

# Medicinrådets vurdering af givinostat til behandling af Duchennes muskeldystrofi hos ambulante patienter $\geq 6$ år

# Vurdi



### Dokumentoplysninger

**Godkendt** 24. juni 2026

**Ikrafttrædelsesdato** 24. juni 2026

**Dokumentnummer** 241460

**Versionsnummer** 1.0

### Sagsoplysninger

**Lægemiddel** Givinostat (Duvyzat)

**Indikation** Duvyzat er indiceret til behandling af Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos ambulante patienter i alderen 6 år og ældre, som er i samtidig behandling med kortikosteroider.

**Lægemiddelfirma** Italfarmaco SpA (MAH),  
Campuspharma AB, org nr 556534-0287 (Local representative)

**ATC-kode** M09AX14

### Sagsbehandling

**Proces** 18-ugers proces

**Anmodning modtaget fra ansøger** 20. februar 2024

**Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden** 2. juni 2025

**Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden** 22. maj 2026

**Rådets anbefaling** 24. juni 2026

**Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)** 21 uger (105 arbejdsdage)  
Der var clock-stop i sagen fra d. 11. juli 2025 til og med d. 24. februar 2026, fordi ansøger skulle fremsende nye data til sin ansøgning.

**Fagudvalg** Fagudvalget vedr. neuromuskulære sygdomme



© Medicinrådet, 2026  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 25. juni 2026



# Opsummering

## Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet givinostat (handelsnavn: Duvyzat) til behandling af patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos ambulante patienter i alderen 6 år og ældre, som er i samtidig behandling med kortikosteroider (EMA indikation). Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Italfarmaco.

## Duchennes muskeldystrofi (DMD)

DMD er en alvorlig, arvelig neuromuskulær sygdom, som næsten udelukkende rammer drenge. Sygdommen skyldes mutationer i DMD-genet, der medfører mangel på det muskelstabiliserende protein dystrofin og atrofi af muskelvæv i hele kroppen. Symptomer debuterer typisk i 2-5-års alderen, de fleste patienter mister gangfunktionen i 10-12-årsalderen og vil i takt med sygdomsprogression ofte få behov for respiratorisk støtte. Den gennemsnitlige forventede levetid er ca. 32 år i Danmark. Der diagnosticeres årligt omkring 5-7 nye tilfælde, og prævalensen estimeres til 150-170 patienter. Medicinrådet estimerer, at ca. 25 patienter (15-17 %) af den prævalente population år 1 befinder sig i et ambulant sygdomsstadie og dermed er kandidater til behandling med givinostat. Fra år 2 og frem forventes alene nydiagnosticerede patienter i 6-årsalderen at påbegynde behandling (ca. 5 patienter årligt). Livskvaliteten varierer mellem patienter og er tæt knyttet til funktionsevne og social deltagelse.

## Givinostat (Duvyzat)

Givinostat er en selektiv hæmmer af klasse I og II histon deacetylasen (HDAC) som normaliserer den øgede HDAC-aktivitet i dystrofisk muskelvæv ved DMD. Den epigenetiske virkningsmekanisme er uafhængig af den specifikke mutation i dystrofin-genet, og behandlingseffekten forventes derfor ikke at variere på tværs af genetiske subtyper af DMD. Givinostat administreres oralt to gange dagligt i forbindelse med et måltid og dosis kan justeres individuelt ud fra patientens tolerabilitet og bivirkninger.

## Nuværende behandling i Danmark

Der findes ingen helbredende behandling for DMD. Glukokortikoiderne prednisolon og deflazacorte er standard førstelinjebehandling og kan sammen med understøttende behandling forsinke sygdomsprogressionen. Valg af præparat og valg dosis afhænger af bivirkningsprofilen, og begge anvendes som ligeværdige behandlingsalternativer i Danmark.

## Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af effekt og sikkerhed af givinostat er baseret på både direkte og indirekte sammenligning. Den direkte evidens er baseret på ét randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie (EPIDYS) med en opfølgingsperiode på 72 uger, hvor 179 ambulante patienter med DMD i alderen 6-16 år blev randomiseret i et 2:1-forhold til behandling med givinostat eller placebo. Det primære effektmål var 4-trins trappegang (4SC), og de sekundære effektmål omfattede blandt andet



funktionsmålinger, North Star Ambulatory Assessment (NSAA), 6-Minute Walk Test (6MWT) og Time to Rise From Floor (TTRF).

Langtidssikkerhed og sygdomsmilepæle (tab af gangfunktion (LoA), behov for non-invasiv ventilationsstøtte (NIV) og forceret vitalkapacitet (FVC) < 1 L er undersøgt i et 48-måneders, single-arm, open-label extension (OLE)-studie uden komparatorarm. OLE-studiet omfatter i alt 207 patienter med DMD i alderen 6-14,4 år, hvoraf hovedparten tidligere har deltaget i EPIDYS-studiet (n = 177), mens resten er ny- inkluderede patienter (n = 30). Studiet inkluderer både ambulante og ikke-ambulante deltagere.

Effektestimaterne for sygdomsmilepæle er baseret på indirekte sammenligning med en ekstern real-world population fra Storbritannien (UK RWD; n = 156) bestående af patienter med DMD behandlet med glukokortikoider og med en gennemsnitsalder på ca. 21 år. Sammenligningen er baseret på en uforankret MAIC, hvor EPIDYS/OLE-populationen vægtes i et forsøg på at matche den eksterne population. Justeringen omfatter alene alder ved start af glukokortikoidbehandling.

### **Effekt**

Den direkte sammenligning baseret på EPIDYS, viste en mindre forværring i 4SC i givinostatarmen sammenlignet med placebo efter 72 uger (ændring: 1,25 vs. 3,03 sek.), svarende til en forskel på -1,78 sek. (95 % CI: -3,46; -0,11). Ingen sekundære effektmål opnåede statistisk signifikans efter justering for multipel testning, men punktestimaterne pegede konsekvent i retning af en fordel for givinostat.

Baseret på resultatet for de primære og sekundære effektmål peger data på en mulig langsommere sygdomsprogression ved behandling med givinostat. Effektstørrelsen for 4SC er imidlertid lille, men vurderes at kunne have klinisk relevans. Resultaterne er følsomme over for håndtering af manglende data. Den primære analyse forudsætter "missing at random", hvilket kan medføre overestimering af effekten, hvis manglende data er relateret til sygdomsforværring. Sensitivitetsanalyser med alternative antagelser fører til tab af statistisk signifikans, hvilket svækker robustheden af evidensen.

Givinostats effekt på sygdomsmilepæle er ikke belyst i de kliniske studier, hvilket vurderes forventeligt givet sygdommens langsomme progression, den korte opfølgningstid og patientpopulations alder i studiet. I EPIDYS er der observeret én hændelse af LoA, mens der i OLE blev observeret ■■■ LoA-hændelser samt 2 hændelser for behov for NIV. Der er ikke observeret hændelser for FVC < 1 L. Der er i andre DMD-studier blevet vist en sammenhæng mellem 4SC og sygdomsprogression ift. LoA, men det er ikke muligt at kvantificere, hvordan den observerede effektforskel på 4SC i EPIDYS oversættes til tidspunktet for LoA. Som følge heraf er evidensen for sygdomsmilepæle som LoA, NIV og FVC < 1 L baseret på indirekte og modellerede analyser.

Ved uforankret MAIC baseret på EPIDYS/OLE og UK RWD peger estimaterne for LoA til fordel for givinostat, men de vurderes kun at kunne indgå som støttende evidens i den samlede vurdering af sygdomsmodificerende effekt. Dette skyldes en betydelig risiko for systematisk bias som følge af utilstrækkelig justering i den indirekte analyse. Justeringen omfatter alene alder ved start af glukokortikoidbehandling og er utilstrækkelig til at sikre sammenlignelighed mellem populationerne, idet RWD-populationen er væsentligt ældre,



og centrale prognostiske faktorer som baselinefunktion, sygdomsstadie, sygdomsprogressionshastighed og behandlingspraksis ikke indgår i justeringen. De estimerede effektforskelle vurderes derfor helt eller delvist at kunne afspejle forskelle mellem populationerne frem for en reel behandlingseffekt. LoA er samtidigt forskelligt defineret og operationaliseret i EPIDYS/OLE og UK RWD.

Effekten på NIV og FVC < 1 L estimeres ud fra effekten på LoA fra MAIC-analysen ved anvendelse af aldersratioer (accelerationsfaktorer) beregnet i UK RWD og er dermed forbundet med tilsvarende risiko for systematisk bias.

Overordnet er der væsentlig usikkerhed forbundet med effekten af givinostat sammenlignet med standardbehandlingen med glukokortikoider alene. Dette omfatter 1) robustheden af effekten på det primære endepunkt 4SC, hvor resultatet er følsomt over for håndtering af manglende data, 2) de sekundære endepunkter, som ikke opnår statistisk signifikans, 3) effekten på sygdomsmilepæle, som ikke kan kvantificeres retvisende på grund af den utilstrækkelige validitet af den indirekte analyse.

### **Sikkerhed**

De væsentligste almindelige bivirkninger er hæmatologiske og metaboliske (nedsat trombocytal (trombocytopeni) og forhøjede triglycerider), som er dosisafhængige og reversible og udgør de centrale monitoreringsparametre. Gastrointestinale bivirkninger (diarré, abdominalsmerter og opkastning) er hyppige, men typisk milde til moderate. Alvorlige behandlingsrelaterede hændelser er sjældne.

### **Omkostningseffektivitet**

Medicinerådet kan på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke vurdere, om der på længere sigt er en effekt ved tillæg af givinostat relativt til SoC alene. Derfor præsenteres resultatet af Medicinerådets analyse som to scenarier, der adskiller sig ved valg af analyse-type:

- **Scenarie 1:** Cost-utility-analyse, hvor der estimeres en QALY-gevinst (se afsnit 4 vedr. patientbevægelser og afsnit 5 vedr. HRQoL)
- **Scenarie 2:** Omkostningsanalyse uden ligeværdighed, hvor lægemiddelomkostninger til givinostat og standardbehandling (glukokortikoider) sammenlignes over en periode på 5 år. Analysen omfatter lægemiddelomkostninger og eventuelle behandlingsrelaterede omkostninger og belyser de inkrementelle omkostninger ved tillæg af givinostat, hvis der ikke er en overlevelseseffekt.

Scenarie 1 er baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af givinostat som tillæg til SoC sammenlignet med SoC alene. Datagrundlaget for behandlings- og sygdomsforløbet udgøres af data fra EPIDYS med inddragelse af opfølgingsstudiet OLE, samt naturhistorisk UK RWD. Overgange mellem sygdomsstadier, herunder LoA, behov for NIV og tidspunkt for FVC <1 L, er estimeret ved hjælp af den uforankrede MAIC-analyse. Helbredsrelateret livskvalitet er modelleret ved anvendelse af EQ-5D fra et eksternt studie (Audhya et al. 2023).

Resultatet af scenarie 1 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem givinostat+SoC og SoC er ca. [redacted], mens QALY-gevinsten er ca. [redacted] QALY. Dette svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] pr. QALY. Ved



anvendelse af en alternativ prisaftale reduceres ICER til ca. [redacted] pr. QALY. Resultaterne fremgår af Tabel A1 og A2.

QALY-gevinsten drives af at patienterne behandlet med givinostat opholder sig længere tid i de tidlige sygdomsstadier som er forbundet med lavere dødelighed og højere livskvalitet. De inkrementelle omkostninger drives primært af omkostninger til givinostat.

Resultaterne i scenarie 1 er følsomme overfor ændringer i antagelser om sygdomsprogression, tidspunktet for LoA og valg af nytteværdier. Desuden er der væsentlige strukturelle usikkerheder forbundet med både det kliniske datagrundlag og modelleringen af langtidseffekt. Særlig vedrører dette effekten på kliniske sygdomsmilepæle (LoA, behov for NIV og tidspunkt for FVC < 1 L), som ikke er direkte observeret i det randomiserede studie, men baseret på fremskrivninger og indirekte sammenligning med data fra UK RWD. Den anvendte uforankrede MAIC justerer kun for alder ved opstart af glukokortikoidbehandling og sikrer derfor ikke tilstrækkelig sammenlignelighed mellem populationerne. Der er dermed risiko for overestimering af effekten og den afledte QALY-gevinst. Derudover er der betydelig usikkerhed om effektens varighed, herunder valg af ekstrapolationsmodel og antagelsen om vedvarende relativ effekt, som kun delvist er belyst i følsomhedsanalyserne.

Resultaterne i scenarie 2 afspejler inkrementelle omkostninger ved behandling med givinostat over en 5-årig periode, når der ikke antages en effekt på sygdomsprogression eller overlevelse sammenlignet med SoC alene. Resultatet af scenarie 2 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem givinostat + SoC og SoC er ca. [redacted] over en 5-årig periode. Ved anvendelse af en alternativ prisaftale reduceres omkostningerne til [redacted] over en 5-årig periode. Resultaterne fremgår af Tabel B1 og B2.

**Tabel A1. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse (scenarie 1) uden alternativ aftale, diskonterede tal**

	Givinostat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale QALYs	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: [redacted]		
	Beregnet med SAIP: [redacted]		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: [redacted]		
	Beregnet med SAIP: [redacted]		

**Tabel A2. Resultatet af Medicinrådets cost-utility-analyse (scenarie 1) med alternativ aftale, diskonterede tal**

	Givinostat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	Givinostat	SoC	Forskel
Totale leveår	■	■	■
Totale QALYs	■	■	■
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		

**Tabel B1. Resultatet af Medicinrådets omkostningsanalyse uden ligeværdighed (scenarie 2) uden alternativ aftale, diskonterede tal**

	Givinostat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■	

**Tabel B2. Resultatet af Medicinrådets omkostningsanalyse uden ligeværdighed (scenarie 2) med alternativ aftale, diskonterede tal**

	Givinostat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■	

### Budgetkonsekvenser

I scenarie 1 **uden** en alternativ prisaftale estimeres det, at anvendelse af givinostat vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 38. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■. I scenarie 1 **med** en alternativ prisaftale estimeres det, at anvendelse af givinostat vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■.

I scenarie 2 **uden** en alternativ prisaftale estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger over 5 år til ca. ■. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. ■. I scenarie 2 **med** en alternativ prisaftale estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger til ca. ■. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. ■.



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Baggrund</b> .....	<b>14</b>
1.1	Om vurderingen .....	14
1.2	Duchennes muskeldystrofi.....	14
1.3	Givinostat .....	16
1.4	Nuværende behandling .....	17
<b>2.</b>	<b>Sundhedsøkonomisk model</b> .....	<b>17</b>
2.1	Analysetype.....	17
2.2	Grundantagelser .....	18
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser .....	18
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	19
<b>3.</b>	<b>Effekt og sikkerhed</b> .....	<b>20</b>
3.1	Litteratursøgning .....	20
3.2	Kliniske studier.....	21
3.2.1	EPIDYS .....	24
3.2.2	OLE .....	25
3.2.3	UK Real World Data (UK RWD: DMD North Star Programme).....	26
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	27
3.3.1	Population.....	29
3.3.2	Intervention .....	33
3.3.3	Komparator .....	33
3.3.4	Effektmål.....	34
3.4	Sammenligning af effekt .....	36
3.4.1	Analysemetode .....	36
3.4.2	Oversigt over effektestimater .....	38
3.4.3	Primært effektmål - 4-trins trappegang (4SC) .....	39
3.4.4	Sekundære effektmål.....	43
3.4.5	Indirekte evidens for sygdomsmilepæle (MAIC).....	47
3.4.5.1	Alder ved LoA (Loss of ambulation) .....	47
3.4.5.2	Alder ved NIV (ikke-invasiv ventilation).....	51
3.4.5.3	Alder ved FVC (forcerede vitalkapacitet) < 1 L .....	55
3.4.6	Samlet vurdering af effektmål .....	59
3.5	Sammenligning af sikkerhed .....	60
3.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed .....	64
<b>4.</b>	<b>Fremskrivning af patientbevægelser</b> .....	<b>65</b>
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolations-modeller.....	65
4.2	Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder .....	66
4.3	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser .....	68
<b>5.</b>	<b>Helbredsrelateret livskvalitet</b> .....	<b>70</b>



5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL .....	70
5.1.1	Eksterne kilder .....	71
5.1.2	PODCI fra EPIDYS.....	71
5.1.2.1	Instrument og studiedesign .....	71
5.1.2.2	Dataindsamling .....	72
5.1.2.3	Resultater .....	72
5.1.3	PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) fra OLE .....	73
5.1.3.1	Instrument og studiedesign .....	73
5.1.3.2	Dataindsamling .....	74
5.1.3.3	Resultater .....	74
5.1.4	EQ-5D-5L (Audhya <i>et al.</i> 2023).....	75
5.1.4.1	Instrument og studiedesign .....	75
5.1.4.2	Dataindsamling .....	76
5.1.4.3	Resultater .....	76
5.1.5	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	77
5.2	Nytteværdier.....	78
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	78
5.2.2	Beregning af nytteværdier.....	78
5.2.3	Resultater for nytteværdier .....	79
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier .....	81
<b>6.</b>	<b>Omkostninger.....</b>	<b>82</b>
6.1	Lægemedielomkostninger .....	82
6.1.1	Forslag til alternativ aftale .....	83
6.2	Hospitalsomkostninger .....	84
6.2.1	Administrationsomkostninger .....	84
6.2.2	Sygdomshåndtering .....	84
6.2.3	Uønskede hændelser .....	85
6.3	Patientomkostninger .....	85
<b>7.</b>	<b>Ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse .....</b>	<b>85</b>
<b>8.</b>	<b>Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>86</b>
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	86
8.1.1	Scenarie 1.....	86
8.1.2	Scenarie 2.....	87
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser .....	88
<b>9.</b>	<b>Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>92</b>
<b>10.</b>	<b>Budgetkonsekvenser.....</b>	<b>93</b>
10.1	Estimat af patientantal og patientoptag.....	93
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	93
10.2.1	Scenarie 1.....	93



10.2.2 Scenarie 2.....	94
<b>11. Bilag .....</b>	<b>96</b>
Bilag 1 – Log-kumulative plots og Schoenfeld-residualer for LoA, NIV og FVC < 1 L.....	96
Bilag 2 – Kliniske studier - supplerende materiale og figurer.....	99
Bilag 3 – Supplerende analyser af kliniske effektdata i EPIDYS (ITT, gruppe A og gruppe B) .....	99
<b>12. Referencer.....</b>	<b>101</b>
<b>13. Sammensætning af fagudvalg .....</b>	<b>104</b>
<b>14. Versionslog.....</b>	<b>105</b>



### Om Medicinrådets anbefalinger

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

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk). Se fagudvalgets sammensætning på side 104.



# Begreber og forkortelser

<b>4SC:</b>	4-trins trappegang ( <i>Four-stair climb</i> )
<b>6MWT:</b>	6-minutters gangtest ( <i>6 minutes walking test</i> )
<b>10MWT:</b>	10 meters gangtest ( <i>10 meters walking test</i> )
<b>ADL:</b>	Aktiviteter i dagligdagen ( <i>Activities of Daily Living</i> )
<b>AE:</b>	Uønskede hændelser ( <i>Adverse Events</i> )
<b>AIP:</b>	Apotekernes indkøbspris
<b>Ambulant fase:</b>	Patienter med bevaret gangfunktion.
<b>ANCOVA:</b>	Kovariansanalyse ( <i>Analysis of Covariance</i> )
<b>BMI:</b>	<i>Bodymass index</i>
<b>CI:</b>	Konfidens interval ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>C-Path:</b>	<i>Critical Path Institute</i>
<b>CUA:</b>	<i>Cost-Utility-Analysis</i>
<b>DMD:</b>	Duchennes muskeldystrofi
<b>D-RSC:</b>	<i>Duchenne Regulatory Science Consortium</i>
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>EQ-5D-5L:</b>	<i>EuroQol 5 Dimensions – 5 Levels</i>
<b>FEV1:</b>	Forceret ekspireret volumen i 1 sekund ( <i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> )
<b>FVC:</b>	Forceret vitalkapacitet ( <i>Forced Vital Capacity</i> )
<b>GC:</b>	Glukokortikoid (Glucocorticoid)
<b>HDAC:</b>	Histon-deacetylase
<b>HERCULES:</b>	<i>Health Research Collaboration United in Leading Evidence Synthesis</i>
<b>HHM:</b>	HåndHoldt Myometri: Styrke ved knæekstension og albueflexion
<b>HR:</b>	<i>Hazard ratio</i>
<b>HRQoL:</b>	helbredsrelateret livskvalitet ( <i>Health-Related Quality of Life</i> )
<b>HTMF:</b>	Hånd-Til-Mund Funktion
<b>ICER:</b>	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
<b>Ikke ambulant fase:</b>	Patienter med tab af gangfunktion (LoA) og behov for kørestol.
<b>IQR:</b>	Interkvartilafstand ( <i>Interquartile Range</i> )
<b>ITT:</b>	<i>Intention-To-Treat</i>
<b>KM:</b>	<i>Kaplan-Meier</i>



<b>LoA:</b>	Tab af gangfunktion (Loss Of Ambulation)
<b>LSM:</b>	<i>Least Squares Mean</i>
<b>MAIC:</b>	<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>
<b>MFM:</b>	Motorisk funktionsmåling ( <i>Motor Function Measure</i> )
<b>MKRF:</b>	Mindste Kliniske Relevante Forskel
<b>N/R:</b>	Ikke Relevant ( <i>Not Relevant</i> )
<b>NIV:</b>	Non-Invasiv Ventilationsstøtte
<b>NSAA:</b>	<i>North Star Ambulatory Assessment</i>
<b>OLE:</b>	<i>Open Label Extension</i>
<b>OR:</b>	<i>Odds Ratio</i>
<b>PedsQL:</b>	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
<b>PEF:</b>	Maksimal hastighed ved udånding ( <i>Peak Expiratory Flow</i> )
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>PODCI:</b>	<i>American Academy of Orthopaedic Surgeons Pediatric Musculoskeletal Function Instrument</i>
<b>PP:</b>	<i>Per Protocol</i>
<b>PRO:</b>	Patient Rappoteret Outcome
<b>PSA:</b>	Probabilistisk Følsomhedsanalyse ( <i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i> )
<b>PUL:</b>	Funktionstest for øvre ekstremiteter ( <i>Performance of the Upper Limb</i> )
<b>QALY:</b>	Kvalitetsjusteret Leveår (Quality-Adjusted Life Year)
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>RR:</b>	Relativ Risiko
<b>SAE:</b>	Alvorlig uønsket hændelse ( <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SAIP:</b>	Sygehusapotekernes indkøbspris
<b>SAP:</b>	Statistisk analyseplan ( <i>Statistical Analysis Plan</i> )
<b>SD:</b>	Standard afvigelse
<b>SMD:</b>	<i>Standardized Mean Difference</i>
<b>SoC:</b>	Standardbehandling ( <i>Standard Of Care</i> )
<b>TEAE:</b>	Behandlingsopstået uønsket hændelser ( <i>Treatment-Emergent Adverse Event</i> )
<b>TTRF:</b>	Tid til at rejse sig fra liggende til stående position ( <i>Time To Rise from Floor</i> )
<b>UK RWD:</b>	Britisk Naturhistorisk data ( <i>Real-World Data</i> )
<b>VLFF:</b>	Vastus Lateralis Muskel Fedtfraktion



# 1. Baggrund

## 1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet givinostat til behandling af patienter med Duchennes muskeldystrofi (DMD).

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

Italfarmaco fik en betinget markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 6. juni 2025.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende neuromuskulære sygdomme og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

## 1.2 Duchennes muskeldystrofi

DMD er en alvorlig, arvelig, progressiv muskelsygdom, der næsten udelukkende rammer drenge da sygdommen er knyttet til X-kromosomet. Sygdommen skyldes mutationer i DMD-genet, som fører til fravær eller mangel på det muskelstabiliserende protein dystrofin. Epigenetiske mekanismer menes desuden at bidrage til patofysiologien ved DMD, herunder øget histon-deacetylase (HDAC)-aktivitet. Dette resulterer i gradvis nedbrydning af muskelvæv, hvilket medfører tiltagende muskelsvaghed og tab af funktion [1]. Den globale prævalens af DMD er estimeret til 7,1 pr. 100.000 drenge/mænd [2]. Ifølge en dansk registerbaseret undersøgelse af Rudolfsen et al. var incidensen i Danmark 7 nye tilfælde årligt (median) i perioden 1997-2021, og prævalensen var 172 personer i 2021 [3]. Ansøger angiver en incidens på 5 patienter og en prævalens i Danmark på højst 150 personer baseret på oplysninger fra Rehabiliteringscenter for Muskelsvind. Medicinrådet vurderer, at incidensen i Danmark er svingende og muligvis faldende, og at opgørelser fra Rehabiliteringscenter for Muskelsvind kan være ufuldstændige, da registrering forudsætter tilknytning til Rehabiliteringscenter for Muskelsvind, hvilket ikke er gældende for alle. Prævalensen vurderes at ligge mellem 150 og 172 personer.

De første symptomer af sygdommen opstår typisk i 2-5-årsalderen og inkluderer forsinket motorisk udvikling, gangbesvær og hyppige fald. De fleste patienter mister evnen til at gå i 10-12-årsalderen og udvikler senere komplikationer som skoliose, respirationssvigt og kardiomyopati. Uden behandling er forventet levetid ofte begrænset med en median overlevelse omkring 30 år [3-5]. DMD forløber gennem 5 overordnede stadier: den præsymptomatiske fase, tidlig ambulant fase, sen ambulant fase (med bevaret gangfunktion), tidlig og sen ikke-ambulant fase (efter tab af gangfunktion, LoA). Vigtige milepæle i sygdomsforløbet er tab af gangfunktion (LoA), tab af evnen til selv at spise samt opstart af natlig assisteret ventilation, efterfulgt af behov for ventilation i dagtimerne [6,7].



Ifølge Rudolfsen et al. [3] er andelen af patienter, der er afhængige af kørestol, under 5 % blandt 0-7-årige, 17 % i aldersgruppen 8-11 år, 49 % blandt 12-17-årige og 88 % blandt patienter på 18 år og derover. Behovet for respiratorisk støtte er under 5 % hos patienter i alderen 0-11 år, 22 % blandt 12-17-årige og 78 % hos patienter på 18 år og derover.

