vyvgart SC hamnar i ett spann mellan 17 miljoner kronor och 45 miljoner kronor.

7.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att företagets inkomna hälsoekonomiska analyser för Vyvgart IV och Vyvgart SC är behäftade med stora osäkerheter. Detta främst på grund av företagets modellering av kvarvarande behandlingseffekt efter att patienter har avbrutit behandling med Vyvgart. TLV anser även att det föreligger osäkerheter i företagets val att använda behandlingsspecifika livskvalitetsvikter i den hälsoekonomiska analysen samt att företaget har underskattat den faktiska läkemedelskostnaden för Vyvgart.

Sammanfattningsvis bedömer TLV att ett flertal parametrar och antaganden i företagets modell förknippas med osäkerheter. TLV har därför presenterat ett flertal scenarioanalyser för Vyvgart IV, respektive Vyvgart SC med varierande antaganden i stället för ett grundscenario.

8 Referenser

- [1] S. Neuroregister. "Svenska neuroregister." <https://www.neuroreg.se/> (accessed.
- [2] H. Landersten. "Orsaker till myastenia gravis (MG)." <https://neuro.se/diagnoser/mg-myastenia-gravis/orsaker-till-mg/> (accessed.
- [3] F. S. Piehl, A. Brauner, S och Press, R. "Myastenia Gravis Svenskt Konsensusprogram 2024." https://www.snema.se/dokument_files/MGkonsensus2024v2.pdf (accessed.
- [4] F. Piehl *et al.*, "Efficacy and Safety of Rituximab for New-Onset Generalized Myasthenia Gravis: The RINOMAX Randomized Clinical Trial," (in eng), *JAMA Neurol*, vol. 79, no. 11, pp. 1105-1112, Nov 1 2022, doi: 10.1001/jamaneurol.2022.2887.
- [5] J. F. Howard, Jr. *et al.*, "Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 20, no. 7, pp. 526-536, Jul 2021, doi: 10.1016/s1474-4422(21)00159-9.
- [6] Argenx. "A Safety and Tolerability Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. (ADAPT+)." <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03770403> (accessed.
- [7] J. F. Howard, Jr. *et al.*, "Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis," (in eng), *Front Neurol*, vol. 14, p. 1284444, 2023, doi: 10.3389/fneur.2023.1284444.
- [8] (2022). *Assessment report - Vyvgart*. [Online] Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [9] (2023). *Assessment report - Vyvgart*. [Online] Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/vyvgart-h-c-005849-x-0003-epar-assessment-report_en.pdf
- [10] P. Wendel. "REGIONALA PRISER OCH ERSÄTTNINGAR FÖR SÖDRA SJUKVÅRDSREGIONEN 2022." <https://sodrasjukvardsregionen.se/download/regionala-priser-och-ersattningar-for-sodra-sjukvardsregionen-2022/?wpdmdl=24791&masterkey=61decc148fc78> (accessed.

Bilagor

Bilaga 1 - Extrapolering av behandlingstid

I företagets grundscenario använder de en exponentiell fördelning baserat på AIC/BIC värden. AIC/BIC värden visas i tabell 5.

Figur B1a. Företagets extrapolering över behandlingstid

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Tabell B1a. AIC/BIC värden av de parametriska funktionerna

	Exponential	Weibull	Log-normal	Log-logistic	Gompertz	Gamma
AIC+BIC	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
AIC	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
BIC	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Bilaga 2 – Fördelning av patienter i respektive hälsostadie över tid.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)