Muskelsvaghed, knoglerelaterede følgesygdomme, hjerte-kar-komplikationer og respirationsvigt udgør den største sygdomsbyrde for patienter med DMD og er de væsentligste årsager til dødelighed [6,8,9]. Overordnet set har DMD en alvorlig negativ indvirkning på patienternes livskvalitet. DMD-patienter er ofte afhængige af ventilation, har begrænset mobilitet, lavt uddannelsesniveau, sjældent arbejde og stifter ikke familie. Mange oplever daglige smerter (38,5 %) og træthed (52,4 %), og sygdommen medfører desuden en betydelig belastning for pårørende, som øges i takt med sygdomsprogressionen og det stigende plejebehov. De fleste har brug for døgnpleje når de overgår til det ikke-ambulatoriske stadie [10]. Livskvalitet for patienter med DMD er tæt forbundet med funktions-evne, fysisk fremtoning (herunder vækst og vægt), social deltagelse og muligheden for at ligne jævnaldrende, især i teenageårene. Personer med DMD har øget risiko for forstyrret mental udvikling samt adfærds- og følelsesmæssige problemer. Livskvalitet er et subjektivt begreb, som kan ændre sig over tid og varierer betydeligt fra patient til patient.

Patienternes sygdomsbyrde forværres yderligere af bivirkninger ved behandling med glukokortikoider, herunder væksthæmning, vægtøgning, osteoporose og adfærdsændringer, som kan have væsentlig betydning for livskvalitet og social funktion [11,12].

Medicinerådets estimerer af antal patienter, der er egnede til behandling med givinostat, samt det forventede antal patienter, der påbegynder behandling over de næste 5 år fremgår af Tabel 1. Estimerne er baseret på den prævalente population, der fortsat befinder sig i et ambulanssygdomsstadie (ca. 25 patienter svarende til ca. 15-17 % af den samlede prævalente population), samt ansøgers antagelser om incidens (ca. 5 patienter årligt). Alle prævalente patienter forventes at påbegynde behandling i løbet af år 1. Fra år 2 og frem forventes alene nydiagnosticerede patienter i 6-årsalderen at påbegynde behandling. Alle patienter forventes at fortsætte behandling frem til ophør eller død. Behandlingen forudsætter samtidig behandling med glukokortikoider, og ophør af denne medfører ophør af givinostat.

**Tabel 1. Estimeret antal nye patienter der påbegynder behandling med givinostat de næste 5 år**

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Forventet antal patienter</b>	25	5	5	5	5
<b>Patientoptag</b>	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Antallet angiver estimerede nye patienter pr. år. Patientoptag angiver andelen af relevante patienter, der forventes at påbegynde behandling med givinostat. Behandlingen antages fortsat indtil ophør eller død.



### 1.3 Givinostat

Givinostat (handelsnavn: Duvyzat) er indiceret til behandling af DMD hos ambulante patienter i alderen  $\geq 6$  år, som samtidig er i stabil behandling med glukokortikoid. Lægemidlet administreres som oral suspension (8,86 mg/ml). Den anbefalede dosis af givinostat er vægtbaseret i henhold til Tabel 1.

Givinostat er en klasse I og II HDAC-hæmmer, der reducerer overaktiv HDAC i dystrofisk muskelvæv. Hæmning af HDAC gør det lettere for muskelceller at aktivere gener, der understøtter muskelreparation og mitokondriedannelse, samtidig med at inflammation, fibrose og fedtinfiltration dæmpes. (Bettica et al. 2016; Mozzetta et al. 2024; Mercuri et al. 2024b; Lamb 2024).

Lægemidlet er udviklet som et orphan drug og har gennemgået accelereret vurdering i det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA). Det har opnået betinget markedsføringstilladelse, hvilket indebærer, at yderligere data skal indsendes for at bekræfte den kliniske effekt og sikkerhed.

Givinostat er den første ikke-steroide behandling godkendt til alle genetiske varianter af DMD og har ikke tidligere været godkendt til andre indikationer i EU.

Administrationen som oral suspension kan være en fordel hos børn, og den muliggør vægtbaseret dosering med justering efter kropsvægt intervaller a cirka 20 kg (Tabel 2). Ved forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger kan dosis justeres i henhold til dosisjusteringsskemaer Tabel 3.

**Tabel 2. Anbefalede dosis af givinostat (Duvyzat 8,86 mg/ml oral suspension)**

Legemsvægt	Dosering	Volumen
15 kg til < 20 kg	22,2 mg x 2 dgl.	2,5 ml x 2 dgl.
20 kg til < 40 kg	31 mg x 2 dgl.	3,5 ml x 2 dgl.
40 kg til < 60 kg	44,3 mg x 2 dgl.	5 ml x 2 dgl.
$\geq 60$ kg	53,2 mg x 2 dgl.	6 ml x 2 dgl.

Reference: Givinostat SmPC (European Medicines Agency 2025).

**Tabel 3. Dosisjusteringer ved bivirkninger**

Legemsvægt	Første dosisændring		Anden dosisændring	
	Dosering	Volumen	Dosering	Volumen
15 kg til mindre end 20 kg	17,7 mg x 2 dgl.	2 ml x 2 dgl.	13,3 mg x 2 dgl.	1,5 ml x 2 dgl.
20 kg til mindre end 40 kg	22,2 mg x 2 dgl.	2,5 ml x 2 dgl.	17,7 mg x 2 dgl.	2 ml x 2 dgl.



40 kg til mindre end 60 kg	31 mg x 2 dgl.	3,5 ml x 2 dgl.	26,6 mg x 2 dgl.	3 ml x 2 dgl.
Mere end 60 kg	39,9 mg x 2 dgl.	4,5 ml x 2 dgl.	35,4 mg x 2 dgl.	4 ml x 2 dgl.

Reference: Givinostat SmPC (European Medicines Agency 2025). Dgl, dagligt.

## 1.4 Nuværende behandling

Der findes ingen helbredende behandling, men behandling med glukokortikoider og understøttende tiltag kan forsinke sygdomsprogressionen og forbedre livskvaliteten [3]. Behandlingen af DMD i Danmark følger internationale retningslinjer, og indebærer en kombination af farmakologisk behandling med glukokortikoider, som anvendes til at forsinke sygdomsprogressionen og bevare muskelstyrke og funktion længst muligt [3], og en understøttende, tværfaglig indsats (fysioterapi, opfølgning på knoglesundhed og ernæringsvejledning).

Behandlingsmålet er overordnet at opretholde gangfunktion og selvstændighed længst muligt. Glukokortikoider har vist sig at kunne forlænge den ambulante fase, forsinke behovet for respiratorisk støtte og reducere risikoen for skoliose [13]. Både glukokortikoiderne prednisolon og deflazacort anvendes i dansk klinisk praksis, og anses for at være ligestillede med hensyn til at forsinke sygdomsprogression og bevare muskelstyrke. Glukokortikoidbehandling er imidlertid forbundet med betydelige bivirkninger, herunder væksthæmning, vægtøgning, osteoporose og adfærdændringer, hvilket har væsentlig betydning for livskvalitet og social funktion. Valget mellem de to præparater afhænger derfor primært af bivirkningsprofil og tolerabilitet.

# 2. Sundhedsøkonomisk model

## 2.1 Analysetype

Den indsendte analyse er en cost-utility-analyse (CUA) af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tillæg af givinostat sammenlignet med konventionel standardbehandling (SoC) i form af glukokortikoiderne prednisolon og deflazacort.

### Medicinerådets valg af analysetype

Medicinerådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed vedr. effekten af givinostat overfor SoC, og kan på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke vurderer, om der er en overlevelsesegevinst relativt til SoC, se usikkerheder i det kliniske datagrundlag i afsnit 3.6. Derfor præsenteres resultatet af Medicinerådets analyse som to scenarier, der adskiller sig ved valg af analysetype:



- **Scenarie 1:** Cost-utility-analyse, hvor der estimeres en QALY-gevinst (se afsnit 4 vedr. patientbevægelser og afsnit 5 vedr. HRQoL)
- **Scenarie 2:** Omkostningsanalyse uden ligestilling, hvor lægemiddelomkostninger til givinostat og standardbehandling (glukokortikoider) sammenlignes over en periode på 5 år. Analysen omfatter lægemiddelomkostninger og eventuelle behandlingsrelaterede omkostninger og belyser de inkrementelle omkostninger ved tillæg af givinostat, hvis der ikke er en overlevelsesgevinst.

Resultatet af de to scenarier præsenteres både med og uden en alternativ pris aftale, se afsnit 6.1.1 hvor aftalen er beskrevet.

## 2.2 Grundantagelser

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den anvendte startalder, som ansøger har brugt i den sundhedsøkonomiske model, er 6 år. Den tidligst mulige alder ved opstart af behandling er 6 år (gennemsnitsalder i EPIDYS er 9,8 år) og der anvendes en livstidshorisont på 50 år. Cykluslængden er en måned, og der anvendes halvcykluskorrektion samt diskontering på 3,5 % jf. Medicinrådets metodevejledning. Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier og justering for baggrunds dødelighed i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

### Medicinrådets vurdering af grundantagelser

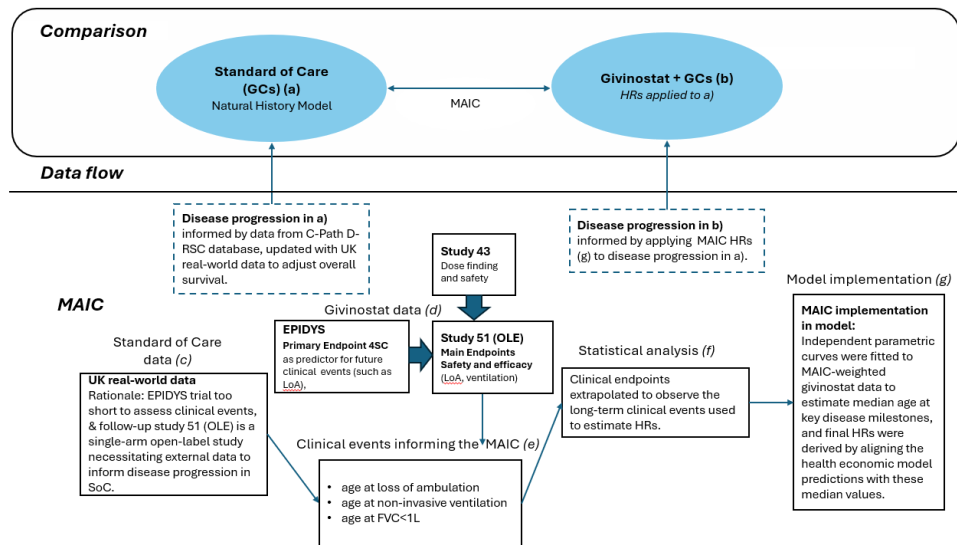
Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser, herunder en startalder på 6 år i den sundhedsøkonomiske model. Startalderen afspejler den forventede opstartsalder blandt incidente patienter i dansk klinisk praksis, hvor behandling forventes opstartet tidligst muligt hos ambulante patienter, der er kandidater til givinostat.

## 2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Patientbevægelserne for SoC er baseret på eksterne observationsdata fra Critical Path Institute Duchenne Regulatory Science Consortium (C-Path D-RSC). For interventionsarmen modelleres sygdomsprogressionen ved at justere SoC-transitionerne med HR'er, der er afledt på baggrund af en uforankret MAIC mellem EPIDYS/OLE og UK RWD.

C-Path D-RSC-databasen er en international database etableret af Critical Path Institute med henblik på at understøtte regulatoriske processer og lægemiddeludvikling inden for DMD. Databasen indeholder individniveau-data fra kliniske forsøg, naturhistoriske studier og øvrige kliniske datakilder, som er udarbejdet efter fælles standarder. Formålet er bl.a. at beskrive sygdomsprogression og understøtte udvikling af kvantitative modeller og kliniske endepunkter. Ansøger anvender data og sygdomsfremskrivningsmodeller som supplement til de kliniske studier for at belyse sygdomsudvikling og fortolke behandlingseffekt for givinostat. 80 % af databasens kohorte modtog behandling med kortikosteroider som standardbehandling.

Fremskrivning af patientbevægelser gennemgås i afsnit 4. Se Figur 1 for overblik over datagrundlaget.



**Figur 1. Datagrundlag i den sundhedsøkonomiske model**

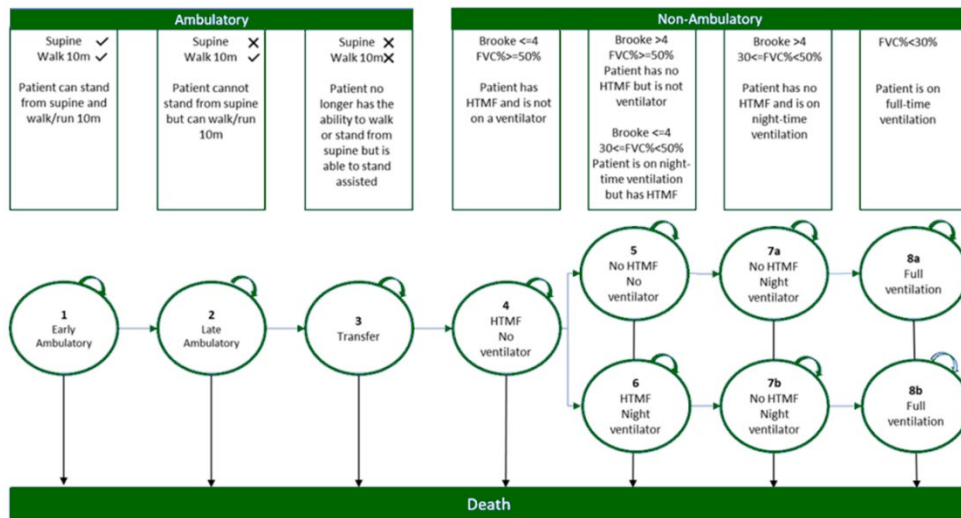
### Medicinerådets vurdering af datagrundlag

Medicinerådet vurderer, at det anvendte data er behæftet med væsentlige strukturelle usikkerheder, se bl.a. afsnit 3.4.1 vedr. MAIC-analysen. Medicinerådet er dog ikke bekendt med andre data, der kan inddrages i vurderingen, hvorfor usikkerhederne i datagrundlaget belyses med relevante scenarier og følsomhedsanalyser.

## 2.4 Modeltype og modelstruktur

Den sundhedsøkonomiske model er en Markov-model, der er specifikt udviklet til at afspejle sygdomsforløbet for personer med DMD. Modellen er udviklet via Project HERCULES (Health Research Collaboration United in Leading Evidence Synthesis), som er et multinationalt samarbejde anført af Duchenne UK, i samarbejde med en række patientforeninger, HTA-organisationer og virksomheder.

Modellen er præsenteret i Figur 2 og indeholder ni overordnede helbredsstadier illustreret ved cirklerne i figuren: Modellen afspejler sygdomsprogression fra de ambulatoriske stadier (stadie 1-4) til de ikke-ambulatoriske stadier (stadie 5-8) og død (stadie 9). Stadie 7 og 8 opdeles i hhv. 7A, 7B, 8A og 8B.



Figur 2. Modelstruktur i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse

Alle patienter indtræder i modellen i stadie 1, tidlig ambulatorisk behandling, hvor patienter over tid kan blive i et stadie, bevæge sig op gennem stadie 1-4 eller dø. Efter stadie 4 følger patienterne ét af to progressionsspor, afhængigt af, hvilken funktion de mister først; hånd-til-mund funktionen (stadie 5) eller evnen til selv at trække vejret om natten (stadie 6). Patienterne kan ikke overgå fra stadie 5 til 6 eller omvendt.

Transitionssandsynligheder mellem stadierne beskrives i 4.2 (Markov-traces), mens gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier og den samlede vurdering af validiteten af patientbevægelserne er beskrevet i afsnit 4.3.

### Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet vurderer, at modelstrukturen er egnet til beskrivelse af behandlings- og sygdomsforløbet.

## 3. Effekt og sikkerhed

### 3.1 Litteratursøgning

Ansøger baserer vurderingen af givinostats effekt på et multicenter, randomiseret, dobbelt-blændet placebo-kontrolleret studie: EPIDYS (fase 3, NCT02851797), deres open-label extension studie: OLE (NCT03373968). For at understøtte modelleringen af langtids-effekter af givinostat anvendes naturhistoriske data fra UK som supplerende grundlag for analyser af sygdomsprogression [14].

Derudover har ansøger udført en systematisk litteratursøgning (SLR), som ikke identificerede yderligere relevante studier end EPIDYS og OLE-studierne. Medicinerådet vurderer, at den udførte SLR er tilfredsstillende.



## 3.2 Kliniske studier

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



**Tabel 4. Overblik over de kliniske studier inkluderet i Medicinrådets vurdering af givinostat**

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
EPIDYS [NCT02851797] Ref: Mercuri et al. [15]	Ambulante drenge med DMD gns. alder 9,78 år (6,3-15,9)  Gruppe A: baseline VLFF 5-30 % Gruppe B: baseline VLFF ≤ 5 % eller > 30 %	Givinostat (som tillæg til GC) (n = 118)  Givinostat administreret som oral suspension, 2 × dagl., vægtbaseret dosis med mulighed for dosisjustering  Gruppe A: n = 81 Gruppe B: n = 37	Placebo + GC (n = 61)  Gruppe A: n = 39 Gruppe B: n = 22	Primært (72 uger): 4SC  Sekundære/ relevante (72 uger): TTRF, 6MWT, NSAA total score og kumulative funktionstab, HHM, VLFF, bivirkninger (AE og TAEs), PODCI	Anvendes primært til estimering af korttids-effekt på funktionelle endepunkter, herunder 4SC, som indgår som grundlag for vurderingen af sygdomsprogression. Placeboarm anvendes ikke direkte til modellering af SoC-transitioner, da der var få observerede sygdomsmilepælshændelser i studiet. Data for bivirkninger anvendes som input i omkostningskomponenten.
OLE (Studie 51) [NCT03373968] Ref: McDonald et al. [16]	Ambulante (n = 195) og ikke-ambulante (n = 12) drenge med DMD, gns. alder 10,5 år (6–14,4 år)  Baseline VLFF ≤ 5 % eller > 30 %  Tidligere behandling:  Fortsat givinostat (n = 119)  Tidligere placebo (forsinket givinostat) (n = 58)	Givinostat (som tillæg til GC)  Oral suspension, 2 × dagl., vægtbaseret dosis med mulighed for dosisjustering	Ingen (open label)	Primært (op til 48 måneder): Sikkerhed og tolerabilitet (AE)  Sekundære (ændring fra baseline; målt hver 4. måned):  Ambulante patienter: 6MWT, NSAA, TTRF, 4SC, 10MWT, HHM  Ikke-ambulante patienter: Barthel Index (PRO), muskelstyrke  Alle patienter: PUL, MFM, respiratorisk funktion (FVC < 1 L, FEV1, PEF)  HRQoL (årligt): PedsQL	Anvendes sammen med EPIDYS til estimering af sygdomsmilepæle, særligt tab af gangfunktion (LoA), som indgår i modellering af sygdomsprogression. Data anvendes som grundlag for indirekte sammenligning og fremskrivning af langtidseffekter.



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	Givinostat-naive (n = 30)			Exploratory/post hoc: sygdomsmilepæle (f.eks. tab af evne til TTRF, 4SC og tab af ambulation (LoA))	
Naturhistoriske studier af DMD i en britisk kohorte (UK-RWD) Ref: Pietrusz et al. [14].	Retrospektivt indsamlede data fra voksne patienter DMD ≥ 16 år (████)	Standardbehandling med GC	Ingen	Monitoreres halvårligt: 4SC, NSAA, TTRF, 6MWT, 10MWT, NIV alder, LoA alder, Tid mellem LoA og NIV, FVC < 1 L.	Anvendes som ekstern komparator for SoC i indirekte sammenligning (MAIC) samt til estimering af relationer mellem sygdomsmilepæle (LoA, NIV og FVC < 1 L) til brug i modellering af sygdomsprogression.

Forkortelser: DMD = Duchenne muskeldystrofi; GC = glukokortikoider; VLFF = vastus lateralis fat fraction; 4SC = 4-stairs climb; TTRF = time to rise from floor; 6MWT = 6-minute walk test; 10MWT = 10-meter walk test; NSAA = North Star Ambulatory Assessment; HHM = håndholdt myometri; PODCI = Pediatric Outcomes Data Collection Instrument; PUL = Performance of Upper Limb; MFM = Motor Function Measure; FVC = forceret vitalkapacitet; FEV1 = forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund; PEF = peak ekspiratorisk flow; PRO = patientrapporterede outcomes; HRQoL = helbredsrelateret livskvalitet; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; LoA = loss of ambulation; NIV = non-invasiv ventilation; RWD = real world data; MAIC = matching-adjusted indirect comparison; AE = adverse events; TEAE = treatment-emergent adverse events.



### 3.2.1 EPIDYS

EPIDYS var et fase 3, multicenter, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrolleret parallelgruppetudie (2017-2022), som undersøgte effekt og sikkerhed af givinostat i kombination med standardbehandling med glukokortikoider sammenlignet med placebo i samme baggrundsbehandling. Studiet inkluderede ambulante drenge med DMD  $\geq$  6 år (6 -16 år), som havde været i stabil behandling med glukokortikoider i mindst 6 måneder.

I alt indgik 179 deltagere fra 11 lande, som blev randomiseret 2:1 til givinostat (n = 118) eller placebo (n = 61). Randomisering blev stratificeret efter type og doseringsregime af glukokortikoider.

Effektdata blev primært rapporteret for deltagere med baseline vastus lateralis fedtfraktion (VLFF) på 5-30 % (gruppe A), som repræsenterer et intermediært sygdomsstadie med bevaret funktionelt muskelvæv og forventet målbar sygdomsprogression. Deltagere med VLFF  $\leq$  5 % eller  $>$  30 % (gruppe B) indgik ikke i de prædefinerede effektanalyser, da de anvendte funktionelle endepunkter blev vurderet uegnede til at måle sygdomsprogression i denne population. Gruppe B indgik derfor ikke til effektevalueringen, men indgik i den samlede sikkerhedsvurdering.

Den randomiserede behandlingsperiode varede 72 uger med opfølgingsbesøg hver 12. uge, hvorefter deltagerne kunne overgå til forlængelsesstudiet (OLE). Studiedesignet for EPIDYS er vist i Figur 3.

Der forekom manglende eller forsinkede vurderinger på 8 (9,9 %) i givinostatarmen og 5 (12,8 %) i placeboarmen fra gruppe A. Seks deltagere missede planlagte vurderinger (2 placebo, 4 givinostat), og otte fik gennemført vurderinger efter uge 72. Derudover mistede 1 deltager i placeboarmen gangfunktion (LoA).

Mangel på data blev håndteret ved foruddefinerede imputationsstrategier, som differentierede mellem sygdomsrelaterede mangler (f.eks. LoA) og mangler af andre årsager, herunder COVID-19-relaterede forhold. I alt indgik 120 patienter (67 %) i gruppe A og 59 (33 %) i gruppe B, og 95 % gennemførte studiet.

De vigtigste inklusionskriterier var:

- Drenge  $\geq$  6 år med genetisk bekræftet DMD
- Kunne gå uafhængigt uden hjælpemidler, samt kliniske fund karakteristiske for DMD (f.eks. proximal muskelsvaghed, Gowers' manøvre, forhøjet serum-kreatinkinase)
- 4SC (4-stair climb, ændring i tiden til at gå 4 trin op)  $\leq$  8 sekunder (variation  $\leq$   $\pm$ 1 sekund)
- TTRF (tid til at rejse sig fra liggende på gulv til at stå oprejst) uden hjælp  $\leq$  10 sekunder
- Manuel muskeltestning (MMT) af quadriceps  $\geq$  -3



De vigtigste eksklusionskriterier var:

- Behandling med idebenone eller et lægemiddel under klinisk afprøvning inden for de sidste 3 måneder før studiestart
- Tidligere behandling med dystrofin-restaurerende behandling (f.eks. ataluren eller exon-skipping-terapi) inden for de sidste 6 måneder.

Der blev gennemført flere protokolændringer efter studiestart hvoraf tre havde væsentlig betydning: (1) tilladelse til brug af deflazacort i USA og Canada, (2) overgang til et revideret doseringsregime (regime 2) efter en blændet sikkerhedsgennemgang i juni 2018 samt justering af ét inklusionskriterium, og (3) implementering af det reviderede doseringsregime for alle deltagere i Frankrig (se Tabel 4).

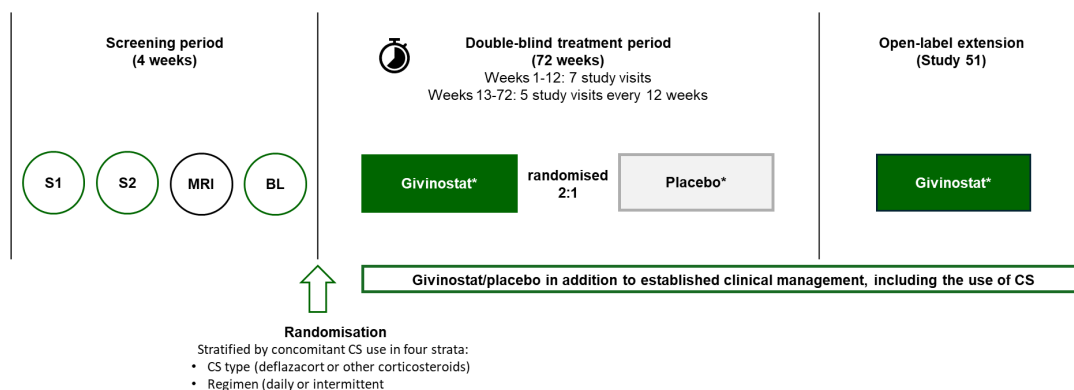
Primært effektmål:

- Ændring i 4SC fra baseline til uge 72.

Sekundære effektmål:

- TTRF, 6MWT (6-minutters gangtest), NSAA (North Star Ambulatory Assessment) (total og funktionstab), HHM (Muskelstyrke ved knækstension og albuefleksion målt ved håndholdt myometri), VLFF, forekomst af bivirkninger (TEAEs og SAEs).

Den statistiske analyseplan blev justeret før afblænding (SAP [17]), herunder justeringer af analysemodellen. Derudover blev der gennemført en interimanalyse i 2020, som medførte reduktion af den planlagte stikprøvestørrelse. Effekterne blev analyseret ved ANCOVA med justering for multipel testning ved anvendelse af Benjamini-Hochberg-proceduren.



**Figur 3. Overblik over studiedesign for EPIDYS**

### 3.2.2 OLE

OLE-studiet er et igangværende, åbent fase II/III-forlængelsesstudie med én behandlingsarm (2017-2029), som evaluerer langsigtet effekt, sikkerhed og tolerabilitet af givinostat i kombination med glukokortikoider hos drenge med DMD  $\geq 6$  år. Studiet inkluderede 206 ambulante og ikke-ambulante drenge med DMD (6-14,4 år), herunder deltagere fra EPIDYS (110 fra givinostatarmen og 54 fra placeboarmen) samt givinostat-naive patienter ( $n = 30$ ).

Patienterne modtog givinostat i kombination med glukokortikoider efter en standardiseret protokol, primært deflazacort (85 %), mens mindre grupper modtog prednison eller



andre steroidregimer. Dosisjustering blev foretaget på baggrund af tidligere behandling, vægtudvikling og sikkerhed. Behandlingsvarigheden varierede fra 12 måneder til over 8 år, med en gennemsnitlig eksponering på 18,4 måneder.

Primært effektmål:

- Type, incidens og grad af behandlingsrelaterede AE og alvorlige TEAEs.

Andre effektmål (og opfølgningstidspunkt):

- Ambulante patienter (hver 4. måned): TTRF, 4SC, 10MWT, NSAA, 6MWT samt muskelstyrke målt ved HHM.
- Alle patienter (hver 4. måned): Performance of the Upper Limb (PUL) og Motor Function Measure (MFM).
- Livskvalitet (årligt): Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL).
- Lungefunktion (ambulante: årligt/ ikke-ambulante: hver 4. måned): FVC, peak expiratory flow (PEF) og forceret ekspiratorisk volumen i 1 sekund (FEV1).
- Ikke-ambulante patienter (hver 4. måned): fysisk funktion og ADL vurderet ved Barthel Index (patient- og pårønderrapporteret) samt muskelstyrke (albuefleksion).
- Aldersrelaterede sygdomsmilepæle (løbende): Alder ved tab af gangfunktion, behov for respiratorisk støtte i dagtimerne, skoliosekirurgi og død.

De vigtigste inklusionskriterier:

- Drengene med DMD i alderen  $\geq 6$  år ved inklusion samt deltagelse i et tidligere givnostat-studie (EPIDYS, NCT01761292) med gennemført *End-of-Study Visit* eller screening i EPIDYS (DSC/14/2357/48, NCT02851797) i overensstemmelse med gældende inklusions- og eksklusionskriterier uden efterfølgende randomisering, idet rekrutteringen var afsluttet.

De vigtigste eksklusionskriterier:

- Anvendelse af anden farmakologisk behandling end glukokortikoider, som potentielt kunne påvirke muskelstyrke eller funktion inden for 3 måneder før inklusion
- Behandling med et andet igangværende forsøgspræparat
- Tilstedeværelse af klinisk betydende komorbiditet, herunder ukontrolleret neurologisk sygdom eller andre alvorlige somatiske lidelser, som kunne påvirke sikkerhed, gennemførlighed eller vurderingen af effekt
- Klinisk relevante laboratorieafvigelse eller kardiovaskulære risikofaktorer (herunder hæmatologiske, metaboliske og nyre-/leverparametre samt QT-forlængelse)
- Hjertesvigt svarende til NYHA-klasse III-IV eller aktiv leversygdom.

Studiedesignet for OLE fremgår i Figur 35 i bilaget.

### 3.2.3 UK Real World Data (UK RWD: DMD North Star Programme)

Til den indirekte sammenligning blev der anvendt naturhistoriske data fra UK North Star-databasen fra tre centre (London, Newcastle og Oxford), svarende til ca. 40 % af den britiske DMD-population (n = 209), med datainklusion fra februar 2020 til juli 2022. Data er indsamlet som led i et uafhængigt ph.d.-projekt [14].



North Star-programmet er et landsdækkende britisk netværk, som siden 2004 har indsamlet longitudinelle, data fra >1.500 drenge og mænd med DMD på tværs af 23 centre.

Populationen omfattede mænd med DMD  $\geq 16$  år, som blev klassificeret efter glukokortikoidbehandling: (a) glukokortikoid-naive ( $\leq 12$ -måneders behandling;  $n = 53$ ), (b) glukokortikoid-seponerede ( $\geq 12$ -måneders behandling, men ophørt før overgang til voksenregi;  $n = 43$ ) og (c) patienter i fortsat glukokortikoidbehandling ind i voksenlivet ( $n = 113$ ).

I den indirekte sammenligning indgik patienter fra gruppe (b) og (c).

Vigtigste inklusionskriterier:

- Mand  $\geq 16$  år
- Tilknytning til et deltagende center i North Star-programmet (aktiv opfølgning eller død under opfølgning)
- Genetisk bekræftet DMD eller påvisning af markant nedsat dystrofin ( $< 5\%$  af normalniveau)
- Kliniske fund forenelige med klassisk DMD ved diagnosetidspunktet.

Vigtigste eksklusionskriterier:

- Diagnose med Becker-muskeldystrofi eller intermediær dystrofinopati ( $\geq 5\%$  dystrofin).

Primære effektmål:

- Alder ved tab af ambulation (LoA)
- Alder ved behov for non-invasiv ventilationsstøtte (NIV)
- Alder ved forceret vitalkapacitet  $< 1$  L (FVC  $< 1$  L).

### 3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
<b>Population</b>	EPIDYS: Ambulante drenge med DMD $\geq 6$ år (6,3–15,9 år) i stabil glukokortikoidbehandling $\geq 6$ måneder  OLE: Drenge med DMD $\geq 6$ år (6,1–14,4 år)  UK RWD: Patienter med DMD $\geq 16$ år (16– <span style="background-color: black; color: black;">██████████</span> )	Den direkte sammenligning (EPIDYS) omfatter primært yngre, ambulante patienter i tidlige sygdomsstadier og dækker ikke fuldt ud den population, som indikationen omfatter.  I den indirekte sammenligning indgår en RWD-population identificeret retrospektivt med forskelle i behandlingshistorik, hvilket	Drenge med DMD i alderen 6 år i stabil glukokortikoid behandling min. 6 måneder (EPIDYS).



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		medfører usikkerhed om sammenlignelighed.	
<b>Intervention</b>	<p>Givinostat, vægtbaseret oral suspension (8,86 mg/ml), 2 × dagligt i kombination med glukokortikoider.</p> <p>Dosering (udvalgte vægtintervaller):</p> <p>15 til &lt;20 kg: 22,2 mg (2,5 ml)</p> <p>≥ 60 kg: 53,2 mg (6,0 ml)</p>	<p>De angivne doser og administrationsformen, der er anvendt i studierne, svarer hvad der forventes anvendt i dansk klinisk praksis.</p>	<p>Den anbefalede dosis for givinostat er inddelt i intervaller per legemsvægt og svarer til de doser der er anvendt i EPIDYS-studiet.</p>
<b>Komparator</b>	<p>EPIDYS: Placebo i tillæg til baggrundsbehandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazacort).</p> <p>Indirekte sammenligning: UK RWD-population behandlet med glukokortikoider, med senere behandlingsstart (~7,2 år vs. ~6,1 år i EPIDYS/OLE), længere og mere variabel behandlingsvarighed samt uden specificering af præparat.</p>	<p>Baggrundsbehandling med glukokortikoider i EPIDYS er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.</p> <p>RWD-populationen adskiller sig ved senere behandlingsstart og længere og forskellig behandlingsvarighed, hvilket medfører usikkerhed om sammenlignelighed.</p>	<p>Prednisolon og deflazacort med dosis svarende til dansk klinisk praksis og studierne.</p>
<b>Effektmål</b>	<p>4SC, NSAA (total score og akkumuleret funktionstab), TTRF-tid, 6MWT, HMM, VLFF, PODCI, PedsQL, alder ved LoA, NIV og FVC &lt; 1 L og forekomst af bivirkninger.</p>	<p>De anvendte effektmål (4SC, TTRF, 6MWT og NSAA) vurderes som klinisk relevante og afspejler sygdomsprogression i det ambulante stadie og kan fungere som surrogatmål for senere sygdomsmilepæle.</p> <p>Centrale sygdomsmilepæle (LoA, NIV og FVC &lt; 1 L) er ligeledes relevante, men forventes ikke tilstrækkeligt belyst i de kliniske studier, hvorfor der foreligger</p>	<p>LoA-alder, NIV-alder, FVC-alder, HRQoL samt forekomst af bivirkninger baseret på data fra EPIDYS.</p>



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	begrænset direkte evidens.	

### 3.3.1 Population

Baselinekarakteristika for populationen i EPIDYS-studiet var overordnet sammenlignelige mellem givinostat- og placeboarmen med hensyn til alder (median 9,8 år (IQR: 8,1-11,0) i givinostatarmen), BMI, tid siden diagnose, mutationstype og typen af glukokortikoid behandling, om end der sås mindre numeriske forskelle i bl.a. deflazacort-brug, mutations-type og kropsvægt (Tabel 6). I EPIDYS-studiet adskiller effektpopulationen (gruppe A) sig fra sikkerhedspopulationen (gruppe A + gruppe B). Effektpopulationen (gruppe A) består kun af de patienter, med baseline VLFF på 5-30 %, som repræsenterer et intermediært sygdomsstadie med bevaret funktionelt muskelvæv og forventet målbar sygdomsprogression. Gruppe B omfattede deltagere med VLFF-værdier uden for dette interval ( $\leq 5\%$  eller  $> 30\%$ ), hvor sygdomsprogression ikke kan måles pålideligt med de anvendte måleinstrumenter.


Tabel 6. Oversigt over baselinekarakteristika for patienter i EPIDYS

Parameter	EPIDYS				[REDACTED]	[REDACTED]
	Hele populationen (Sikkerhed)		Gruppe A (Effekt, ITT)			
	Givinostat (n = 118)	Placebo (n = 61)	Givinostat (n = 81)	Placebo (n = 39)		
Alder (år; median (IQR))	9,8 (8,1-11,0)	9,9 (8,3-11,4)	9,8 (8,0-10,9)	9,6 (8,2-11,4)	[REDACTED]	[REDACTED]
BMI (kg/m <sup>2</sup> ; gennemsnit (SD))	19,7 (4,10)	19,9 (4,40)	19,5 (3,83)	20,1 (4,52)	[REDACTED]	[REDACTED]
Tid siden diagnose, år (IQR)	5,4 (3,3-7,4)	5,3 (3,9-7,1)	5,5 (3,9-7,5)	5,3 (3,7-8,3)	[REDACTED]	[REDACTED]



EPIDYS						
Parameter	Hele populationen		Gruppe A		■	■
	(Sikkerhed)		(Effekt, ITT)			
	Givinostat (n = 118)	Placebo (n = 61)	Givinostat (n = 81)	Placebo (n = 39)	■	■

#### Dystrofinmutation, n (%)

- Deletion	83 (70 %)	40 (66 %)	58 (72 %)	28 (72 %)	■	■
- Duplikation	17 (14 %)	14 (23 %)	13 (16 %)	9 (23 %)	■	■
- Punktmutation	18 (15 %)	7 (11 %)	10 (12 %)	2 (5 %)	■	■

#### Glukokortikoid behandling, n (%)

- Deflazacort, daglig	84 (71 %)	39 (64 %)	60 (74 %)	25 (64 %)	■	■
- Deflazacort, periodisk	7 (6 %)	6 (10 %)	6 (7 %)	4 (10 %)		
- Andet, daglig	15 (13 %)	9 (15 %)	9 (11 %)	6 (15 %)	■	■
- Andet, periodisk	12 (10 %)	7 (11 %)	6 (7 %)	4 (10 %)		

Data er angivet som median (IQR), gennemsnit (SD) eller n (%). Gruppe A omfatter patienter med forventet målbar sygdomsprogression (VLFF 5-30 %). Hele populationen omfatter gruppe A og B (VLFF <5 % eller >30 %).<sup>1</sup>Data angivet som gennemsnit (SD).<sup>2</sup>Ingen oplysninger om doseringsregime.

Populationerne i den indirekte sammenligning mellem givinostat som tillæg til glukokortikoider og glukokortikoider alene, omfatter deltagere fra EPIDYS/OLE og UK RWD (North Star Program). De overordnede baselinekarakteristika er opsummeret i Tabel 7.

I OLE-studiet overgår 164 patienter, der har afsluttet EPIDYS eller et andet givinostatstudie, til åben (open label) behandling med givinostat, mens 30 deltagere er givinostat-naive. Populationerne har generelt sammenlignelige baselinekarakteristika mht. alder, BMI, tid siden diagnose og andel i behandling med deflazacort. Den samlede givinostatpopulation repræsenterer overvejende ambulante ■■■■■ med DMD i alderen ■■■■■, der har initieret behandling med glukokortikoider ved ca. ■■■■■.

Komparatorpopulationen i MAIC- analysen stammer fra retrospektive naturhistoriske data (UK RWD) og omfatter voksne patienter med DMD (■■■■■), matchet på alder ved opstart af glukokortikoidbehandling (ca. 7,2 år). Populationen inkluderer både patienter i kontinuerligt glukokortikoidbehandling og patienter (ca. 28 %) med behandlingsophør efter barndommen, hvilket medfører variabel behandlingsvarighed (4,5-14,1 år).



**Tabel 7. Baselinekarakteristika for patienter i EPIDYS, OLE og UK RWD (North Star Program) inkluderet i den indirekte analyse**

	EPIDYS (n = 118)	OLE (n = 30)	Samlet (n = [redacted])	UK RWD: GC-seponerede <sup>1</sup> (n = 43)	UK RWD: GCs- fortsat <sup>2</sup> (n = 113)	UK RWD samlet (n = 156)
Alder (år; gennemsnit)	9,78 (2,02)	10,5 (2,25)	[redacted]	21,29	21,19	[redacted]
Alder (min.-maks.)	6,3-15,9	6,1-14,4	[redacted]	[redacted]	16,9-29,2	[redacted]
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	19,7 (4,10)	20,2 (4,04)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Alder ved opstart af GC (år; gennemsnit (SD))	6,11 (1,74)	6,03 (2,37)	[redacted]	7,19 (1,73) <sup>1</sup>	7,20 (1,96) <sup>4</sup>	[redacted]
Tid siden opstart af GC (år)	3,62 (2,09)	4,47 (2,65)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Varighed af GC-behandling (år; gennemsnit (SD))	-	-	[redacted]	4,46 (2,62) <sup>3</sup>	14,07 (2,48) <sup>4</sup>	[redacted]
Deflazacort, n (%)	91 (77,1)	27 (90,0)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Andre GC, n (%)	27 (22,9)	3 (10,0)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Etnicitet, n (%)						
- Hvid*	106 (89,8)	22 (73,3)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- Asiatisk*	4 (3,4)	2 (6,7)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- Sort/Afro-amerikansk*	3 (2,5)	1 (3,3)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
- Anden*	5 (4,2)	5 (16,7)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



	EPIDYS (n = 118)	OLE (n = 30)	Samlet (n = [redacted])	UK RWD: GC-seponerede <sup>1</sup> (n = 43)	UK RWD: GCs- fortsat <sup>2</sup> (n = 113)	UK RWD samlet (n = 156)
TTRF (sekunder; gennemsnit (SD))	6,89 (7,43)	5,57 (2,06)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4SC (sekunder; gennemsnit (SD))	3,58 (1,25)	3,58 (1,28)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
10MWT (sekunder; gennemsnit (SD))	5,56 (1,34)	19,0 (74,6)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medmindre andet er angivet, er værdier angivet som gennemsnit (SD), og kategoriske data som n (%). Forkortelser: 4SC: 4-trins trappegang; BMI: body mass index; GC: glukokortikoid; NR: ikke rapporteret; OLE: open-label extension; SD: standardafvigelse. UK RWD omfatter patienter klassificeret som b) GC-seponerede<sup>1</sup> og c) GC-fortsat<sup>2</sup>. <sup>1</sup>n=43; <sup>2</sup>n=113. <sup>3</sup>n=41; <sup>4</sup>n=102 angiver antal patienter med tilgængelige data for de respektive variable. \*Etnicitet er rapporteret af ansøger.

### Medicinerådets vurdering af population

EMA-indikationen for givinostat omfatter ambulante patienter  $\geq 6$  år. De kliniske studier (EPIDYS/OLE) omfatter primært børn med DMD fra 6-årsalderen i tidlige til intermediære sygdomsstadier (gns. alder 9,8 år i EPIDYS og 10,5 år i OLE), som diagnosticeres og påbegynder behandling i barnealderen. Dette er overordnet i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, og EPIDYS forudsatte samtidig stabil behandling med glukokortikoider i overensstemmelse med gældende standardbehandling.

Effektanalyserne i EPIDYS var begrænset til patienter med baseline VLFF på 5-30 %, svarende til et intermediært sygdomsstadie. Der foreligger derfor ingen direkte effektdata for givinostat hos patienter med mere fremskreden sygdom, herunder patienter tæt på eller efter tab af gangfunktion. Evidensgrundlaget omfatter således primært yngre, fortsat ambulante patienter med forventet målbar sygdomsprogression og afspejler ikke fuldt ud den ansøgte population.

Baselinekarakteristika var generelt velbalanceret indenfor de enkelte studier, med få undtagelser. I EPIDYS sås en mindre numerisk ubalance af patienter på daglig deflazacort i givinostatarmen sammenlignet med placebo (74 % vs. 64 %).

Der er imidlertid væsentlige og systematiske forskelle i baselinekarakteristika mellem populationerne i EPIDYS/OLE og UK-RWD. EPIDYS/OLE omfatter primært børn, mens UK RWD er omfatter voksne patienter (gns. alder ca. 21 år), baseret på retrospektivt indsamlede data. Populationen er matchet på alder ved opstart af glukokortikoidbehandling (ca. 7,2 år), hvilket er senere end i EPIDYS (ca 6,1 år). Behandlingsvarigheden er mere variabel i UK RWD, herunder patienter uden kontinuerlig behandling og med perioder uden glukokortikoidbehandling. Disse forskelle kan påvirke sygdomsprogressionen og bidrager til usikkerhed i den indirekte sammenligning, idet observerede effekter helt eller delvist kan afspejle populationsforskelle frem for en reel behandlingseffekt.



### 3.3.2 Intervention

Givinostat blev i studierne administreret som om tillæg til standardbehandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazacort) som en oral suspension to gange dagligt i forbindelse med et måltid. Doseringen i EPIDYS var vægtbaseret, men omfattede et bredere dosisinterval (ca. 13–70 mg x 2 dagligt) end den nuværende SmPC-anbefaling (22,2–53,2 mg x 2 dagligt), med højere maksimale doser i den tidlige del af studiet og lavere minimale doser efter protokolændring. I OLE var doseringen tilsvarende vægtbaseret, men administreret mere fleksibelt med løbende individuelle justeringer.

Ved forekomst af behandlingsrelaterede bivirkninger kunne dosis reduceres i henhold til foruddefinerede eller protokolspecificerede dosisjusteringsprincipper, og ved vedvarende eller alvorlige bivirkninger blev behandlingen midlertidigt afbrudt eller permanent seponeret. Principperne for dosisreduktion i EPIDYS svarer overordnet til SmPC, idet dosis blev reduceret trinvist ved bivirkninger, hvilket ligeledes var tilfældet i OLE, hvor dosisjusteringer blev foretaget mere fleksibelt og individuelt.

#### Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at administrationsformen og det overordnede doseringsprincip i studierne er sammenlignelige med dansk klinisk praksis. De konkrete doseringsniveauer og dosisjusteringsstrategier afviger imidlertid fra den senere standardiserede SmPC-anbefaling, hvilket kan introducere en vis usikkerhed i overførbareheden af effekt- og sikkerhedsresultater til klinisk praksis.

### 3.3.3 Komparator

Ansøger anvender behandling med placebo som komparator med prednisolon og deflazacort som tillægsbehandling (baggrundsbehandling) i de to kliniske studier. Det er uklart hvilken glukokortikoid der er brugt i UK RWD.

I dansk klinisk praksis er den anbefalede standardbehandling glukokortikoider, og både prednisolon og deflazacort anvendes til børn med DMD. Præparaterne anses som overordnet ligestillede med hensyn til effekt, men har forskellige bivirkningsprofiler. Valget mellem prednisolon og deflazacort beror derfor på et klinisk skøn baseret på den enkelte patient. Deflazacort er generelt forbundet med færre adfærdsmæssige bivirkninger og mindre vægtøgning, mens prednisolon i mindre grad påvirker knoglefunktion.

Dosis for glukokortikoider i de kliniske studier er ikke detaljeret angivet, men i den sundhedsøkonomiske model er anvendt startdoser på 0,6 mg/kg/dag for deflazacort, og 0,75 mg/kg/dag for prednisolon. I EPIDYS var behandling med glukokortikoider stabil i mindst 6 måneder før inklusion og uændret under studiet, mens der i OLE blev tilladt justering af behandlingen under opfølgningen.

I EPIDYS modtog 71 % af patienterne i givinostatarmen daglig behandling med deflazacort og 6 % periodisk behandling, sammenlignet med 64 % og 10 % i placeboarmen. Kategorien "andre" glukokortikoider udgjorde henholdsvis 13 % (daglig) og 10 % (periodisk) i givinostatarmen og 15 % og 11 % i placeboarmen.



### Medicinerådets vurdering af komparator

Ansøger anvender placebo som komparator, hvor patienter i begge behandlingsarme samtidig modtager standardbehandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazacort) som baggrundsbehandling i de to kliniske studier. Det er imidlertid uklart, hvilken glukokortikoid der anvendes i UK RWD. Da tidsrummet for dataindsamling i UK RWD overordnet svarer til de kliniske studier, kan det dog i et vist omfang antages, at standardbehandling med glukokortikoider (SoC) i naturhistorisk-kohorten er sammenlignelig med den anvendte i studierne.

Medicinerådet vurderer, at anvendelsen af placebo med baggrundsbehandling med både prednisolon og deflazacort som komparatorer er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, idet begge præparater betragtes som overordnet sidestillede hvad angår effekt ved behandling af DMD. Valget mellem præparaterne beror på et klinisk skøn baseret på patientens respons og bivirkningsprofil. Der foreligger dog usikkerhed i analyserne, idet dosis og præparatvalg i UK RWD ikke er entydigt dokumenteret.

I EPIDYS-studiet modtog patienterne systemisk glukokortikoidbehandling i en stabil, individuel dosis, som havde været uændret i mindst 6 måneder forud for inklusion og blev videreført uændret under studieforløbet. I dansk klinisk praksis kan det være nødvendigt at justere glukokortikoid-dosis individuelt afhængigt af tolerabilitet og bivirkninger, men hos patienter i en alder svarende til studiepopulationen foretages dosisjustering ikke ofte.

Alternative doseringsregimer, samt skift mellem præparater baseret på bivirkningsprofil og patientens sygdomsudvikling er også praksis. I visse tilfælde kompromitteres effekten på muskelstyrke for at reducere bivirkninger. I OLE-studiet blev der tilladt justering af glukokortikoid-regimet under opfølgningen, hvilket i højere grad afspejler klinisk praksis, men samtidig bidrager til øget usikkerhed ved fortolkning af langtidsdata.

### 3.3.4 Effektmål

Tabel 8 giver en oversigt over de effektmål, som ansøger har indsendt data for fra studierne EPIDYS og OLE, samt de anvendte målemetoder. Effektmålene dækker stadie tilpassede, gentagne målinger, herunder funktionelle tests (tidsmålte funktionstests og NSAA), muskel MRI, monitorering af kliniske milepæle samt mål for livskvalitet og vitale funktioner.

**Tabel 8. Oversigt over effektmål fra studierne EPIDYS, OLE og UK RWD**

Effektmål	Studie	Målemetode/Skala	Beskrivelse
4SC (4-Stair Climb)	EPIDYS	Sekunder til at gå op ad 4 trappetrin.	Funktionelt mål for styrke og mobilitet.
	OLE		
	UK RWD		
NSAA (North Star Ambulatory Assessment)	EPIDYS OLE	17-punkts skala (0-34 point). Total score eller kumulativ tabsfunktion	Valideret skala til vurdering af motorisk funktion hos drenge



Effekt mål	Studie	Målemetode/Skala	Beskrivelse
	UK RWD		med DMD. MKRF: 2,32 point [18,19].
TTRF (Time To Rise from Floor)	EPIDYS OLE UK RWD	Sekunder at rejse sig fra rygliggende stilling på gulvet til opretstående stilling uden hjælp.	TTRF er ækvivalent til TTSTAND. Tidlig prognostisk faktor for sygdomsprogression og tab af gangfunktion. MKRF (ændring i testhastighed): -0,023 rejsninger/sekund [20]*.
6MWT (6 Minute Walk Test)	EPIDYS OLE UK RWD	Antal meter gået på 6 minutter	Funktionelt mål for gangdistance. MKRF: 20-30 meter over 12 måneder [18].
HHM (HåndHoldt Myometri: Styrke ved knæekstension og albuefleksjon)	EPIDYS OLE	Måles på knæ og albue. Maksimal isometrisk muskelkraft målt som kraft normaliseret til kropsvægt (N/kg).	Anvendes som mål for perifer muskelstyrke i underekstremitet og overekstremitet.
VLFF (Vastus Lateralis Fedtfraktion)	EPIDYS OLE	Procentvis fedtfraktion i den store lårmuskel vastus lateralis.  Måles med non-invasive imaging (MR spectroscopi).	Objektivt mål for muskeldegeneration; højere VLFF er forbundet med sygdomsprogression og øget risiko for LoA. Evidensen er begrænset ( $\Delta$ VLFF $\geq$ 10 %-point er associeret med ca. 4-doblet risiko for LoA ved samme alder [21]).
Alder ved LoA (Loss of Ambulation)	EPIDYS OLE UK RWD	Manglende evne til at gennemføre 6MWT og 10MWT <30 sek. (eller blot ikke i stand til at gennemføre 10MWT uanset tid, UK RWD).  Angives i alder (år) ved første rapporterede event	Tab af gangfunktion.  Baseret på retrospektiv opfølgning ved bestemte tidsintervaller.
Alder ved NIV (non-invasiv ventilationsstøtte)	OLE UK RWD	NIV defineres som alder ved behov for respiratorisk støtte uden intubation. Angives i alder (år) ved første rapporterede event	Klinisk relevant respiratorisk funktion, der afspejler fremskreden lungefunktionsnedsættelse.
Alder ved FVC < 1 L, (forcerede vitalkapacitet er under 1 liter)	EPIDYS OLE	Når den maksimale ekspirerede luftvolumen er < 1 L.	Klinisk relevant respiratorisk tærskel, der afspejler fremskreden lungefunktionsnedsættelse



Effekt mål	Studie	Målemetode/Skala	Beskrivelse
	UK RWD	Angives i alder (år) ved første rapporterede event	og øget risiko for behov for respiratorisk støtte.
PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)	OLE	Samlet score (0-100) baseret på patient- eller forælder-rapporteret spørgeskema indenfor 4 hovedområder.	Generelt mål for helbredsrelateret livskvalitet med fokus på fysisk, emotionel, social og skolefunktion. Højere score indikerer bedre livskvalitet.
PODCI (Pediatric Outcome Data Collection Instrument)	EPIDYS	Spørgeskema med 5 delskalaer og en global funktionsscore (0-100), hvor højere score angiver bedre funktion.	Mål for funktionsevne og livskvalitet hos børn, med fokus på mobilitet, fysisk funktion, smerte og trivsel.

Alle motoriske effekt mål er målt ved baseline og relevante opfølgningstidspunkter, for EPIDYS er det hver 12. uge, mens det er hver 4 måned i OLE. Undtagelsen er VLFF, der kun evalueres ved baseline og efter 48 og 72 uger i EPIDYS. \*MKRF er baseret på ændring i testhastighed over 12 måneder og svarer til den mindste ændring, der er forbundet med et klinisk relevant funktionstab (ét niveau på Vignos-skalaen).

### Medicinerådets vurdering af effekt mål

Valget af effekt mål vurderes samlet set at være acceptabelt og i overensstemmelse med EMA's gældende retningslinjer og anbefalinger for behandling af DMD [22]. Medicinerådet vurderer 4SC, TTRF, 6MWT og NSAA, som både anvendes i EPIDYS/OLE samt i UK RWD (HHM og VLFF dog kun målt i EPIDYS/OLE) som klinisk meningsfulde og internationalt anerkendte motoriske og funktionelle endepunkter. Disse effekt mål vurderes at afspejle sygdomsprogression og funktionsevne i det ambulante stadie og kan bidrage som surrogatmål til vurdering af behandlingseffekt for senere sygdomsmilepæle [21–24]. Klinisk centrale sygdomsmilepæle som LoA, behov for NIV og FVC < 1 L vurderes som relevante endepunkter for sygdomsprogression, men kan ikke forventes tilstrækkeligt belyst inden for opfølgningsperioden i kliniske studier, og der foreligger derfor begrænset direkte evidens for disse endepunkter.

## 3.4 Sammenligning af effekt

### 3.4.1 Analysemetode

#### Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har valgt at dokumentere den kliniske effekt af givinostat gennem både direkte og indirekte evidens. Den direkte evidens er baseret på resultater fra EPIDYS-studiet, et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase-3-studie, hvor givinostat blev sammenlignet med placebo som tillæg til stabil systemisk glukokortikoidbehandling hos ambulante drenge med DMD over en behandlingsperiode på 72 uger.

For at belyse effekt af givinostat på klinisk relevante sygdomsmilepæle, herunder alder ved tab af gangfunktion (LoA), behov for non-invasiv ventilation (NIV) og tidspunkt for FVC < 1 liter, har ansøger gennemført en indirekte sammenligning. De estimerede



effekter beror på estimerede tid til hændelse analyser som efterfølgende fremskrives ud over den observerede opfølgingsperiode for at kunne belyse potentielle langtidseffekter.

Den indirekte evidens er baseret på en uforankret MAIC, hvor individuelle patientdata fra EPIDYS-studiet og det efterfølgende open-label, single-arm extensionsstudie (OLE) samlet udgør givinostat-population, som er sammenlignet med aggregerede UK RWD, der repræsenterer standardbehandling med glukokortikoider i dansk klinisk praksis.

I MAIC-analysen er der justeret for forskelle mellem populationerne ved matching på alder ved start af glukokortikoidbehandling. Vægtningen medførte en reduktion i den effektive stikprøvestørrelse for givinostat-populationen fra [redacted] til [redacted] patienter, hvilket indikerer et rimeligt overlap mellem populationerne for den anvendte match-variabel.

Da de nævnte sygdomsmilepæle ikke kunne observeres direkte inden for EPIDYS-studiets opfølgingsperiode, er alder ved LoA estimeret på baggrund af observerede data fra OLE, mens alder ved behov for NIV og tidspunkt for FVC under 1 liter er afledt ved anvendelse af RWD baserede relationer til LoA-data. Dette skyldes, at der kun foreligger få eller ingen observerede hændelser for disse endepunkter i hverken EPIDYS eller OLE. En oversigt over datagrundlag, estimeringsmetode og anvendte accelerationsfaktorer fremgår af Tabel 9.

De beskrevne accelerationsfaktorer og den efterfølgende fremskrivning af alder for behov for NIV og tidspunkt for FVC < 1 liter anvendes til at estimere den relative langsigtede effekt af givinostat sammenlignet med standardbehandling.

**Tabel 9. Observerede og afledte estimater for kliniske sygdomsmilepæle**

Endepunkt	Datagrundlag i OLE	Metode til estimering	Anvendt faktor
Alder ved LoA	Observerede events ([redacted] patienter)	Direkte estimeret	-
Alder ved NIV	Få events (2 events)	Afledt fra LoA via RWD-relation	[redacted]
Alder ved FVC < 1 L	Ingen events	Afledt fra LoA via RWD-relation	[redacted]

Accelerationsfaktorer er beregnet som forhold mellem median alder ved sygdomsmilepæle i UK RWD (NIV: 18,46/[redacted]; FVC < 1 L: 23,86/[redacted]).

#### Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den uforankrede MAIC-analyse er forbundet med væsentlig metodisk usikkerhed, idet fravær af en fælles sammenligningsgruppe indebærer, at sammenligningen i høj grad beror på antagelser om deres sammenlignelighed. Populationer, adskiller sig væsentligt, da studiepopulationen (EPIDYS/OLE) er yngre (ca. 10 år) end RWD-populationen (ca. 21 år) og dermed i forskellige stadier af sygdomsprogression.

MAIC-analysen justerer alene for alder ved start af glukokortikoidbehandling, hvilket er utilstrækkeligt til at adressere forskelle i alder, sygdomsstadie, sygdomsvarighed og base-linefunktion mellem populationerne. Dette indebærer en betydelig risiko for residual



konfounding og kan medføre, at de estimerede effekter helt eller delvist afspejler forskelle mellem populationerne frem for en reel behandlingseffekt, herunder forskelle i gangfunktion, sygdomsprogression, samt behandling med glukokortikoider og klinisk opfølgning.

Den reducerede effektive stikprøvestørrelse efter vægtning (fra ■ til ■ patienter, svarende til en reduktion på ca. en tredjedel) bidrager yderligere til usikkerheden i estimererne. Hertil kommer, at de centrale sygdomsmilepæle ikke er direkte observerede, men i væsentligt omfang baseret på modellerede sammenhænge og fremskrivninger, hvilket øger usikkerheden omkring både størrelsen og robustheden af de estimerede effekter.

Medicinerådet bemærker at sygdomsmilepæle i senere stadier af DMD, herunder tab af gangfunktion og behov for respiratorisk støtte, typisk først indtræder efter mange års sygdomsprogression. Det er derfor ikke forventeligt, at disse endepunkter kan belyses direkte inden for opfølgningsperioden i kliniske studier.

Samlet vurderer Medicinerådet, at analysemetoden indebærer en betydelig risiko for bias og usikkerhed, herunder som følge af forskelle mellem populationerne, begrænset justering og anvendelse af modellerede data.

### 3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 10 indeholder en oversigt over effektestimater for vurderingen af givinostat som tillægsbehandling ved direkte sammenligning (givinostat + glukokortikoider vs. placebo + glukokortikoider), mens Tabel 11 angiver effektestimaterne mellem givinostat som tillægsbehandling mod standardbehandlingen alene.

**Tabel 10. Effektestimater for ændringen fra baseline til uge 72 i EPIDYS-studiet (Gruppe A, ITT)**

Effekt mål	Givinostat + GC	Placebo + GC	Effekt
4SC (primært; GLS, log-transformeret)	1,27 (1,17; 1,37), n = 81	1,48 (1,32; 1,66), n = 39	Ratio: 0,86 (0,75; 0,99); p = 0,035
4SC (sekunder; LSM)	1,25 (0,31; 2,18), n=81	3,03 (1,67; 4,39), n=39	-1,78 (-3,46; -0,11); p=0,037
NSAA total (score; LSM)	-2,66 (-3,56; -1,76), n=81	-4,58 (-5,89; -3,26), n=39	1,91 (0,30; 3,53)
NSAA funktionstab (rate ratio)	3,42 (2,69; 4,33), n=81	5,56 (4,00; 7,72), n=39	RR: 0,61 (0,41; 0,93)
TTRF (sekunder; LSM)	9,33 (5,82; 12,84), n=81	12,61 (7,49; 17,72), n=39	-3,28 (-9,57; 3,02)
6MWT (meter; LSM)	-38,4 (-50,7; -26,2), n=81	-48,4 (-66,3; -30,5), n=39	10,0 (-12,1; 32,0)
Knæekstension (HHM; N/kg; LSM)	-0,32 (-0,44; -0,20), n=81	-0,50 (-0,68; -0,33), n=39	0,19 (-0,03; 0,40)



Effektmål	Givinostat + GC	Placebo + GC	Effekt
Albueflektion (HHM; N/kg; LSM)	-0,10 (-0,17; -0,03), n=81	-0,19 (-0,29; -0,09), n=39	0,09 (-0,04; 0,21)
VLFF (MRS; %; LSM)	7,63 (6,10; 9,17), n=77	10,56 (8,33; 12,78), n=37	-2,92 (-5,64; -0,20)

Alle patienter modtog samtidig baggrundsbehandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazacort). Værdier angivet som ændring fra baseline til uge 72 med 95 % konfidensinterval i parentes, medmindre andet er angivet. GC: glukokortikoid; GLS: generalized least squares; LSM: least squares mean; NSAA: North Star Ambulatory Assessment; TTRF: time-to-rise from floor; 6MWT: 6-minute walk test; VLFF: vastus lateralis fat fraction; MRS: magnetic resonance spectroscopy.

**Tabel 11. Indirekte sammenligning (uforankret MAIC) af sygdomsmilepæle (EPIDYS/OLE vs. UK RWD)**

Effektmål	Givinostat + GC (ujusteret) (n = [redacted])	Givinostat + GC (vægtet) (ESS = [redacted])	Standardbehandling (GC; UK RWD) (n = [redacted])	Resultat (HR, 95 % CI)	Datagrundlag / metode
Alder ved LoA (år)	17,97 [redacted]	[redacted]	12,28 [redacted]	[redacted]	Observerede data (EPIDYS/OLE); MAIC
Alder ved NIV (år)	27,0 [redacted]	[redacted]	18,46 [redacted]	[redacted]	Afledt via accelerationsfaktorer baseret på LoA (UK RWD)
Alder ved FVC <1 L (år)	34,90 [redacted]	[redacted]	23,86 [redacted]	[redacted]	Afledt via accelerationsfaktorer baseret på LoA (UK RWD)

Resultater for alder ved tab af gangfunktion (LoA) er baseret på en indirekte, uforankret MAIC-analyse og er estimeret ved tid-til-hændelse-analyser. Estimerne anvendes som grundlag for efterfølgende modellering og fremskrivning. Estimer for alder ved behov for non-invasiv ventilation (NIV) og FVC < 1 L er ikke direkte observeret for givinostat, men afledt fra LoA ved anvendelse af accelerationsfaktorer baseret på relationer i UK RWD. Medmindre andet er angivet, er værdier angivet som median (95 % konfidensinterval). *n* angiver antal hændelser (events). ESS angiver den effektive stikprøvestørrelse efter vægtning. Hazard ratio (HR) er angivet for givinostat som tillæg til glukokortikoider sammenlignet med standardbehandling (glukokortikoider alene), hvor HR < 1 indikerer lavere risiko for hændelsen. GC: glukokortikoider; FVC < 1 L: forceret vitalkapacitet under 1 liter; NE: ikke estimerbar.

### 3.4.3 Primært effektmål - 4-trins trapegang (4SC)

Det primære effektmål i EPIDYS-studiet var ændring i 4SC, fra baseline til uge 72, målt som tid i sekunder. Hos patienter med DMD ses en progressiv forværring over tid, hvilket afspejles i øget gennemførelsestid. 4SC afspejler gangfunktion, og er et tidligt funktionelt mål for sygdomsprogression. Ændringer i 4SC vurderes at være relateret til sygdomsprogression og efterfølgende tab af gangfunktion (LoA) [21,23,24]).

EPIDYS-studiet undersøgte, om 72-ugers behandling med givinostat kunne reducere denne progressive forværring sammenlignet med placebo. Det primære endepunkt blev

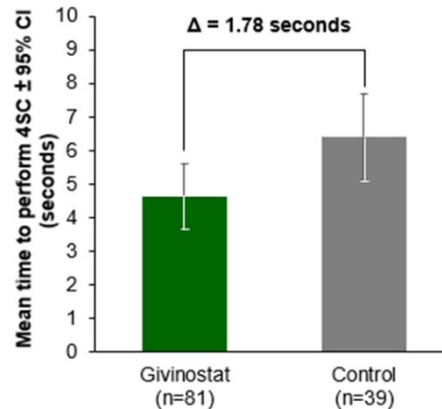


evalueret i gruppe A, som omfattede de patienter der havde fedtinfiltration i lårbensmusklen vastus lateralis (VLFF) på mellem 5 og 30 %. Patienter med lavere, eller højere fedtfraktion (gruppe B) indgik ikke i analysen af det primære endepunkt, men rapporteres separat sidst i afsnittet.

Effekten blev vurderet ved ændring i 4SC fra baseline til uge 72 mellem behandlingsarmene, analyseret ved ANCOVA på både rå og log-transformerede data estimeret ved Generalized Least Squares (GLS) og rapporteret som geometriske Least Squares Means (LSM). Ved baseline var den gennemsnitlige 4SC-tid 3,39 sekunder i givinostatarmen og 3,48 sekunder i placeboarmen.

Den estimerede ændring var 1,27 (95 % CI: 1,17;1,37) i givinostatarmen og 1,48 (95 % CI: 1,32;1,66) i placeboarmen, svarende til en GLS-ratio på 0,86 (95 % CI: 0,75; 0,99) og en statistisk signifikant ca. 14 % mindre forværring ved behandling med givinostat (Tabel 10).

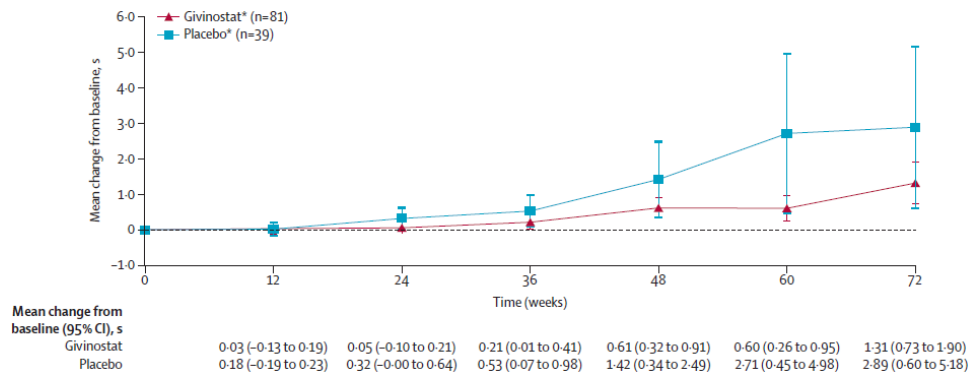
Supplerende analyser baseret på ikke-log-transformerede data viste en gennemsnitlig 4SC-tid på ca. 4,6 sekunder for givinostatarmen og ca. 6,5 sekunder for placebo (Figur 4), svarende til en stigning på 1,25 sekunder (95 % CI: 0,31;2,18) i givinostatarmen og 3,03 sekunder (95 % CI: 1,67;4,39) i placeboarmen (Figur 5), hvilket giver en LS-middelforskel på -1,78 sekunder (95 % CI: -3,46; -0,11). Dette svarer til en numerisk reduktion i sekunder på cirka 40 % mindre forværring af 4SC i givinostatarmen (Figur 4).



**Figur 4. Ændring fra baseline i 4SC-tid over 72-ugers i EPIDYS-studiet (ikke-log-transformerede data). Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI. Baseline: 3,39 sekunder (givinostat) og 3,48 sekunder (placebo).**

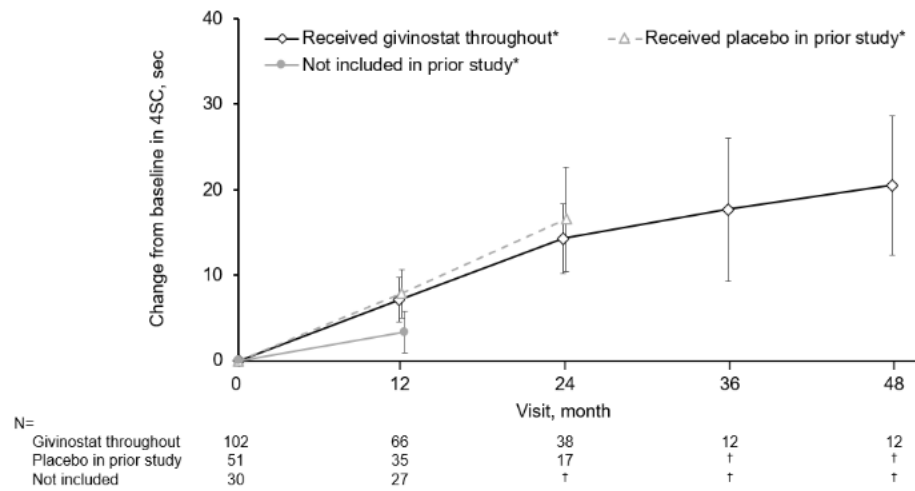
Når 4SC opgøres som hastighed, svarer forskellen til 0,243 trin pr. sekund i givinostatarmen og 0,209 trin pr. sekund i placeboarmen, svarende til en LS-middelforskel på 0,034 trin pr. sekund (95 % CI: 0,004;0,065) (Figur 5).

En lavere andel af patienter i givinostatarmen overskred tærsklen på > 6,2 sekunder (12,3 % vs. 26,5 %), hvilket indikerer langsommere funktionel progression og er tidligere associeret med øget risiko for yderligere funktionstab [25].



**Figur 5. Ændring fra baseline i 4SC (sekunder) i EPIDYS. Den blå kurve viser data for placeboarmen (placebo + glukokortikoider). Den røde kurve viser data for givinostatarmen (givinostat + glukokortikoider). De gennemsnitlige baseline-værdier var 3,39 sekunder for givinostatarmen og 3,48 sekunder for placeboarmen. Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI.**

Langtidseffekten af givinostat på 4 SC følges i OLE studiet, som viser fortsat forværring af 4SC over tid op til 48 måneder (Figur 6).



**Figur 6. Langtidsudvikling i 4SC i open-label extension-studiet (OLE). Ændring fra baseline i tid (sekunder) er vist for tre grupper: (a) patienter, der fortsatte givinostat fra EPIDYS eller andet studie, (b) patienter, der skiftede fra placebo til givinostat, og (c) givinostat-naive patienter.**



### Medicinerådets vurdering af 4SC

Med forbehold for de metodiske usikkerheder peger data fra EPIDYS på en statistisk signifikant effekt af givinostat på det primære endepunkt 4SC. Efter 72-ugers behandling var GLS-ratio 0,86 (95 % CI: 0,75;0,99), svarende til ca. 14 % mindre forværring sammenlignet med placebo. I ikke-log-transformerede data svarede dette til en 1,78 sekunder.



Medicinrådet bemærker, at EPIDYS oprindeligt var dimensioneret med høj statistisk styrke (90%) til at teste en ensidig hypotese med henblik på at påvise en absolut forskel på >2 sekunder mellem intervention og placebo i rå værdier. Den endelige analyse blev dog gennemført som en tosidet analyse baseret på log-transformerede 4SC data [17]. Ifølge protokollen blev den forudsatte middelforskel i styrkeberegningen reduceret fra 3 til 2 sekunder efter en interimanalyse af 50 deltagere, på baggrund af en lavere observeret standardafvigelse. Log-transformationen blev ikke samtidig adresseret i forbindelse med justeringen af stikprøvestørrelsen, som fortsat tog udgangspunkt i variationen i 4SC i råværdier ved interimanalysen. Medicinrådet vurderer, at denne diskrepans mellem den oprindeligt planlagte styrkeberegning og den endelige analysemetode introducerer yderligere usikkerhed ved fortolkning af effektestimateret.

Den primære analyse for 4SC anvendte single imputation inden for behandlingsarmene til håndtering af manglende data (manglende eller forsinket gennemførelse af 4SC ved uge 72), hvilket generelt ikke er anbefalet, da en sådan fremgangsmåde undervurderer usikkerheden på de imputerede værdier. Sensitivitetsanalyser med alternative antagelser om manglende data førte til tab af statistisk signifikans, mens punktestimaterne forblev af samme størrelsesorden, hvilket svækker robustheden af resultaterne. Dette indgik som et centralt element i grundlaget for en mindretalsudtalelse i forbindelse med EMAs godkendelse [26].

I EPIDYS-studiet overskred en lavere andel af patienterne i givinostatarmen det funktionelle tærskelniveau på > 6,2 sekunder (12,3 % vs. 26,5 %), hvilket indikerer en langsommere funktionel forværring ved behandling med givinostat. I naturhistoriske studier er stigende 4SC-tid over tid associeret med øget risiko for tab af gangfunktion [25]. Absolutte 4SC-tider omkring 6 sekunder er i denne sammenhæng beskrevet som udtryk for mere fremskreden funktionel svækkelse, men repræsenterer ikke i sig selv en mindste klinisk relevant ændring (MKRF).

Supplerende analyser baseret på ikke-log-transformerede data, hvor 4SC blev opgjort som hastighed, viste en forskel mellem behandlingsarmene på 0,034 trin pr. sekund. Denne forskel ligger i samme størrelsesorden som MKRF rapporteret i litteraturen (0,035 trin pr. sekund) baseret på anker-baserede analyser [20]. Tilsvarende viste de tidsbaserede ikke-log-transformerede analyser en LS-middelforskel på -1,78 sekunder, hvilket ligger inden for intervallet for klinisk relevante ændringer i 4SC-tid på omkring 1-1,5 sekunder rapporteret i nyere studier [27].

Når 4SC opgøres som hastighed, svarer forskellen til 0,034 trin/s, hvilket er på niveau med rapporterede MKRF-estimater. Tilsvarende ligger den observerede forskel i sekunder inden for intervallet for klinisk relevante ændringer rapporteret i litteraturen [20,27].

[REDACTED]

[REDACTED] Dette medfører usikkerhed om overførbareheden af den observerede effekt i gruppe A til patienter svarende til gruppe B i dansk klinisk praksis.



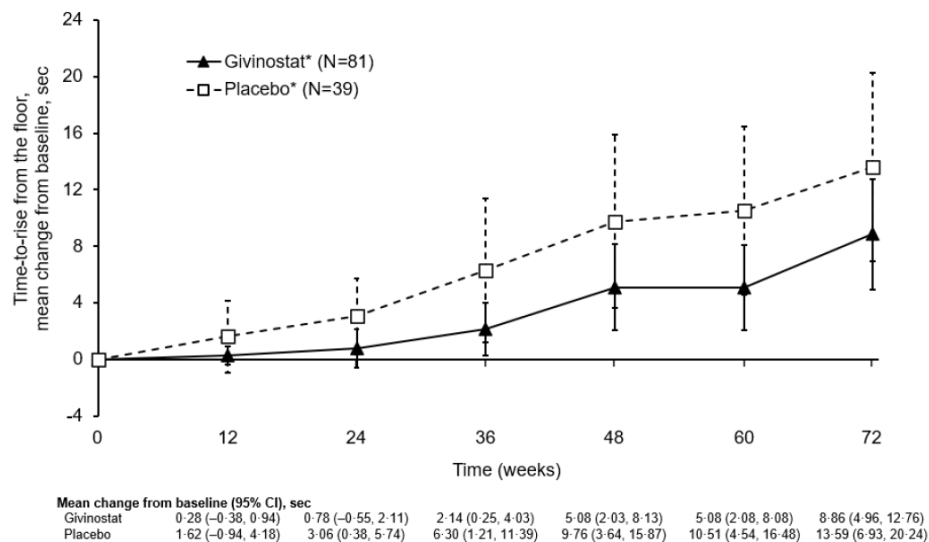
Samlet peger resultaterne på en langsommere funktionel progression ved behandling med givinostat, men effektstørrelserne ligger tæt på tærsklerne for klinisk relevans. Vurderingen er forbundet med betydelig usikkerhed som følge af individuel variation i sygdomsprogression, afhængighed af opgørelsesmetode og opfølgningstid samt manglende robusthed over for alternative antagelser om manglende data. Medicinrådet kan ikke vurdere effekten ud over uge 72 relativt til placebo, da OLE-studiet mangler en kontrolgruppe. Samlet vurderes evidensen derfor som usikker.

### 3.4.4 Sekundære effektmål

#### TTRF (tid til at rejse sig fra gulvet)

Time To Rise from Floor (TTRF) måler den tid (i sekunder), det tager for patienten at rejse sig fra liggende stilling på gulvet til stående uden hjælp, og der forventes en gradvis forlængelse af tiden i takt med tiltagende forværring af motorisk funktion. I EPIDYS-studiet var der ingen statistisk signifikant forskel i TTRF mellem givinostat og placebo. Forværringen i TTRF over 72-ugers behandling var numerisk mindre i givinostatarmen end i placeboarmen, svarende til en LSM-forskel på -3,28 sekunder (95 % CI: -9,57; 3,02). Middelværdierne var ved baseline 5,57 sekunder i givinostatarmen og 5,59 sekunder i placeboarmen. Efter 72-ugers behandling var de estimerede middelværdier 9,33 sekunder i givinostatarmen og 12,61 sekunder i placeboarmen (Tabel 10).

Når analysen blev udført som hastighed (1/TTRF), var LSM-forskellen mellem givinostat og placebo efter 18 måneder  $0,03 \text{ s}^{-1}$  (95 % CI: 0,007; 0,055).



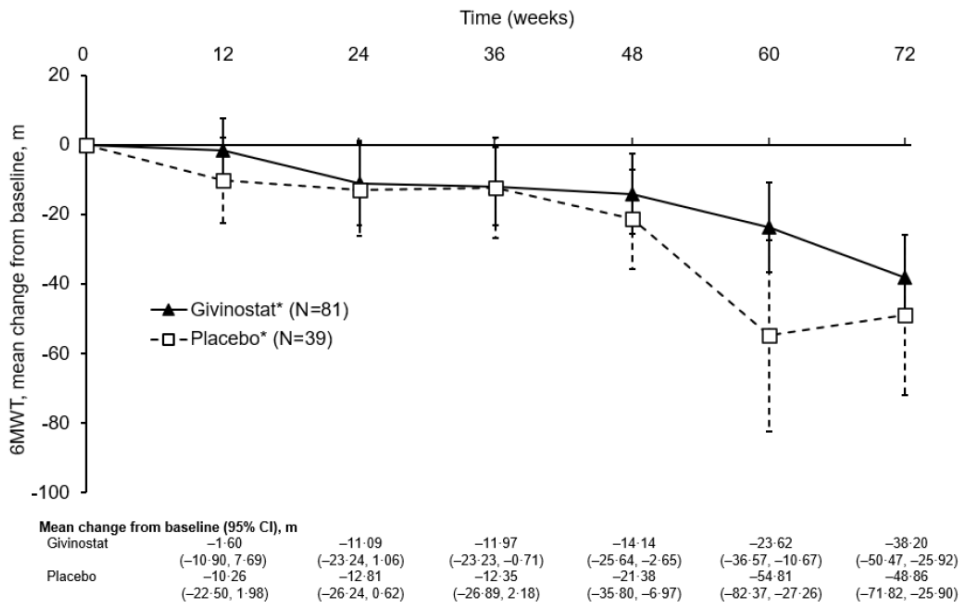
**Figur 7. Ændring fra baseline i TTRF-tid (sekunder) i EPIDYS. De gennemsnitlige baseline-værdier var 5,57 og 5,59 sekunder for henholdsvis givinostatarmen og placeboarmen. Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI.**

#### 6MWT (6-minutters gangtest)

6-minutters gangtest (6MWT) måler den distance (i meter), som deltagerne kan gå på seks minutter, og der forventes en gradvis reduktion i gangdistancen i takt med tiltagende forværring af motorisk funktion. I EPIDYS-studiet blev der ikke observeret en



statistisk signifikant forskel i 6MWT mellem behandling med givinostat og placebo. Dvs. gangdistancen faldt over 72-ugers behandling i begge grupper, numerisk mindre i givino- statarmen sammenlignet med placeboarmen (Se Figur 8). Den estimerede ændring fra baseline var -38,4 meter i givino- statarmen og -48,4 meter i, svarende til en LSM-forskel på 10,0 meter (95 % CI: -12,1; 32,0) til fordel for givinostat (Tabel 10). Ved baseline var den gennemsnitlige længde deltagerne kunne gå 403,3 meter og 399,6 meter for hen- holdsvis givinostat og placeboarmen.

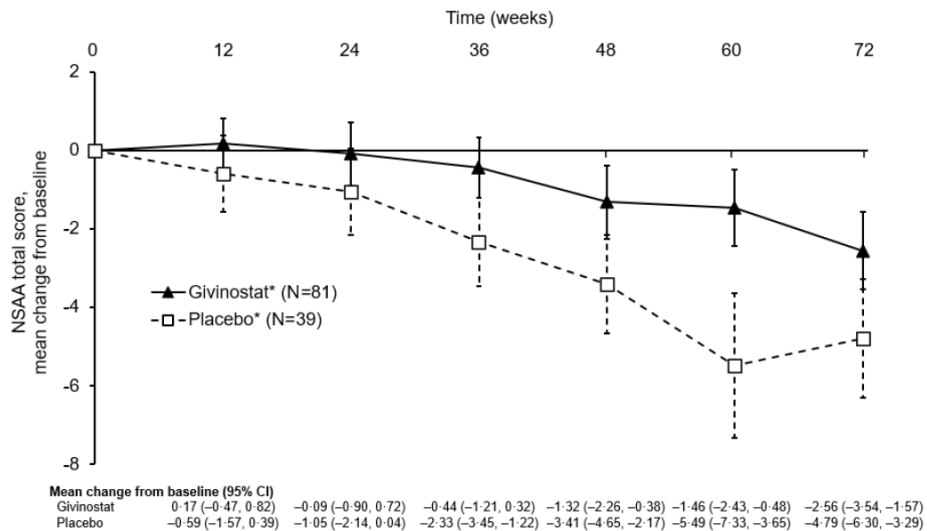


**Figur 8. Ændring fra baseline i 6-minutters gangtest (6MWT) over 72 uger ved behandling med givinostat eller placebo i tillæg med glukokortikoider (gruppe A, ITT). Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI ved måletidspunkter hver 12. uge. Baseline: 403,3 meter (givinostat) og 399,6 meter (placebo).**

#### NSAA total score (North Star Ambulatory Assessment)

North Star Ambulatory Assessment (NSAA) er et sammensat funktionelt mål, der vurderer ambulant motorisk funktion hos patienter, og der forventes et gradvist fald i totalscoren i takt med sygdomsprogression. I EPIDYS-studiet var den estimerede ændring i NSAA-totalscore fra baseline efter 72-ugers behandling -2,66 point i givino- statarmen og -4,58 point i placeboarmen (Tabel 10). Dette svarer til et mindre fald i NSAA-totalscoren, og dermed et mindre funktionstab, ved behandling med givinostat, med en LSM-forskel mellem behandlingsarmene på 1,91 point (95 % CI: 0,30; 3,53) til fordel for givinostat, hvilket var statistisk signifikant. Efter justering for multiple testing var denne forskel dog ikke længere statistisk signifikant.

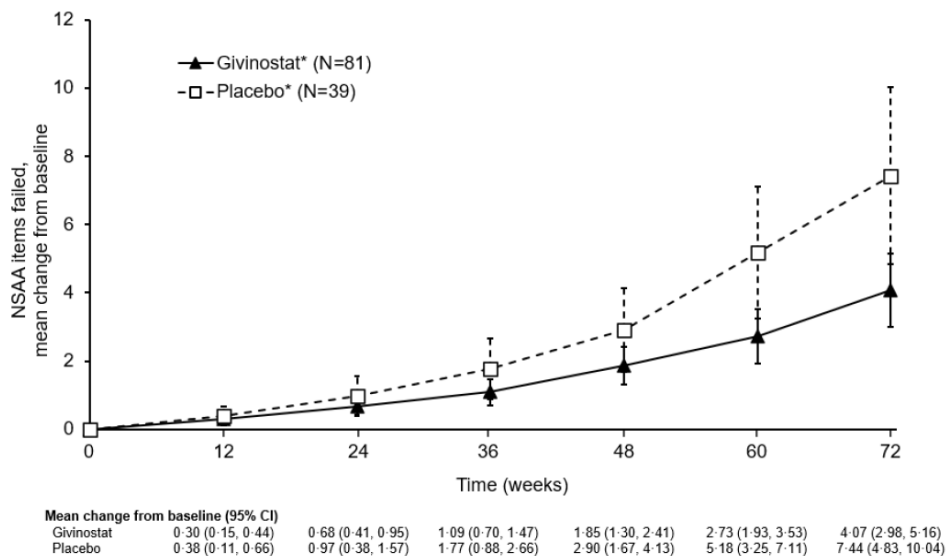




**Figur 9. Ændring fra baseline i NSAA totalscore over 72 uger ved behandling med givinostat eller placebo som tillæg til glukokortikoider (Target-ITT). Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI. Baseline: 24,44 (givinostat) og 24,67 (placebo). ITT: intention-to-treat.**

### NSAA kumulative funktionstab

I EPIDYS-studiet var det kumulative funktionstab målt ved NSAA lavere ved behandling med givinostat end med placebo, hvilket indikerer en bedre bevaret funktionsevne. Over 72 uger havde patienter behandlet med givinostat i gennemsnit 3,42 tabte funktioner (NSAA-items) (95 % CI: 2,69; 4,33) sammenlignet med 5,56 tabte funktioner i placeboarmen (95 % CI: 4,00; 7,72). Den estimerede ratio for kumulativt funktionstab var 0,61 (95 % CI: 0,41; 0,93), hvilket var statistisk signifikant (Figur 10), men ikke efter korrektion for multiple testing. En supplerende analyse af de 17 individuelle NSAA-items viste desuden, at behandling med givinostat var forbundet med mindre funktionstab for størstedelen af de enkelte funktioner, særligt for funktioner, som typisk påvirkes hos drenge i denne alder og sygdomsfase, herunder evnen til at hinke og hoppe.





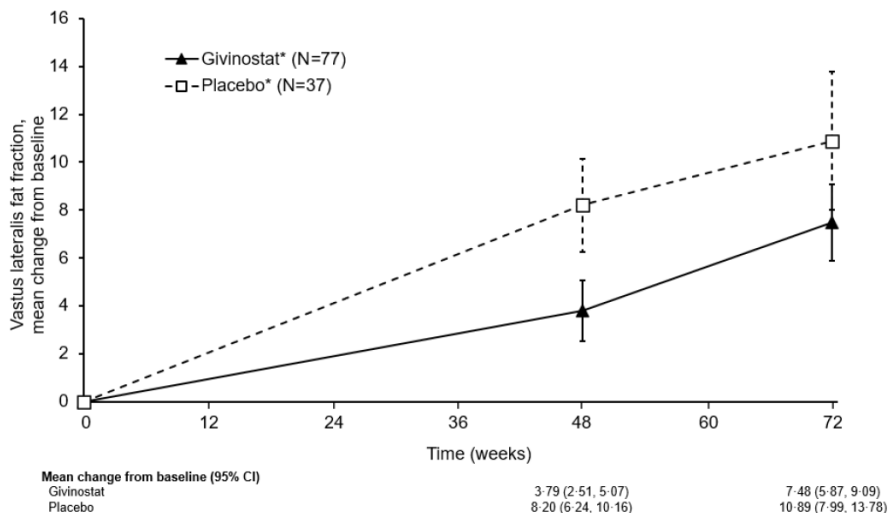
**Figur 10. Kumulativt antal mistede NSAA-funktioner over 72 uger (gruppe A) i EPIDYS ved behandling med givinoestat (n = 81) eller placebo (n = 39), begge som tillæg til glukokortikoider. Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI. Den estimerede rate ratio var 0,61 (95 % CI: 0,41; 0,93).**

#### Muskel styrke ved knæekstension og albuefleksion (HMM)

Progredierende tab af muskelstyrke blev vurderet ved håndholdt myometri (HMM) under knæekstension og albuefleksion, opgjort som kraft pr. kropsvægt (N/kg) over 72-ugers behandling. I EPIDYS-studiet var den estimerede LSM-ændring fra baseline i albuefleksion -0,10 N/kg i givinoestarmen og -0,19 N/kg i placeboarmen (Tabel 10), svarende til et mindre tab af muskelstyrke ved behandling med givinoestat. Den tilsvarende LSM-forskel mellem behandlingsarmene var 0,09 N/kg (95 % CI: -0,04; 0,21). For knæekstension var den estimerede LSM-forskel 0,19 N/kg (95 % CI: -0,03; 0,40) (Tabel 10). Ingen af forskellene i muskelstyrke var statistisk signifikante.

#### VLFF (fedtprocent vastus lateralis)

Der blev anvendt MR-spektroskopi til objektivt at vurdere fedt-infiltration i lårmuskens vastus lateralis, opgjort som muskel fedt fraktion (VLFF, %). VLFF øges med alder, og bliver foreslået som en tidlig prognostisk markør i DMD der er associeret med timede funktionelle tests (6MWT, 4SC osv.) [21]. I EPIDYS-studiet var den estimerede LSM-ændring fra baseline efter 72-ugers behandling 7,63 % i givinoestarmen (95 % CI: 6,10; 9,17) og 10,56 % i placeboarmen (95 % CI: 8,33; 12,78). Den tilsvarende LSM-forskel mellem behandlingsarmene var -2,92 procentpoint (95 % CI: -5,64; -0,20) til fordel for givinoestat, hvilket ikke længere var statistisk signifikant efter justering for multiple testning (Figur 11). VLFF-data manglede for 4 deltagere i givinoestarmen og 2 deltagere i placeboarmen, og der foreligger ingen angivet forklaring på den manglende datatilgængelighed.



**Figur 11. Ændring fra baseline i fedtfraktion i vastus lateralis (VLFF) over 72 uger ved behandling med givinoestat eller placebo som tillæg til glukokortikoider (ITT). Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI. Baseline: 15,45 % (givinoestat) og 15,95 % (placebo). VLFF: vastus lateralis fedtfraktion; ITT: intention-to-treat.**



### Medicinrådets vurdering af sekundære effektmål

De sekundære effektmål (herunder TTRF, 6MWT, NSAA og muskelstyrke) viste overvejende numeriske forskelle til fordel for givinostat. For TTRF sås en mindre forværring i givinostatarmen (3,28 sekunder), og analyser baseret på hastighed viste en estimeret forskel på  $0,03 \text{ s}^{-1}$  (95 % CI: 0,007; 0,055), hvilket numerisk overstiger den rapporterede MKRF (-0,023 rejsninger/sekund) [20]. For 6MWT var forskellen mindre end den rapporterede MKRF på ca. 30 meter [18] og ikke statistisk signifikant. For NSAA-totalscore var forskellen 1,91 point (95 % CI: 0,30; 3,53), hvilket er under den foreslåede MKRF på 2,32 point [18,19] og ikke længere statistisk signifikant efter justering for multipel testning (Benjamini-Hochberg-korrektion).

For NSAA kumulativt funktionstab sås en lavere rate i givinostatarmen (ratio 0,61; 95 % CI: 0,41; 0,93), svarende til en relativ reduktion på 39 %. Selvom ratio er foreslået som et klinisk meningsfuldt mål for sygdomsprogression [28], var resultatet ikke længere statistisk signifikant efter justering, og der foreligger ikke en etableret MKRF. Medicinrådet vurderer, at effektstørrelse repræsenterer en potentiel klinisk relevant størrelsesorden og peger i en konsistent positiv retning, om end den kliniske relevans ikke kan fastslås entydigt.

Muskelstyrke målt ved håndholdt myometri viste numerisk mindre tab Muskelstyrke viste numerisk mindre tab uden statistisk signifikante forskelle. For VLFF sås en mindre progression i givinostatarmen (LSM-forskel på -2,92 procentpoint; 95 % CI: -5,64; -0,20), men uden fastlagt MKRF vurderes dette som understøttende evidens.

Samlet peger de sekundære effektmål i en konsistent retning til fordel for givinostat, men forskellene er generelt ikke statistisk signifikante og vanskelige at fortolke i forhold til klinisk relevans, bl.a. fordi MKRF er defineret som en årlig ændringsrate (48-52 uger) på individniveau, mens studieestimatet er et populationsbaseret estimat opgjort efter 72 uger og derfor ikke er direkte sammenligneligt.

### 3.4.5 Indirekte evidens for sygdomsmilepæle (MAIC)

#### 3.4.5.1 Alder ved LoA (Loss of ambulation)

I EPIDYS/OLE var alder ved tab af gangfunktion (LoA) et eksplorativt effektmål, defineret som manglende evne til selvstændigt at gennemføre 6MWT og 10-meter gang-/løbete-sten på  $\leq 30$  sek. (hver 12. uge). Dette ligger i forlængelse af det primære effektmål 4SC, som afspejler ændringer i gangfunktion, og hvor et fald i funktion over tid forventes at være forbundet med efterfølgende tab af gangfunktion. I UK RWD-studiet blev LoA defineret som manglende evne til at gå 10 meter uden hjælp (ubegrænset tid) med data indsamlet halvårligt. LoA indtræder gradvist [29], og tidspunkt for hændelsen kan derfor kun identificeres retrospektivt ved planlagte studiebesøg.

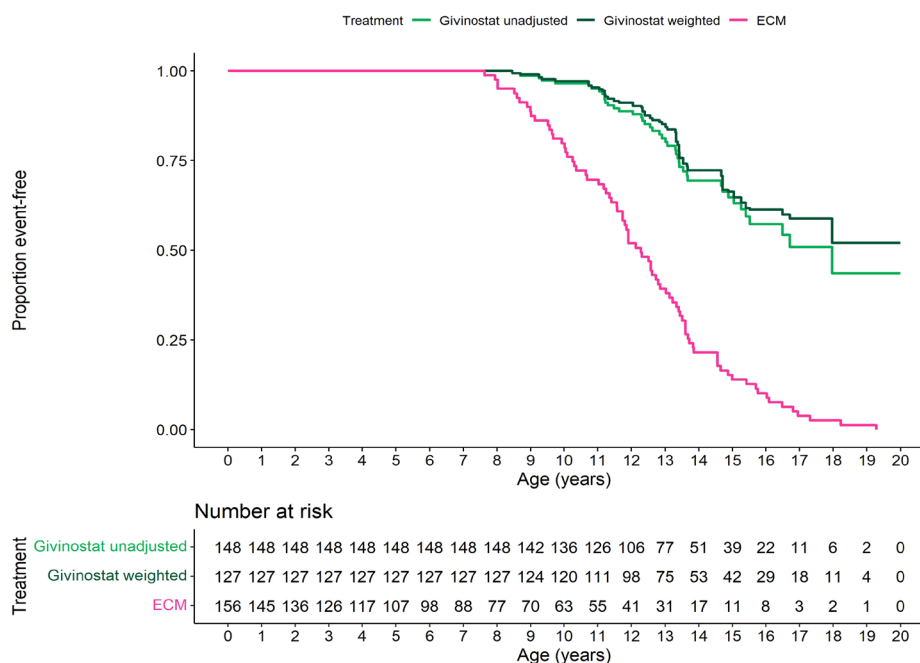
Datagrundlaget for LoA i EPIDYS var meget begrænset, idet der kun blev observeret én hændelse (placeboarmen, uge 60). Dette muliggør hverken estimering af tid til LoA eller vurdering af relativ effekt. I det opfølgende OLE-studie (■■■■ heraf ■■■■ ambulante og ■■■■ ikke-ambulante ved baseline) havde ■■■■ patienter ■■■■ LoA ved data cut-off i december 2023. Ansøger har estimeret langtidseffekten på LoA vha. en indirekte



sammenligning mellem givnostatarmen i EPIDYS/OLE og standardbehandling baseret på UK RWD, herunder ved MAIC-vægtning.

Kaplan-Meier (KM)-kurverne er baseret på observerede LoA-hændelser, hvor tidspunktet registreres ved planlagte studiebesøg og derfor er behæftet med intervalusikkerhed (Figur 12). For standardbehandling er estimererne baseret på RWD, hvor relationen mellem tab af gangfunktion og efterfølgende sygdomsmilepæle anvendes til at sikre intern konsistens mellem de estimerede endepunkter. Dette indebærer, at estimererne for LoA og efterfølgende milepæle ikke er uafhængige. Estimererne danner grundlag for vurderingen af behandlingseffekt på LoA samt efterfølgende analyser af senere sygdomsmilepæle som NIV of FVC.

I den ujusterede analyse var den estimerede medianalder ved LoA for givnostatbehandlede patienter [redacted]. Efter MAIC-vægtning kunne medianalderen ved LoA ikke estimeres for givnostatarmen. For standardbehandling blev medianalderen ved LoA estimeret til [redacted]. Den vægtede MAIC-analyse viste en hazard ratio (HR) på [redacted] til fordel for givnostat sammenlignet med standardbehandling, hvilket indikerer en lavere estimeret og modelbaseret risiko for tab af gangfunktion. KM-kurverne viser en vedvarende adskillelse mellem behandlingsarmene, hvor patienter behandlet med givnostat over en længere periode forbliver uden tab af gangfunktion sammenlignet med standardbehandling.



**Figur 12. Kaplan-Meier-kurve for alder ved tab af gangfunktion (LoA). MAIC-analyse: givnostat (EPIDYS- og OLE-studierne) sammenlignet med standardbehandling/ECM baseret på UK RWD**

### Medicinrådets vurdering af alder ved LoA

Medicinrådet vurderer, at alder ved LoA er en klinisk relevant sygdomsmilepæl ved DMD, men bemærker, at LoA er forskelligt defineret og operationaliseret i EPIDYS/OLE og UK RWD. Der foreligger ikke direkte evidens fra det primære kliniske studie for en



behandlingseffekt på LoA, idet der kun er observeret én LoA-hændelse i EPIDYS' placeboarm. Estimatet for behandlingseffekt er derfor overvejende baseret på OLE-data samt indirekte sammenligning med en ekstern RWD-population, hvilket indebærer en betydelig usikkerhed. Medicinrådet bemærker, at robuste data for LoA ikke forventes opnået inden for studiets opfølgingsperiode, hvorfor vurdering af langtidseffekter nødvendigvis baseres på udvikling i funktionelle mål såsom 4SC og efterfølgende fremskrivning.

De to populationer, der sammenlignes i den indirekte sammenligning, er grundlæggende forskellige, idet patienter i UK RWD er [redacted] end patienter i EPIDYS/OLE (gennemsnitsalder ca. [redacted] vs. ca. 10 år) og dermed længere i deres sygdomsprogression ved sammenligningstidspunktet. Desuden er patienter i UK RWD startet senere på behandling med glukokortikoider (gennemsnitligt ca. [redacted] år vs. ca. 6,1 år), hvilket kan være forbundet med hurtigere sygdomsprogression.

Resultaterne er baseret på en uforankret MAIC med kun justering for alder ved start af glukokortikoidbehandling. Medicinrådet vurderer, at dette ikke er tilstrækkelig til at sikre sammenlignelighed mellem populationerne, idet centrale prognostiske faktorer ikke indgår i justeringen (se afsnit 3.4.1). Populationerne vurderes derfor ikke at være sammenlignelige, og der er en betydelig risiko for residual konfounding, som ikke kan udelukkes at udgøre en væsentlig del af den observerede forskel i effekt.

Medicinrådet vurderer, at den observerede adskillelse mellem KM-kurverne tyder på en forskel mellem behandlingsarmene over tid, men at denne skal fortolkes i lyset af de metodiske begrænsninger. HR er estimeret under antagelse om proportional hazards. Da KM-kurverne indikerer, at denne antagelse ikke nødvendigvis er opfyldt over hele opfølgingsperioden, vurderer Medicinrådet, at HR bør fortolkes som et gennemsnitligt effekt-mål over tid. Medicinrådet bemærker endvidere, at antallet af patienter under risiko reduceres markant i de sene aldersintervaller, hvilket medfører øget usikkerhed i estimaterne. Dette afspejles ved, at medianalderen ved LoA for givnostat efter MAIC-vægtning [redacted]. Herudover bemærker Medicinrådet at der i EPIDYS-studiets placeboarm blev observeret meget få LoA-hændelser over 72 uger i en population med en gennemsnitsalder på 10 år. Dette er ikke konsistent med frekvensen af hændelser i tilsvarende aldersgrupper i UK RWD og i dansk klinisk praksis, hvor tab af gangfunktion typisk indtræder omkring 10-12-årsalderen. Dette understøtter vurderingen af, at sammenligningsgrundlaget er utilstrækkeligt, og at populationerne ikke er sammenlignelige.

Samlet vurderer Medicinrådet, at den observerede forskel mellem behandlingsarmene, herunder en lavere andel patienter med tab af gangfunktion ved sammenlignelige aldre, ikke kan tillægges en sikker behandlingseffekt. Forskellen skal ses i lyset af betydelig metodisk usikkerhed og manglende sammenlignelighed mellem populationerne, hvilket indebærer en væsentlig risiko for bias. Resultaterne kan derfor ikke danne grundlag for dokumentation af en klinisk effekt, men indgår som støttende og usikkert input i den samlede vurdering, herunder i den sundhedsøkonomiske analyse.



### Fremskrivning af alder ved tab af gangfunktion (LoA) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

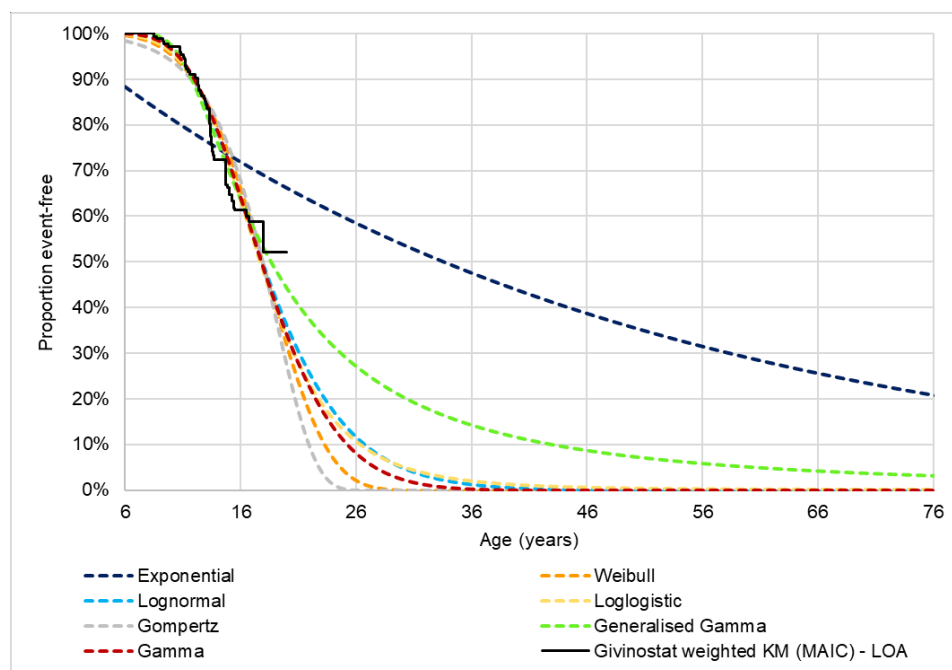
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende givinostat sammenlignet med SoC er det nødvendigt at fremskrive de MAIC-vægtede KM-data for LoA, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

### Glukokortikoider/SoC

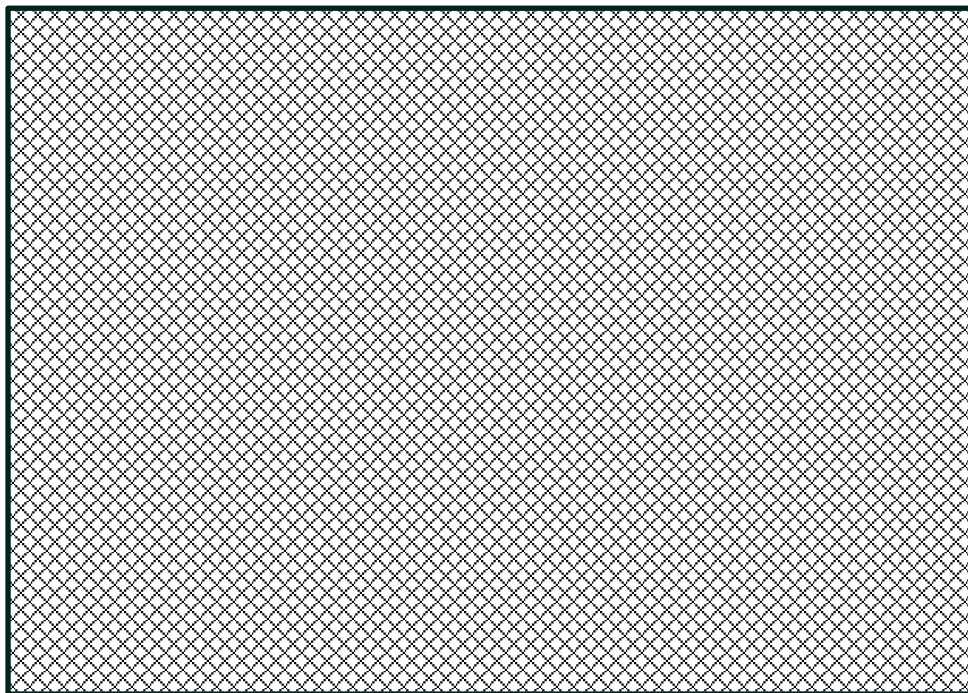
Ansøger angiver, at parametriske fremskrivninger alene er udført for givinostat på baggrund af MAIC-vægtede KM-data fra EPIDYS og OLE. For glukokortikoider/SoC foreligger der ikke tilsvarende individniveau-tids-til-hændelse-data, idet SoC-forløbet er baseret på eksterne real-world- og naturhistorisk-data (UK RWD se afsnit 3.2.3), som anvendes strukturelt i modellen til estimering af transitions sandsynligheder frem for selvstændige parametriske kurver.

### Givinostat

Ansøger vurderer for givinostat, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der er proportionale hazards imellem givinostat og den eksterne kontrolarm (UK RWD). En oversigt over log-kumulative plots og Schoenfeld-residualer findes i afsnit 11, bilag 1. Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive LoA-data med en log-normal fordeling i begge behandlingsarme. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for log-normal-fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid. Ansøger har sammenlignet log-normal-fordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, loglogistisk, Weibull og Gompertz), og der er generelt kun mindre forskelle i LoA-tidspunktet ved fremskrivning med log-normal-fordelingen sammenlignet med fremskrivning med de øvrige parametriske fordelinger.



Figur 13. Parametriske fordelinger fittet til MAIC-vægtede KM-data for LoA (givinostat)



**Figur 14. Valgte fordeling (log-normal) fittet til MAIC-vægtede KM-data for LoA (givinostat)**

Ved valg af log-normal-fordeling er gennemsnitsalderen ved LoA ved behandling med givinostat [REDACTED].

#### **Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for LoA**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af LoA er forbundet med betydelig metodisk usikkerhed. Datagrundlaget for ekstrapoleringen er baseret på estimerede medianværdier fra ansøgers uforankrede MAIC-analyse, hvor der kun er justeret for alder ved start af glukokortikoidbehandling. Dette vurderes utilstrækkeligt til at sikre sammenlignelighed mellem populationerne. I mangel på bedre alternativer vurderer Medicinrådet, at det fremsendte data på nuværende tidspunkt udgør bedst mulige grundlag for at vurdere langtidseffekten af givinostat på LoA, men understreger, at estimerne er meget usikre.

Valg af fordelingsfunktion til fremskrivning har begrænset betydning for resultaterne, bortset fra anvendelse af gen-gamma-fordelingen, som påvirker resultaterne i væsentlig grad. Denne indgår derfor i Medicinrådets deterministiske følsomhedsanalyser.

#### **3.4.5.2 Alder ved NIV (ikke-invasiv ventilation)**

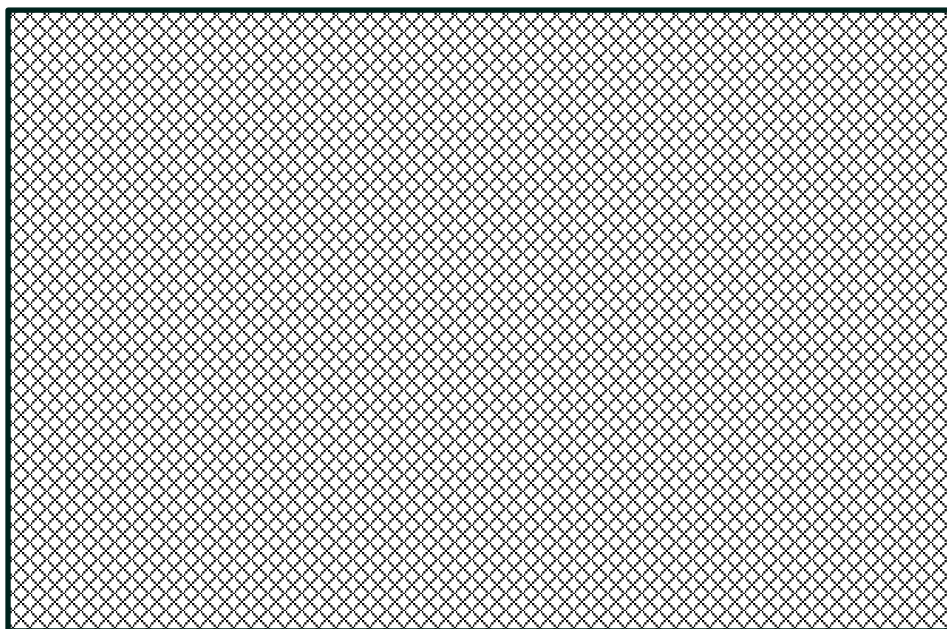
Alder ved opstart af non-invasiv ventilation (NIV), defineret som respiratorisk støtte givet via de øvre luftveje med maske uden intubation. Der blev ikke observeret hændelser for NIV i den randomiserede studieperiode i EPIDYS og blot to hændelser i OLE, hvilket ikke muliggjorde direkte estimering af tid til NIV eller relativ effekt sammenlignet med standardbehandling.

Resultaterne præsenteres som estimerede KM-kurver baseret på skalerede LoA-data fra EPIDYS og OLE sammenlignet med standardbehandling repræsenteret ved UK RWD (Figur 15). I OLE-studiet blev NIV operationaliseret som alder ved behov for respiratorisk



støtte i dagtimerne, mens en præcis definition ikke var rapporteret i UK RWD. Alder ved NIV er ikke baseret på direkte observerede data, men er afledt fra LoA ved anvendelse af en accelerationsfaktor på [redacted] (jf. Tabel 9), hvilket betyder, at tidspunktet for NIV estimeres til at indtræde senere end LoA baseret på forholdet mellem sygdomsmilepælene i RWD. Alder ved NIV udgør således et modelleret mål for sygdomsprogression og er ikke et direkte observeret klinisk endepunkt.

I den ujusterede analyse var den estimerede medianalder ved behov for NIV i givinostatarmen [redacted] år. Efter MAIC-vægtning kunne medianalderen ved behov for NIV ikke estimeres. For standardbehandling blev medianalderen ved behov for NIV estimeret til [redacted] år (95 % CI: [redacted]). Den MAIC-vægtede analyse viste en HR på [redacted]. Resultaterne var konsistente med bootstrap-estimatet (HR [redacted]), hvilket indikerer længere tid før behov for NIV i givinostatarmen sammenlignet med standardbehandling.



**Figur 15. Kaplan-Meier plot for alder ved NIV i MAIC: givino-stat (EPIDYS og OLE) vs. standardbe-handling (UK RWD). Kurverne for givino-stat er ikke baseret på direkte observerede NIV-data, men er afledt fra LoA ved anvendelse af accelerationsfaktorer.**

#### **Medicinrådets vurdering af alder ved NIV**

Medicinrådet bemærker, at sygdomsmilepæle som behov for NIV typisk indtræder efter flere års sygdomsprogression ved DMD og derfor ikke forventes fuldt belyst inden for op-følgingsperioden i kliniske studier. EPIDYS var således ikke designet til at evaluere sygdomsmilepæle som NIV, og der blev [redacted] hændelser for initiering af NIV i givinostatarmen i EPIDYS. I OLE-studiet blev der observeret få hændelser (n=2), hvilket begrænser mulighed for vurdering af behandlingseffekt.

Effekt målet er i stedet afledt ved at estimere alder ved NIV baseret på LoA-data fra EPIDYS/OLE og forholdet mellem median alder ved NIV og LoA observeret i UK RWD. Medicinrådet vurderer, at denne tilgang er metodisk nødvendig i fravær af observerede data,



men den indebærer betydelig usikkerhed, idet estimerne er afhængige af antagelser om sammenhængen mellem sygdomsmilepæle og deres overførbare til givinostatpopulationen.

Endvidere foreligger der ved den uforankrede MAIC ikke en fælles sammenligningsgruppe, og analysen beror på antagelsen om, at alle væsentlige prognostiske faktorer er tilstrækkeligt justeret for, hvilket er forbundet med væsentlig usikkerhed som tidligere beskrevet i afsnit 3.4.1. Da hændelser primært er observeret RWD, mens estimer for givinostat i væsentligt omfang er afledt ved skalering og overførsel af disse data fra LoA, forudsættes det implicit, at behandlingen alene påvirker sygdomsprogressionens hastighed og ikke dens forløb. Denne antagelse kan ikke verificeres empirisk og svækker fortolkningen af den estimerede behandlingseffekt.

Medicinerådet vurderer at effektdata for NIV er behæftet med metodisk usikkerhed. Medicinerådet bemærker, at der foreligger kliniske retningslinjer for initiering af NIV, men at implementering og tidspunkt for opstart i praksis kan variere, herunder afhængigt af overvågningsintensitet og klinisk vurdering.

NIV initieres ofte i dansk klinisk praksis som natlig respiratorisk støtte, mens overgang til behov for støtte i dagtimerne typisk sker gradvist og uden et entydigt tidspunkt for hændelse. Der kan derfor være metodiske forskelle og usikkerhed forbundet med sammenligning af dette endepunkt mellem de kontrollerede studier EPIDYS/OLE og i UK RWD, som er indsamlet på tværs af centre. I OLE-studiet blev NIV operationaliseret som alder ved behov for respiratorisk støtte i dagtimerne, mens en præcis definition ikke var rapporteret i UK RWD.

Estimerne for medianalderen ved behov for NIV er afledt fra data for LoA ved anvendelse af accelerationsfaktorer baseret på relationer i UK RWD. I den ujusterede analyse til 27 år for givinostat, mens medianen ikke kan estimeres efter MAIC-vægtning. For standardbehandling estimeres medianalderen til 18,5 år, og den vægtede analyse viser en HR på ■■■ til fordel for givinostat. Resultaterne skal imidlertid fortolkes med betydelig forsigtighed, idet de i væsentligt omfang er baseret på modelantagelser og kan være påvirket af forskelle mellem populationerne, hvilket kan medføre en overestimering af behandlingseffekten.

Samlet vurderer Medicinerådet, at de modellerede effektdata for alder ved behov for NIV kan indgå som støttende evidens i vurderingen af sygdomsmodificerende effekt, men at resultaterne er behæftet med væsentlig metodisk usikkerhed og ikke i sig selv kan danne grundlag for vurdering af klinisk relevans eller effektens størrelse.

#### **Fremskrivning af alder ved behov for non-invasiv ventilation (NIV) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende givinostat sammenlignet med SoC er det nødvendigt at fremskrive de MAIC-vægtede KM-data for NIV, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.



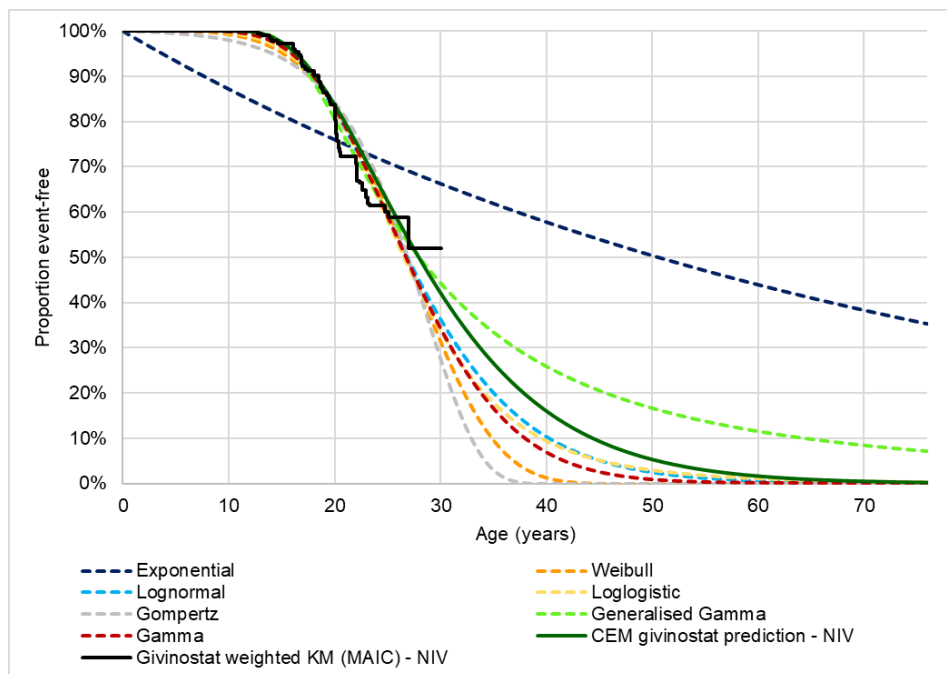
### Glukokortikoider/SoC

Ansøger angiver, at parametriske fremskrivninger alene er udført for givinostat på baggrund af MAIC-vægtede KM-data fra EPIDYS og OLE. For glukokortikoider/SoC foreligger der ikke tilsvarende individniveau-tids-til-hændelse-data, idet SoC-forløbet er baseret på eksterne real-world- og naturhistorisk-data (se afsnit 3.2.3), som anvendes strukturelt i modellen til estimering af transitionssandsynligheder frem for selvstændige parametriske kurver.

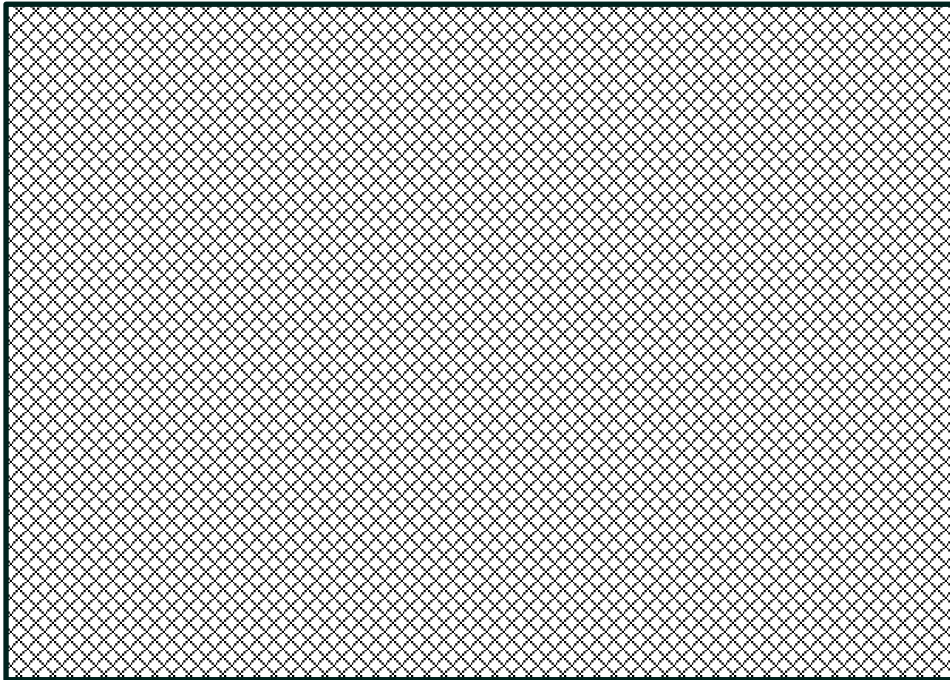
### Givinostat

Ansøger vurderer for givinostat, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der er proportionale hazards imellem givinostat og den eksterne kontrolarm (UK RWD). En oversigt over log-kumulative plots og Schoenfeld-residualer findes i afsnit 11, bilag 1. Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive NIV-data med en log-normal fordeling i begge behandlingsarme. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for log-normal-fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid.

Som beskrevet i afsnit 3.4.2 og Tabel 9 så er den MAIC-vægtede KM-data vedr. NIV baseret på en accelerationsfaktor mellem LoA og NIV på [redacted], hvilket betyder, at ændringer i LoA-forløbet ændrer på NIV-forløbet. I modellen kan valg af alternative parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz) kun lade sig gøre for LoA.



**Figur 16. Parametriske fordelinger fittet til MAIC-vægtede KM-data for NIV (givinostat), ved brug af accelerationsfaktor på [redacted] mellem LoA og NIV.**



**Figur 17. Valgte fordeling (log-normal) fittet til MAIC-vægtede KM-data for NIV (givinostat), ved brug af accelerationsfaktor [redacted] mellem LoA og NIV.**

#### **Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for NIV**

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af NIV er forbundet med betydelig metodisk usikkerhed. Datagrundlaget for ekstrapoleringen er baseret på estimerede medianværdier fra ansøgers uforankrede MAIC-analyse, hvor kun alder ved LoA indgik som prognostisk faktor.

Medicinrådet vurderer at det er rimeligt at antage, at der er en sammenhæng mellem LoA og NIV, men at det er usikkert at basere analysens resultater på en fast accelerationsfaktor der er fremkommet på baggrund af data med kort opfølgning, i en situation hvor accelerationsfaktoren anvendes over et livstidsforløb. Medicinrådet vurderer, at det fremsendte data på nuværende tidspunkt, udgør bedst mulige grundlag for at vurdere langtidseffekten af givinostat på LoA, men understreger, at estimerterne er meget usikre.

#### **3.4.5.3 Alder ved FVC (forcerede vitalkapacitet) < 1 L**

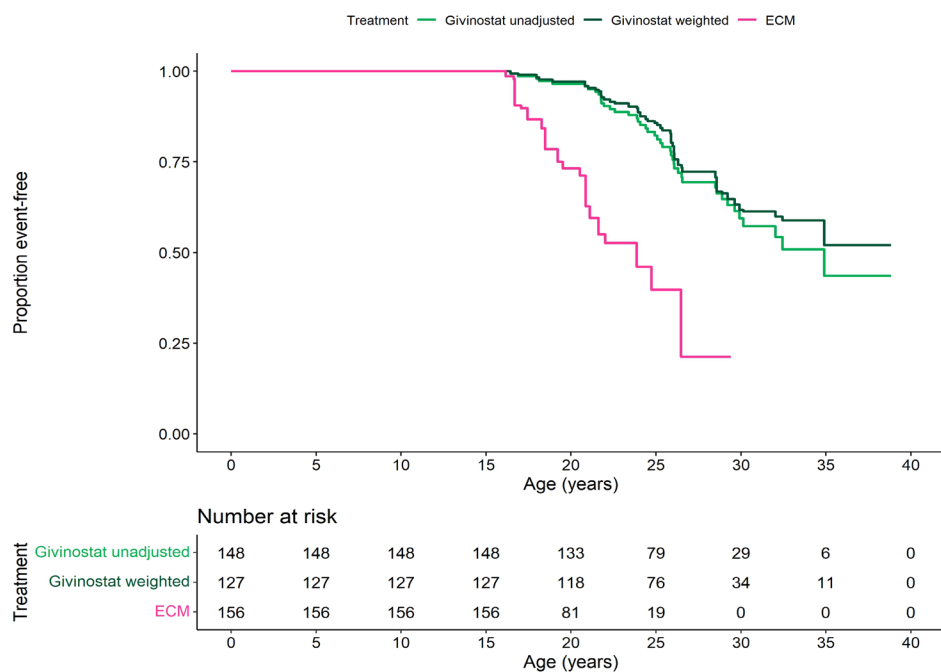
Forceret vitalkapacitet (FVC) defineres som det totale luftvolumen, der kan udåndes med maksimal kraft efter fuld inspiration, målt i liter. FVC < 1 L angiver en forceret vitalkapacitet under én liter. Der blev ikke observeret hændelser for FVC i den randomiserede studieperiode i EPIDYS eller OLE, hvilket ikke muliggjorde direkte estimering af tid til FVC < 1 L eller relativ effekt sammenlignet med standardbehandling. For givinostat foreligger der derfor ikke direkte observerede data for dette endepunkt, og estimerterne er i stedet afledt fra LoA ved anvendelse af accelerationsfaktorer baseret på relationer i UK RWD.

Resultaterne præsenteres som estimerede KM-kurver baseret på skalerede LoA-data fra EPIDYS og OLE sammenlignet med standardbehandling repræsenteret ved UK RWD



(Figur 18). I OLE-studiet blev FVC < 1 liter anvendt som en respiratorisk sygdomsmilepæl, mens en præcis og ensartet definition ikke var rapporteret i UK RWD. Anvendelse af en accelerationsfaktor på [redacted] (jf. Tabel 9) indebærer, at tidspunktet for dette endepunkt estimeres til at indtræde senere end LoA baseret på relationen mellem sygdomsmilepælene i RWD. Resultaterne udgør således et modelleret mål for sygdomsprogression.

I den ujusterede analyse var den estimerede medianalder ved FVC < 1 L for givinostatbehandlede patienter 34,9 år (95 % CI: [redacted]). Efter MAIC-vægtning kunne medianalderen ved FVC < 1 L ikke estimeres. For standardbehandling blev medianalderen ved FVC < 1 L estimeret til 23,9 år (95 % CI: [redacted]). Den MAIC-vægtede analyse viste en HR på [redacted]. Resultaterne var konsistente med bootstrap-estimatet (HR [redacted]), hvilket indikerer en lavere estimeret risiko for at nå FVC < 1 L hos givinostatbehandlede patienter sammenlignet med standardbehandling.



**Figur 18. Kaplan-Meier-kurve for alder ved FVC < 1 L. MAIC-analyse: givinostat (EPIDYS- og OLE-studierne) sammenlignet med standardbehandling/ECM baseret på UK RWD. Kurverne for givinostat er ikke baseret på direkte observerede FVC-data, men er afledt fra LoA ved anvendelse af accelerationsfaktorer.**

#### Medicinerådets vurdering af alder ved FVC < 1 L

Medicinerådet bemærker, at sygdomsmilepæle som fald i FVC < 1 L typisk indtræder sent i sygdomsforløbet og derfor ikke forventes belyst inden for opfølgingsperioden i EPIDYS/OLE hvor der ikke blev observeret hændelser.

Effekt målet er derfor afledt ved at estimere alder ved FVC < 1 L baseret på LoA-data og forholdet mellem median alder ved FVC < 1 L og LoA observeret i UK RWD. Som beskrevet for LoA og NIV indebærer denne tilgang betydelig usikkerhed, idet estimaterne er afhængige af antagelser om sammenhængen mellem sygdomsmilepæle og deres overførbare til givinostatpopulationen.



Derudover er estimerne behæftet med yderligere usikkerhed, idet FVC måles som et kontinuert mål, hvor tidspunktet for overskridelse af tærsklen på 1 L kan påvirkes af målevariation, forskelle i testudførelse samt forskelle i monitorering, opfølgning og klinisk praksis mellem studiepopulationen og RWD. Samtidig kan forskelle i dataindsamling og målefrekvens påvirke fastlæggelsen af alder ved hændelse og dermed sammenligneligheden mellem populationerne.

Den estimerede medianalder ved FVC < 1 L er 34,9 år for givinostat og 23,9 år for standardbehandling, mens medianen for givinostat ikke kan estimeres efter MAIC-vægtning. Den vægtede analyse viser en HR på [REDACTED] til fordel for givinostat. Disse resultater skal fortolkes med betydelig forsigtighed, idet de i væsentligt omfang er baseret på modelantagelser og kan være påvirket af forskelle mellem populationerne, hvilket kan medføre en overestimering af behandlingseffekten. Samlet vurderer Medicinrådet, at de modellerede effektdata for alder ved FVC < 1 L kan indgå som støttende evidens for sygdomsmodificerende effekt, men resultaterne er behæftet med væsentlig metodisk usikkerhed og kan ikke i sig selv danne grundlag for vurdering af klinisk relevans eller effektens størrelse.

#### **Fremskrivning af alder ved FVC < 1 L til brug i den sundhedsøkonomiske analyse**

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende givinostat sammenlignet med SoC er det nødvendigt at fremskrive de MAIC-vægtede KM-data for FVC < 1 L, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tids-horisont.

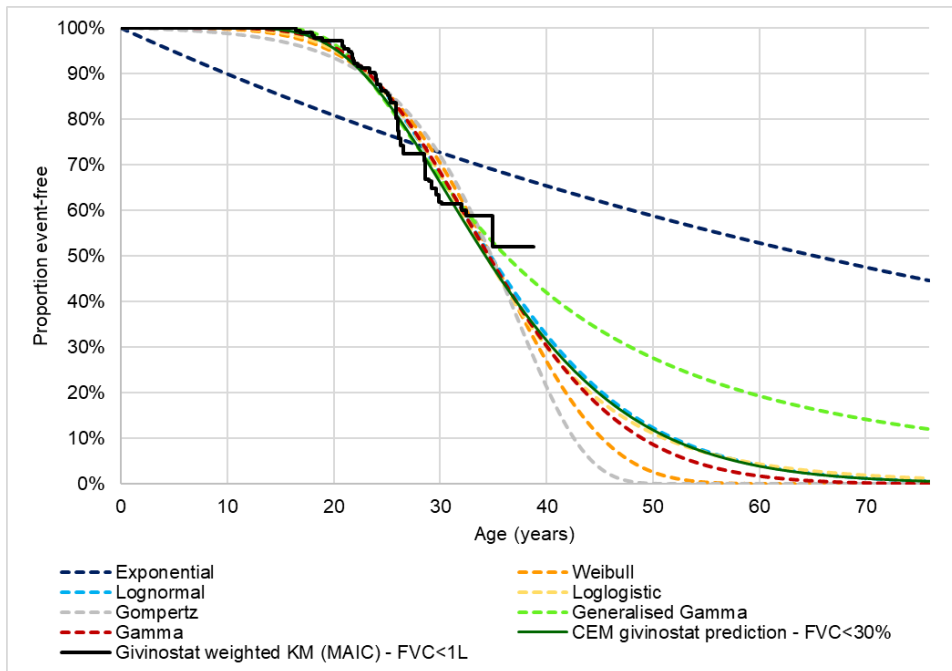
#### **Glukokortikoider/SoC**

Ansøger angiver, at parametriske fremskrivninger alene er udført for givinostat på baggrund af MAIC-vægtede KM-data fra EPIDYS og OLE. For glukokortikoider/SoC foreligger der ikke tilsvarende individniveau-tids-til-hændelse-data, idet SoC-forløbet er baseret på eksterne real-world- og naturhistorisk-data (se afsnit 3.2.3), som anvendes strukturelt i modellen til estimering af transitionssandsynligheder frem for selvstændige parametriske kurver.

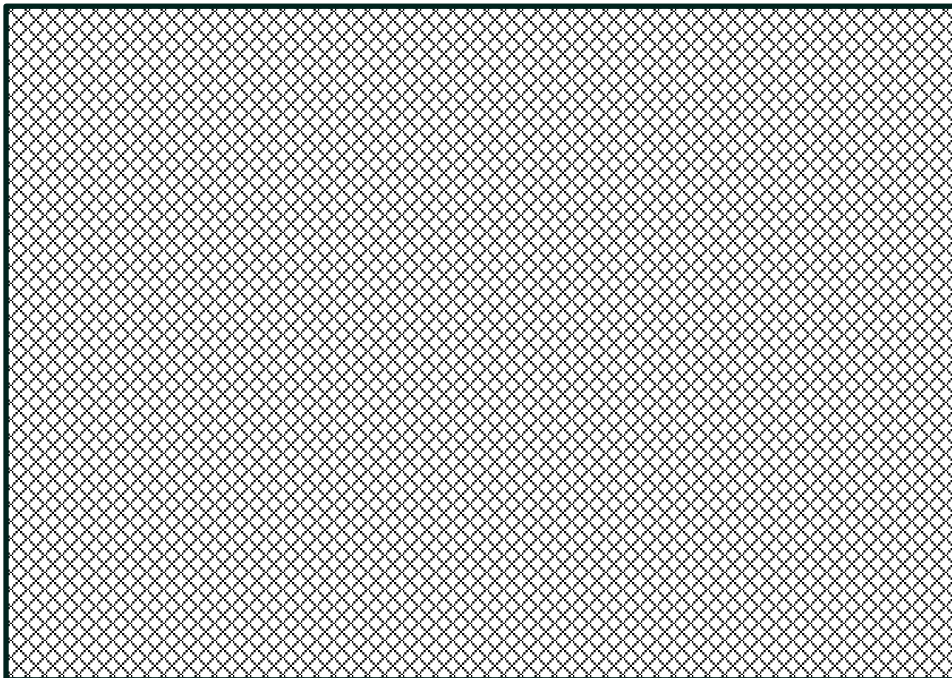
#### **Givinostat**

Ansøger vurderer for givinostat, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at der er proportionale hazards imellem givinostat og den eksterne kontrolarm (UK RWD). En oversigt over log-kumulative plots og Schoenfeld-residualer findes i afsnit 11, bilag 1. Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive FVC < 1 L-data med en log-normal fordeling i begge behandlingsarme. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for log-normal-fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid.

Som beskrevet i afsnit 3.4.2 og Tabel 9 så er den MAIC-vægtede KM-data vedr. FVC < 1 L baseret på en accelerationsfaktor mellem LoA og FVC < 1 L på [REDACTED], hvilket betyder, at ændringer i LoA-forløbet ændrer på FVC < 1 L-forløbet. I modellen kan valg af alternative parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, Weibull og Gompertz) kun lade sig gøre for LoA.



Figur 19. Parametriske fordelinger fittet til MAIC-vægtede KM-data for FVC < 1 L (givinostat), ved brug af accelerationsfaktor på [redacted] mellem LoA og FVC < 1 L



Figur 20. Valgte fordeling (log-normal) fittet til MAIC-vægtede KM-data for FVC < 1 L (givinostat), ved brug af accelerationsfaktor på [redacted] mellem LoA og FVC < 1 L



### Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for FVC < 1 L

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til estimering af FVC < 1 L er forbundet med betydelig metodisk usikkerhed. Datagrundlaget for ekstrapoleringen er baseret på estimerede medianværdier fra ansøgers uforankrede MAIC-analyse, hvor kun alder ved LoA indgik som prognostisk faktor.

Medicinrådet vurderer at det er rimeligt at antage, at der er en sammenhæng mellem LoA og FVC < 1 L, men at det er usikkert at basere analysens resultater på en fast accelerationsfaktor der er fremkommet på baggrund af data med kort opfølgning, i en situation hvor accelerationsfaktoren anvendes over et livstidsforløb. Medicinrådet vurderer, at det fremsendte data på nuværende tidspunkt, udgør bedst mulige grundlag for at vurdere langtidseffekten af givinostat på LoA, men understreger, at estimerterne er meget usikre.

### 3.4.6 Samlet vurdering af effektmål

Der påvises en statistisk signifikant effekt på 4SC, hvilket indikerer en langsommere funktionel forværring ved behandling med givinostat sammenlignet med placebo. Effekttørrelsen er lille, men vurderes at kunne have klinisk relevans. Resultatet er imidlertid bekræftet med metodisk usikkerhed, særligt relateret til imputation af manglende data samt manglende overensstemmelse mellem den a priori-specificerede analyse og den faktisk gennemførte analyse.

For de sekundære effektmål, der i den ujusterede analyse fremstod statistisk signifikante (TTRF, NSAA, 6MWT, og VLFF, se Bilag Figur 37), kan der ikke påvises statistisk signifikante effekter i EPIDYS efter justering for multipel testning med Benjamini-Hochberg-metoden. Der ses dog en numerisk gavnlige effekt af givinostat på NSAA, 6MWT, TTRF og VLFF.

For sygdomsmilepæle som LoA, behov for NIV og FVC < 1 L foreligger der ikke tilstrækkelig direkte evidens fra det randomiserede studie. Kun ét event relateret til tab af gangfunktion er observeret i EPIDYS, og der er ingen eller meget få observerede hændelser for de respiratoriske milepæle. Medicinrådet bemærker, at disse sygdomsmilepæle typisk indtræder efter mange års sygdomsprogression ved DMD og derfor ikke forventes fuldt belyst inden for opfølgningsperioden i kliniske studier. Vurdering af effekter på disse endepunkter må derfor i praksis i høj grad baseres på funktionelle surrogatmål som 4SC samt efterfølgende fremskrivning af sygdomsprogression.

Estimerterne for alder ved LoA, behov for NIV og FVC < 1 L er i stedet baseret på data fra OLE og indirekte analyser, hvor sygdomsprogression er modelleret ved anvendelse af RWD-baserede relationer. Medicinrådet vurderer, at disse estimer samlet set er bekræftet med betydelig metodisk usikkerhed, idet de i væsentligt omfang er afhængige af modelantagelser, uforankret indirekte sammenligning og forskelle mellem populationerne, hvilket kan medføre en overestimering af behandlingseffekten. Medicinrådet bemærker, at en uforankret MAIC forudsætter, at alle væsentlige prognostiske faktorer er tilstrækkeligt justeret for. I DMD er sygdomsforløbet imidlertid heterogent, og flere centrale faktorer, herunder baselinefunktion, sygdomsprogressionshastighed og



behandlingspraksis, kan ikke fuldt ud observeres eller justeres for i de anvendte data. Dette indebærer en væsentlig risiko for bias i de estimerede effekter.

Samlet vurderer Medicinrådet, at evidensen for effekt på sygdomsprogression er begrænset. Resultaterne for 4SC peger på en langsommere funktionel sygdomsprogression ved behandling med givinostat, men den kliniske betydning er usikker. For sygdomsmilepæle som LoA, NIV og FVC < 1 liter er evidensen i væsentligt omfang baseret på indirekte og modellerede analyser, og disse resultater kan derfor primært indgå som støttende evidens i den samlede vurdering af sygdomsmodificerende effekt.

### 3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata fra EPIDYS-studiet fremgår af Tabel 12 og inkluderer alle deltagere i sikkerhedspopulationen uanset baseline VLFF (gruppe A + gruppe B). De rapporterede bivirkninger var overvejende milde til moderate, og der blev ikke registreret livstruende hændelser i studieperioden.

Der blev ikke rapporteret dødsfald blandt patienterne i EPIDYS-studiet. Samlet set rapporterede otte (7 %) patienter i givinostatarmen og to (3 %) patienter i placeboarmen mindst én alvorlig uønsket hændelse (SAE). Kun få alvorlige uønskede hændelser blev vurderet som muligvis relateret til givinostat, og ingen alvorlige hændelser førte til livstruende komplikationer eller klinisk betydende langtidsfølger.

Uønskede hændelser forekom hyppigt i begge behandlingsarme, idet omkring 95 % af patienterne i både givinostat- og placeboarmen rapporterede mindst én uønsket hændelse. Den samlede forekomst af mindst én uønsket hændelse var således sammenlignelig mellem grupperne, samtidig med at behandlingsrelaterede bivirkninger og behovet for dosisintervention var hyppigere i givinostatarmen.

Alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af grad  $\geq 3$  forekom sjældent og i begrænset omfang. Der blev observeret numerisk flere alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af grad  $\geq 3$  i givinostatarmen sammenlignet med placeboarmen, men forskellene var ikke statistisk signifikante.

Bivirkningsprofilen medførte et markant højere behov for dosisreduktion hos patienter behandlet med givinostat sammenlignet med placebo (36 % vs. 2 %). Behandlingsophør grundet uønskede hændelser var lavt i begge grupper. Permanent behandlingsophør forekom hos 3,4 % af patienterne i givinostatarmen og hos ingen patienter i placeboarmen, mens midlertidige behandlingsafbrydelser forekom hyppigere i givinostatarmen end i placeboarmen (14 % vs. 7 %).

**Tabel 12. Oversigt over uønskede hændelser EPIDYS (Samlet gruppe A + gruppe B)**

	Givinostat + GC (N = 118)	Placebo + GC (N = 61)	Forskel, %- point (95 % CI)	Forskel, % (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	112 (94,9)	57 (93,4)	1,47 (-5,90; 8,84)	-
Alvorlige AE (SAE), n (%) <sup>1</sup>	8 (6,8)	2 (3,3)	3,50 (-2,87; 9,87)	-
AE grad ≥ 3, n (%) <sup>2</sup>	5 (4,2)	1 (1,6)	2,60 (-2,24; 7,43)	-
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	42 (35,6)	1 (1,6)	33,95 (24,75; 43,16)	-
Permanent behandlingsop- hør grundet AE, n (%)	4 (3,4)	0	3,39 (-0,70; 7,48)	-
Midlertidigt behandlingsop- hør grundet AE, n (%)	16 (14,2)	4 (6,6)	7,00 (-1,76; 15,76)	-

<sup>1</sup> SAE er defineret i henhold til standard regulatorisk definition. Ingen SAE blev vurderet som relateret til studielægemidlet.

<sup>2</sup> CTCAE grad ≥3-bivirkninger er rapporteret på patient-niveau (≥1 hændelse). Antal hændelser og fordeling på MedDRA-termer er ikke opgjort.

Kvantitative opgørelser af uønskede hændelser fra EPIDYS fremgår af tabel 13. De hyppigst forekommende behandlingsrelaterede bivirkninger omfattede nedsat trombocytaltal og forhøjede triglycerider/hypertriglyceridæmi.

Nedsat trombocytaltal var en væsentlig årsag til, at dosisregime 1 blev erstattet af dosisregime 2 i EPIDYS-studiet. Ved interimanalysen baseret på de første 50 patienter (juni 2018) havde ca. 50-60 % af de patienter, der havde modtaget givinostat efter dosisregime 1 i mere end 8 uger, udviklet nedsat trombocytaltal, hvilket nødvendiggjorde protokolændringen. I Mercuri 2024c rapporteres det for EPIDYS, at patienter i givinostatarmen faldt fra et gennemsnitligt trombocytaltal på  $327 \times 10^9/L$  ved baseline til  $227 \times 10^9/L$  efter 72-ugers dosisjusteret behandling, svarende til et gennemsnitligt fald på ca.  $100 \times 10^9/L$ . I placeboarmen forblev trombocytallet relativt stabilt ( $323 \times 10^9/L$  ved baseline og  $319 \times 10^9/L$  efter 72 uger).

Forekomsten af nedsat trombocytaltal/trombocytopeni var ved 72 uger 32 % i givinostatarmen og 0 % i placeboarmen (Tabel 13). Over hele studiets løbetid havde i alt 67 ud af 118 patienter i givinostatarmen udviklet nedsat trombocytaltal/trombocytopeni, sammenlignet med 3 patienter i placeboarmen (57 % vs. 5%). Som følge heraf fik 33 patienter reduceret givinostatdosis, hvoraf 23 var behandlet efter dosisregime 1% (Mercuri 2024c-supplementary). Der blev ikke observeret øget forekomst af klinisk relevante blødningsepisoder relateret til trombocytalfaldet.



Den gennemsnitlige koncentration af triglycerider steg i begge grupper. Ved baseline lå triglyceridniveauerne for alle patienter inden for intervallet 0,42-3,31 mmol/L. Efter behandling steg intervallet til 0,60-4,40 mmol/L i givinostatarmen og til 0,67-3,70 mmol/L i placeboarmen. Andelen af patienter som udviklede forhøjede triglyceridniveauer i forhold til aldersjusterede referenceværdier, var 23 % i givinostatarmen og 7 % i placeboarmen (Tabel 13 Over hele studiets løbetid havde i alt 70 ud af 118 patienter i givinostatarmen udviklet hypertriglyceridæmi, sammenlignet med 30 patienter i placeboarmen (59 % vs. 49 %). Langt hovedparten af tilfældene var asymptomatiske og reversible efter dosisjustering eller midlertidig behandlingsafbrydelse, og i alt førte hypertriglyceridæmi til permanent studiestop hos to patienter.

Den øvrige øgede bivirkningsforekomst var primært relateret til gastrointestinale bivirkninger, herunder diarré (36 % vs. 18 %), opkastning (29 % vs. 13 %) og abdominalsmerter (21 % vs. 15 %), samt nasopharyngitis og hovedpine. Øvrige hæmatologiske og blodkemiske parametre viste kun mindre ændringer. Vitale parametre, EKG og lungefunktion var overordnet sammenlignelige mellem patienter behandlet med givinostat og placebo. I givinostatarmen omfattede de rapporterede alvorlige uønskede hændelser gastroenteritis, viral gastroenteritis, influenza, mavesmerter, opkastning, brystsmerte, rygsøjlefraktur, svimmelhed og udslæt, alle rapporteret hos én (1 %) dreng hver. Ingen alvorlige uønskede hændelser forekom med en frekvens  $\geq 5$  %.

Der observeres også en deskriptivt lavere forekomst i givinostatarmen sammenlignet med placeboarmen af rygsmerter (5 % vs. 13 %), fald (13 % vs. 21 %) samt smerter i ekstremiteter (7 % vs. 11 %).

**Tabel 13. Liste over uønskede hændelser i EPIDYS-studiet ved studiets afslutning efter 72 uger.**

	Givinostat (n = 118)		Placebo (n = 61)	
	SAE	Alle	SAE	Alle
Diarré	43 (36 %)	0	11 (18 %)	0
Nedsat trombocytal / trombocytopeni	38 (32 %)	0	0	0
Opkastning	34 (29 %)	■	8 (13 %)	■
Nasopharyngitis	31 (26 %)	0	19 (31 %)	0
Hovedpine	28 (24 %)	0	14 (23 %)	0
Hypertriglyceridæmi	27 (23 %)	0	4 (7 %)	0
Abdominalsmerter	25 (21 %)	■	9 (15 %)	■
Smerter i øvre del af abdomen	17 (14 %)	0	7 (11 %)	0
Fald	15 (13 %)	0	13 (21 %)	0
Feber	15 (13 %)	0	5 (8 %)	0



	Givinostat (n = 118)		Placebo (n = 61)	
	SAE	Alle	SAE	Alle
Hoste	13 (11 %)	0	9 (15 %)	0
Smerter i ekstremitet	8 (7 %)	0	7 (11 %)	0
Øvre luftvejsinfektion	7 (6 %)	0	8 (13 %)	0
Rygsmærter	6 (5 %)	0	8 (13 %)	0
Rhinitis	6 (5 %)	0	7 (11 %)	0
Gastroenteritis	-	■	-	■
Influenza	-	■	-	■

“Alle” viser hyppigst rapporterede uønskede hændelser (adverse events, AEs). Kolonnen “SAE” viser alvorlige uønskede hændelser. CTCAE grad  $\geq 3$  per preferred term foreligger ikke.

### Medicinerådets vurdering af sikkerhed

De fleste bivirkninger var milde til moderate, og alvorlige bivirkninger var sjældne i alle grupper. Den høje forekomst af uønskede hændelser i begge behandlingsarme kan i vidt omfang være relateret til den samtidige behandling med systemiske glukokortikoider.

Alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af grad  $\geq 3$  forekom sjældent og uden statistiske signifikante forskelle mellem behandlingsarmene, og der blev ikke observeret livstruende bivirkninger eller behandlingsrelaterede dødsfald.

Samtidig var permanent behandlingsophør grundet uønskede hændelser relativt sjældent (omkring 95 % af deltagerne gennemførte EPIDYS), hvilket taler for, at bivirkningerne overvejende kan håndteres ved dosisjustering eller midlertidig behandlingsafbrydelse. Behovet for dosisreduktion var dog markant hyppigere hos patienter behandlet med givinostat end i placeboarmen.

Medicinerådet vurderer samlet, at givinostat er forbundet med en øget forekomst af uønskede hændelser, primært relateret til nedsat trombocytal, hypertriglyceridæmi og gastrointestinale symptomer. Disse bivirkninger vurderes dog som forudsigelige, monitorerbare og overvejende håndterbare ved hjælp af regelmæssig laboratorieovervågning og et struktureret regime for dosisreduktion. Bivirkningsprofilen indebærer et øget behov for monitorering og dosisintervention i klinisk praksis. Langtidsdata understøtter, at der ikke opstår nye sikkerhedsmæssige risici ved længerevarende behandling.



### 3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurderer, at der er en række usikkerheder i datagrundlaget for den kliniske effekt og sikkerhed:

- Datagrundlaget fra EPIDYS omfatter primært patienter op til ca. 11-årsalderen, og data fra OLE-studiet omfatter overvejende patienter i alderen ca. 6-14 år og dækker kun i begrænset omfang ældre patienter. Det samlede datagrundlag afspejler derfor ikke fuldt ud den ældre patientpopulation, hvor behandlingen forventes også anvendt i dansk klinisk praksis.
- Der er usikkerhed knyttet til vurdering af langtidseffekt og langtidssikkerhed, idet datagrundlaget primært baserer sig på EPIDYS-studiet med 72-ugers opfølgning og funktionelle surrogatmål i den ambulante fase, herunder 4SC, som afspejler funktionel sygdomsprogression og tidlige ændringer i gangfunktion. Studiet er ikke designet til at belyse klinisk centrale sygdomsmilepæle såsom LoA, behov for NIV og tidspunkt for  $FVC < 1 L$ .
- Langtidsestimater for centrale sygdomsmilepæle er forbundet med væsentlig usikkerhed, da der kun er observeret meget få hændelser i EPIDYS for LoA og ingen hændelser for NIV og  $FVC < 1 L$  i den randomiserede studieperiode. Estimaterne for givino-stat baseres derfor i vidt omfang på OLE-data for LoA, mens estimater for NIV og  $FVC < 1 L$  afledes ved skalering baseret på relationer mellem disse endepunkter observeret i SoC.
- Der er betydelig metodisk usikkerhed i den indirekte sammenligning, idet effektestimaterne er baseret på en uforankret MAIC-analyse med begrænset justering (alene justeret for alder ved start af glukokortikoidbehandling). Analysen tager dermed ikke højde for centrale forskelle mellem populationerne, herunder baselinefunktion, sygdomsstadie, sygdomsprogressionshastighed og behandlingspraksis, ligesom LoA er forskelligt defineret og operationaliseret i EPIDYS/OLE og UK RWD.
- Samtidig omfatter EPIDYS/OLE yngre, overvejende ambulante patienter, mens den eksterne population fra UK RWD primært består af ældre patienter i senere sygdomsstadier. Dette indebærer en betydelig risiko for residual konfounding, idet forskelle i disse faktorer i sig selv kan forklare en del af den observerede effekt. Langtidseffekter fremkommer først ved efterfølgende modellering og fremskrivning, hvilket yderligere øger usikkerheden.
- Vurderingen af den relative sikkerhedsprofil er forbundet med usikkerhed, idet alle patienter modtog samtidig glukokortikoidbehandling, hvilket vanskeliggør adskillelsen af bivirkninger relateret til givino-stat fra standardbehandling. Der er således kun sammenligning til komparator i det 72-ugers EPIDYS. Det øgede behov for dosisreduktion og midlertidige behandlingsafbrydelser indikerer tolerabilitetsudfordringer, hvis langsigtede kliniske betydning ikke kan vurderes på baggrund af de foreliggende data.



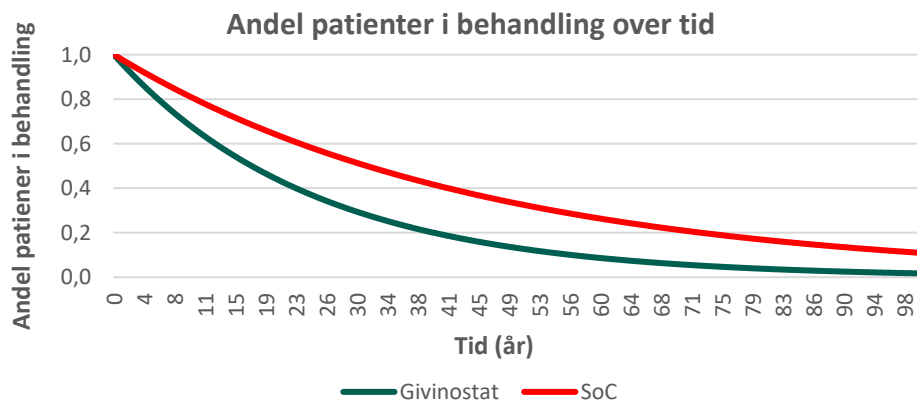
## 4. Fremskrivning af patientbevægelser

### 4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

Forløbsdata for alder ved LoA, NIV og FVC < 1 L for givinostat er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.4.5.2, 3.4.5.3 og 3.4.6. I indeværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden for de to behandlingsarme.

#### 4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Behandlingsvarighed (ToT) estimeres i ansøgers model ud fra en antagelse om kontinuerlig behandling til og med stadie 8 (behov for fuldtidsventilation), korrigeret for raten af behandlingsophør og mortalitet. Raten er fast i hele modellens tidshorisont og beregnes som andel patienter der fortsat var i behandling med givinostat eller SoC i EPIDYS efter 18 måneder, hhv. 111 af 118 (94 %) patienter for givinstatarmen og 59 af 61 (97 %) patienter for SoC-armen. Det svarer til månedlige rater på hhv. 0,0034 og 0,0019, se Figur 21.



Figur 21. Andel patienter i behandling på et givent tidspunkt, ekskl. korrektion for baggrundsdødelighed

#### Medicinerådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinerådet vurderer at ansøgers tilgang til fremskrivning af behandlingsvarighed er anvendelig, men behæftet med usikkerhed, da denne er baseret kun 18-måneders data og det er usikkert om færre eller flere vil stoppe behandlingen i takt med sygdomsprogression. Medicinerådet undersøger betydningen for resultatet, såfremt raten af behandlingsophør for givinostat ændrer sig +/- 20 % (arbitrært valg).



## 4.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

### Transitionssandsynligheder for SoC

Modellen anvender fast transitionssandsynlighed for overgange op til tidspunktet for fuldtidsventilation, og en stykvis eksponentiel fordeling for overgange fra fuldtidsventilation til død, så der kan tages højde for øget dødelighed efter 30-årsalderen.

I modellen anvendes transitionssandsynligheder for SoC-behandlede på baggrund af data fra Critical Path Institute Duchenne Regulatory Science Consortium (C-Path D-RSC) database. Disse data justeres med UK-baserede observationsdata, se evt. afsnit 3.2.3. Ansøger argumenterer for, at denne justering sker med henblik på at afspejle forventningerne til danske patienters sygdomsprogression. Transitionssandsynlighederne ses i Tabel 14.

**Tabel 14. Transitioner observeret i C-Path-D-RSC Databasen (%)**

Fra/til	Stadie										
	1	2	3	4	5	7A	8A	6	7B	8B	9
Stadie 1	98%	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stadie 2	0%	97%	0%	3%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stadie 3	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Stadie 4	0%	0%	0%	96%	2%	0%	0%	2%	0%	0%	0%
Stadie 5	0%	0%	0%	0%	98%	2%	0%	0%	0%	0%	0%
Stadie 7A	0%	0%	0%	0%	0%	96%	3%	0%	0%	0%	0%
Stadie 8A	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%	0%	0%	0%	1%
Stadie 6	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	98%	2%	0%	0%
Stadie 7B	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	96%	4%	0%
Stadie 8B	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	99%	1%
Stadie 9	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

Datagrundlaget til beregning af transitionssandsynligheder er begrænset af:

- Et lavt antal transitioner observeret til og fra transferstadiet (stadie 3).
- Ingen data vedr. transition til det første ikke-ambulatoriske stadie (stadie 4) og fra stadie 4 til de to efterfølgende ikke-ambulatoriske stadier (stadie 5 og 6).

På grund af det begrænsede datagrundlag til afgrænsningen af helbredstilstandene blev transitionssandsynlighederne i modellen baseret på en systematisk indsamling af data blandt engelske klinikere, patienter og deres pårørende. Data vedrørende patienternes alder ved ind- og udtræden af de enkelte helbredstilstande dannede basis for simulering



af individuelle patientforløb. Disse data blev brugt som supplement til observerede data ved estimering af, hvor hurtigt patienterne overgik fra et stadie til det næste.

### Transitionssandsynligheder for givinostat

For givinostat-behandlede baseres transitionssandsynlighederne på transitionerne for SoC (Tabel 14) ganget med hazard ratioer (HR) som estimeres ved at få de modellerede median-værdier for LoA, NIV og FVC < 1 L til at matche værdierne der fremkommer ved ekstrapolering som beskrevet i afsnit 3.4.5, 3.4.5.2 og 3.4.5.3. Metodikken baseres på Excels' SOLVER-funktion. Konfidensintervallerne for givinostats HR-værdier er fremkommet på tilsvarende vis. I Tabel 15 fremgår HR som ganges på transitionssandsynlighederne fra Tabel 14, for at danne sygdomsforløbet for givinostat-behandlede.

**Tabel 15. Hazard ratioer anvendt til estimering af ansøgers transitionssandsynligheder for givinostat-behandlede**

Helbreds stadie transitioner	HR	Nedre CI	Øvre CI
To stadie 2 - Late ambulatory	■	■	■
To stadie 3 – Transfer	■	■	■
To stadie 4 – HTMF, no ventilation	■	■	■
To stadie 5 – No HTMF, no ventilation	■	■	■
To stadie 7a – No HTMF, night-time ventilation	■	■	■
To stadie 8a – Full time ventilation	■	■	■
To stadie 6 – HTMF, night-time ventilation	■	■	■
To stadie 7b – No HTMF, night-time ventilation	■	■	■
To stadie 8b – Full time ventilation	■	■	■
Mortalitets transitioner	HR		
Alle ovenstående stadie transitioner:	■		

Med udgangspunkt i antagelsen om, at effekt på 4SC betyder senere LoA inddrager MAIC-analysen de eksplorative effektmål LoA, NIV og FVC < 1 L som udgangspunkt for at relatere ændringer i det primære effektmål til ændringer i sygdomsprogression, afspejlet via ændringer i HR for givinostat-behandlede. I EPIDYS var der ét LoA-event og ingen events for NIV eller FVC < 1 L. Alle tre effektmål fremskrives over en livstidshorisont. I mangel på events for NIV og FVC < 1 L gør ansøger brug af konstante accelerationsfaktorer for at beregne forløbene for de to effektmål. Accelerationsfaktorerne er fastsat med reference til LoA-forløbet, hvilket vil sige, at en ændring i LoA-forløbet også ændrer på NIV og FVC-forløbene, disse er nærmere beskrevet i afsnit 3.4.5, 3.4.5.2 og 3.4.5.3.



Ansøger antager, at transitionssandsynlighederne for patienter, der stopper behandlingen med givinostat er lig gennemsnitsværdien af transitionssandsynlighederne for givinostat- og SoC-behandlede. Ansøger argumenterer ikke for antagelsen, og den indebærer en implicit antagelse om vedvarende men reduceret behandlingseffekt efter ophør.

Ansøger antager derudover at der ikke er nogen direkte forskel i mortalitet mellem givinostat og SoC, hvorfor HR = 1. Der modelleres dog indirekte effekt på dødeligheden idet LoA som effektmål som kobles til sygdomsforsinkelse og død.

#### **Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder**

Medicinrådet vurderer at patienterne i SoC-armen er modelleret til at leve 4-5 år kortere tid end forventningen til gennemsnitspatienterne i dansk klinisk praksis. I ansøgers model lever patienterne i alt 24,5 år. Konsekvensen er, at QALY-gevinsten for SoC-behandlede kan være underestimeret, hvilket også kan være tilfældet for interventionsarmen. Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at givinostat ikke har en direkte indflydelse på mortaliteten, men Medicinrådet vurderer det klinisk plausibelt og dokumenteret, at der er en sammenhæng mellem 4SC og tidspunktet for tab af gangfunktion (LoA).

Medicinrådet vurderer dog, at der er markant usikkerhed forbundet med effekten af givinostat sammenlignet med SoC.

Effektforskellen i EPIDYS er kun undersøgt i den ambulante fase, og der er væsentlig usikkerhed forbundet med effektestimaterne fra den indirekte sammenligning hvilket gør HR på tværs af modellens helbredsstadier usikre. For at afspejle betydningen af udsving i HR undersøges udsving i HR for den ambulante fase og ikke-ambulante fase i deterministiske følsomhedsanalyser (se afsnit 8.2) hvori parametrene varieres med spændet angivet af de tilhørende konfidensintervaller.

Enhver ændring i LoA-forløbet har konsekvens for NIV og FVC-forløbene, og forløbene er baseret næsten udelukkende på indirekte evidens. Medicinrådet undersøger betydningen af ændringer i LoA-forløbet på analysens resultat i en deterministisk følsomhedsanalyse.

Effekten efter behandlingsstop med givinostat er ikke dokumenteret tilstrækkeligt, om end Medicinrådet vurderer det klinisk plausibelt at der kan være en effekt af ukendt størrelse efter endt behandling. Medicinrådet undersøger dette i en deterministisk følsomhedsanalyse hvor transitionssandsynlighederne for givinostat-behandlede sænkes til SoC-niveau ved ophør på behandling med givinostat.

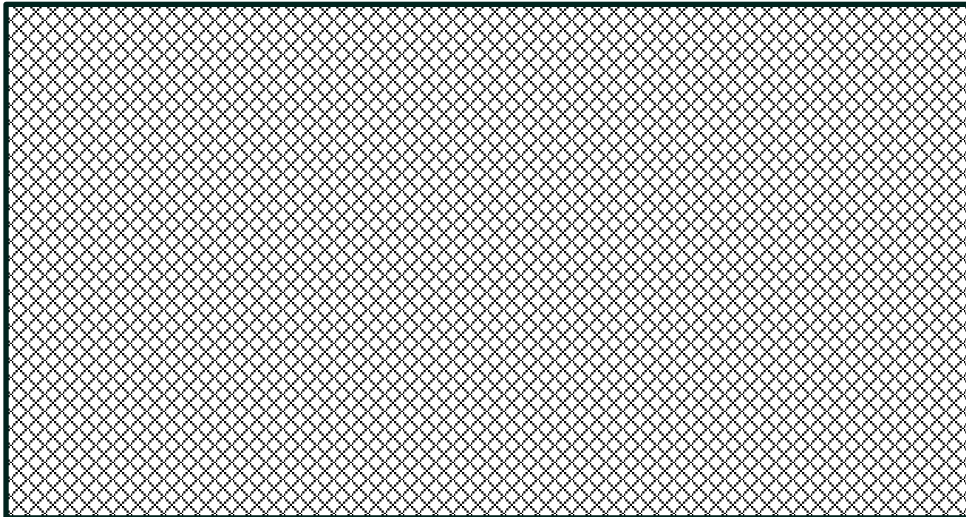
### **4.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser**

I Figur 22 og Figur 23 ses fordelingen af patienter på tværs af modellens helbredsstadier for hhv. givinostat og SoC som de fremgår af ansøgers analyse. Forskellen i de to fordelinger er alene baseret på HR og dermed ved, at patienter behandlet med givinostat modelleres at leve længere primært i de ambulatoriske stadier og i mindre grad i de ikke-ambulatoriske stadier.

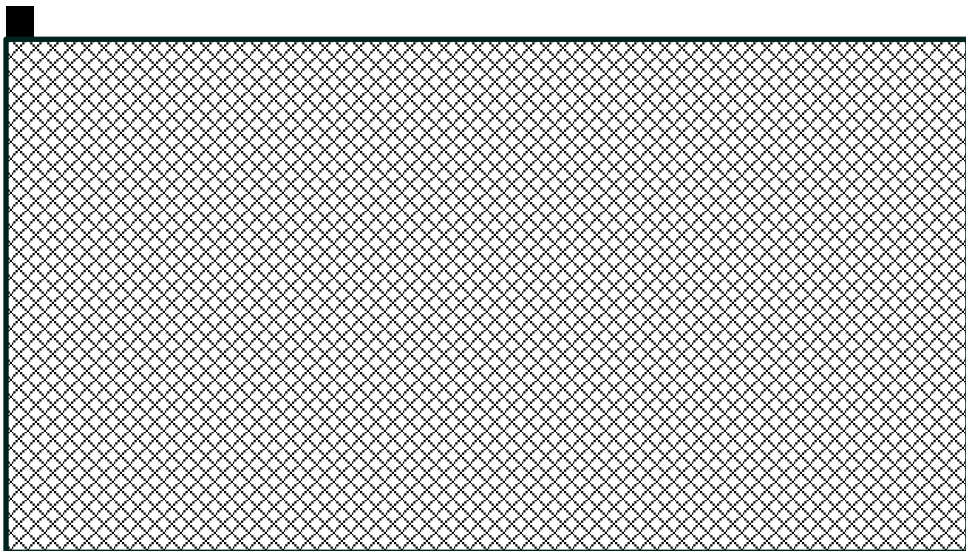


Medicinrådet bemærker, at den justerede sygdomsprogression for SoC-behandlede patienter i modellen resulterer i en samlet overlevelse, der er kortere end forventet for tilsvarende patienter i dansk klinisk praksis. Denne underestimering af sygdomsforløbet i SoC-armen medfører, at den relative forskel i sygdomsprogression mellem givinostat og SoC forstørres i modellen, hvilket kan bidrage til en systematisk overvurdering af den inkrementelle behandlingseffekt. I

Tabel 16 ses en opgørelse af hvor længe patienterne opholder sig i hvert enkelt stadie.



**Figur 22. Fordeling af patienter behandlet med givinostat i modellens helbredsstadier**



**Figur 23. Fordeling af patienter behandlet med SoC i modellens helbredsstadier**



**Tabel 16. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed**

	Givinostat	SoC	Forskel
<b>Totale leveår</b>	■	■	<b>9,2</b>
Leveår i tidligt ambulatorisk stadie	■	■	3,2
Leveår i sen-ambulatorisk stadie	■	■	1,6
Leveår i transferstadiet	■	■	0,7
Leveår i HTMF, ingen ventilator	■	■	1,7
Leveår i ingen-HTMF, ingen ventilator	■	■	1,5
Leveår i HTMF, natventilator	■	■	1,0
Leveår i ingen-HTMF, natventilator	■	■	0,6
Leveår i fuldtidsventilation	■	■	-1,1
Behandlingsvarigheder	■	■	4,1

De modellerede forskelle i opholdstid på tværs af helbredsstadier afspejler udelukkende modellens antagelser om relative forskelle i transitionssandsynligheder mellem givinostat og SoC. Estimaterne er ikke baseret på observerede forskelle i sygdomsmilepæle eller overlevelse i de kliniske studier, men fremkommer som et resultat af modellens struktur, herunder anvendelsen af konstante HR og ekstrapolation over en livstidshorisont.

#### **Medicinerådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser**

Medicinerådet vurderer, at det er meget vanskeligt at vurdere validiteten af transitions-sandsynlighederne grundet kort opfølgning og brug af resultater fra den indirekte sammenligning, der er behæftet med væsentlige usikkerheder. På baggrund af usikkerheden vedr. effekten af givinostat, både i relation til perioden dækket af EPIDYS og den efterfølgende langtidsekstrapolerede effekt, finder Medicinerådet det nødvendigt at foretage en række følsomhedsanalyser der afspejler konsekvensen af udsving i effekterne på tværs af modellens helbredsstadier, disse er beskrevet i afsnit 4.2.

## **5. Helbredsrelateret livskvalitet**

### **5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL**

Ansøger har afrapporteret HRQoL med instrumentet PODCI fra EPIDYS. Ansøger har desuden afrapporteret resultater fra PedsQL fra OLE-studiet. PODCI og PedsQL er spørgeskemaer målrettet børn og unge.



EQ-5D-5L indgik ikke i EPIDY og ansøger anvender derfor ekstern litteratur til beregning af nytteværdier, se evt. afsnit 5.2.

**Tabel 17. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet**

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
PODCI	72 uger	Klinisk effekt	EPIDYS	Afsnit 5.1.2
PedsQL	-	Klinisk effekt	OLE	Afsnit 5.1.3
EQ-5D-5L	Data kun opsamlet via én måling (ingen opfølgningstid).	Nytteværdier	Audhya et al. 2023	Afsnit 5.1.4
EQ-5D-3L	Data kun opsamlet via én måling (ingen opfølgningstid).	Nytteværdier	Crossnohere et al. 2021	Afsnit 5.1.5

### 5.1.1 Eksterne kilder

Ansøger anvender EQ-5D-5L data fra et eksternt studie af Audhya *et al.* 2023 som udgangspunkt for estimering af stadiespecifikke nytteværdier. Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning med henblik på at identificere relevante kilder som grundlag for analysens nytteværdier. I alt identificerede ansøger 6 relevante studier som kan danne grundlag for estimeringen, og argumenterer for at data i Audhya *et al.* 2023 repræsenterer det klinisk mest plausible bud på et datasæt der i tilstrækkelig grad afspejler de kliniske forventninger til stadiespecifikke nytteværdier.

Foruden data fra Audhya *et al.* 2023 inddrager Medicinrådet data fra Crossnohere *et al.* 2021 som yderligere ekstern kilde til brug ifm. vurderingen af klinisk plausible niveauer af helbredsrelateret livskvalitet og derigennem afledte nytteværdier.

### 5.1.2 PODCI fra EPIDYS

#### 5.1.2.1 Instrument og studiedesign

I EPIDYS blev PODCI (forkortet fra American Academy of Orthopaedic Surgeons Pediatric Musculoskeletal Function Instrument) anvendt til indsamling af livskvalitetsdata. PODCI er et valideret og sygdomsspecifikt spørgeskema der indeholder en række dimensioner som vurderer funktionen af de øvre ekstremiteter, transfers (f.eks. fra liggende til stående), mobilitet, fysisk formåen og sportsevner, komfort/smerte og glæde. Redskabet er udviklet af Pediatric Orthopaedic Society of North America (POSNA) og American Academy of Orthopaedic Surgeons.

Ansøger har anvendt instrumentet til at måle ændringen fra baseline til 18 måneder ud fra de fastlagte scores knyttet til hver dimension, for både drengene og deres forældre.



### 5.1.2.2 Dataindsamling

Tabel 18 antal besvarelser og besvarelsesandele ved de tre måletidspunkter. Det fremgår, at datakompletheden for PODCI var høj ved alle tidspunkter, med besvarelsesandele på 98,3 % ved baseline, 89,8 % ved 52 uger og 94,9 % ved 72 uger. Omfanget af manglende data var størst ved 52 uger og lavere ved både baseline og 72 uger. Ansøgere har ikke indsendt data opdelt på interventions- og komparatorarm. Ansøgere har ikke indsendt yderligere data vedrørende livskvalitet målt via PODCI. Det er derfor ikke muligt at beskrive besvarelsesprocenter fordelt på helbredsstadier. Det ses, at besvarelsesandele siden randomisering og besvarelsesandele på et givent tidspunkt blandt patienter, der fortsat er en del af studiet for klinisk effekt og sikkerhed, er sammenlignelige.

**Tabel 18. Oversigt over manglende data og besvarelsesprocenter knyttet til PODCI-instrumentet**

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering n = 120	Antal patienter med manglende data ved randomisering (%)	Antal patienter "at risk" til tiden X	Antal patienter som gennemførte (%)
Baseline	118	2 (1,7 %)	120	118 (98,3 %)
52 uger	106	14 (11,7 %)	118	106 (89,8 %)
72 uger	112	8 (7,1 %)	118	112 (94,9 %)

### 5.1.2.3 Resultater

Tabel 19 viser, at der ikke var signifikant forskel i udviklingen i HRQoL mellem de to behandlingsarme.

**Tabel 19. Analyse af standardiseret global funktionsskala scores fra PODCI, ændring fra baseline til 72 uger (ITT-population)**

Parametre	Givinostat + GC (n = 81)	Placebo +GC (n = 39)
Antal deltagere i analysen, n (%)	81 (100 %)	39 (100 %)
LSM (95 % CI)	-4,63 (-7,109; -2,155)	-7,59 (-11,173; -4,011)
Forskel i LSM (givinostat-placebo) (95 % CI)	2,96 (-1,4111; 7,331)	

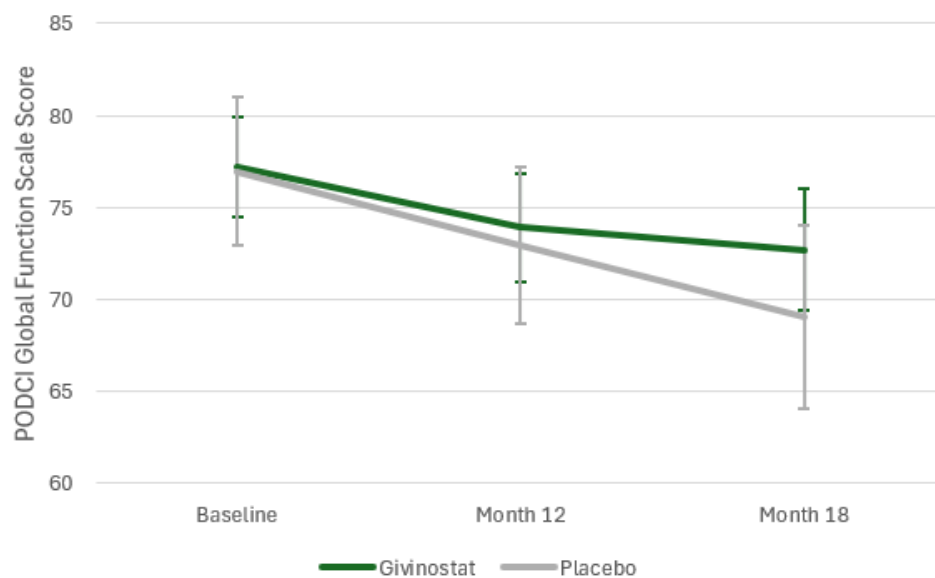
LSM, Least square mean.

Tabel 20 viser udvikling i HRQoL over tid for de to behandlingsarme. tværs af givinostat og SoC. I Figur 24 er forløbet, inklusive konfidensintervaller, afspejlet.



Tabel 20. HRQoL målt via PODCI global funktionsskala, summerende statistik

	Givinostat + GC (n = 81)		Placebo + GC (n = 39)		Intervention vs. komparator
	n	Gns. (SE)	n	Gns. (SE)	Difference (95 % CI), p-værdi
Baseline	81	77,17 (1,40)	39	76,95 (2,06)	0,228 (-4,66;5,11), ns
52 uger	81	73,91 (1,49)	39	72,93 (2,18)	0,972 (-4,23;6,17), ns
72 uger	81	72,70 (1,70)	39	69,02 (2,54)	3,68 (-2,30;9,67), ns



Figur 24. PODCI Global funktionsskala scores fra baseline til 18 måneder (EPIDYS ITT-population)

### 5.1.3 PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory) fra OLE

#### 5.1.3.1 Instrument og studiedesign

I OLE blev PedsQL anvendt både til indsamling af data for patienterne, der indgik i studiet, og fra forældre/pårørende til patienterne, hvor forældre/pårørende skulle angive forventet HRQoL for deres børn.

PedsQL Core består af fire domæner (fysisk, emotionel, social, skole) og hvert domæne kan besvares på en skala fra 0-4, hvor 0 er "aldrig udfordringer" og 4 er "næsten altid udfordringer". PedsQL Fatigue består af tre domæner (generel træthed, søvn/hvile, kognitiv træthed), og kan ligesom PedsQL Core besvares på en skala fra 0-4. Besvarelser på begge skemaer konverteres til en skala fra 0-100, hvor en højere score reflekterer bedre generel HRQoL og mindre træthed.



Ansøgers har ikke indsendt informationer om forventninger til HRQoL.

### 5.1.3.2 Dataindsamling

Ansøger målte livskvalitet for ITT-populationen ved baseline og efter 12, 24, 36, 48, 60 og 72 måneder, se Tabel 21. Tabel 21 viser, at besvarelsesandelen for PedsQL var høj ved baseline og måned 12, hvor 97 % af patienterne gennemførte spørgeskemaet. Herefter faldt besvarelsesandelen gradvist over opfølgingsperioden til 91 % ved måned 24, 64 % ved måned 36, 28 % ved måned 48, 6 % ved måned 60 og 3 % ved måned 72. Tabellen viser et fald i datakompletheden over tid, særligt efter måned 24, hvilket indikerer et frafald i de senere målinger.

**Tabel 21. Oversigt over manglende data og besvarelsesprocenter knyttet til PedsQL-instrumentet**

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering (n)	Antal patienter med manglende data ved randomisering (%)	Antal patienter der forventes at gennemføre (n)	Antal patienter der gennemførte (%)
Baseline	207	7 (3 %)	200	200 (97 %)
Måned 12	207	6 (3 %)	201	201 (97 %)
Måned 24	207	18 (9 %)	189	189 (91 %)
Måned 36	207	73 (35 %)	134	134 (64 %)
Måned 48	207	150 (72 %)	57	57 (28 %)
Måned 60	207	195 (94 %)	12	12 (6 %)
Måned 72	207	201 (97 %)	6	6 (3 %)

### 5.1.3.3 Resultater

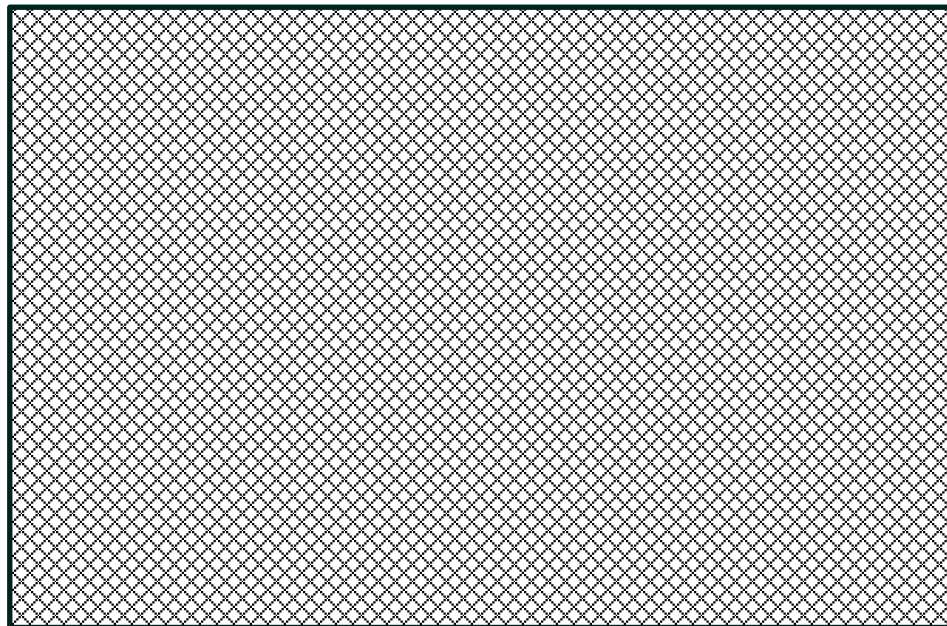
Tabel 22 viser resultaterne af PedsQL-målingerne for ITT-populationen relativt til baseline. Ved baseline var den gennemsnitlige PedsQL-score [redacted] blandt 200 patienter. Efter 12 måneder var den gennemsnitlige score [redacted] svarende til en gennemsnitlig ændring fra baseline på [redacted]. Ved måned 24 var den gennemsnitlige score [redacted], svarende til en ændring fra baseline på [redacted]. Ved måned 36 var den gennemsnitlige score [redacted], hvilket svarer til en gennemsnitlig ændring fra baseline på [redacted]. Ved måned 48 var den gennemsnitlige score [redacted], svarende til en ændring fra baseline på [redacted]. Ved måned 60 var den gennemsnitlige score [redacted], svarende til en ændring fra baseline på [redacted]. Ved måned 72 var den gennemsnitlige score [redacted], hvilket svarer til en ændring fra baseline på [redacted]. Samlet viser tabellen, at den gennemsnitlige PedsQL-score faldt fra



baseline til måned 36 og derefter lå relativt stabilt frem til måned 60, mens der ved måned 72 blev observeret en gennemsnitlig score over baselineniveauet.

**Tabel 22. HRQoL målt via PedsQL over tid, relativt til baseline**

	Total Score		Ændring fra baseline		
	N	Gns.	SD	Gns.	SD
Baseline	200	████	████	████	████
Måned 12	201	████	████	████	████
Måned 24	189	████	████	████	████
Måned 36	134	████	████	████	████
Måned 48	57	████	████	████	████
Måned 60	12	████	████	████	████
Måned 72	6	████	████	████	████



**Figur 25. PedsQL scores fra baseline frem til 72 måneder (ITT-populationen)**

#### 5.1.4 EQ-5D-5L (Audhya *et al.* 2023)

##### 5.1.4.1 Instrument og studiedesign

I studiet af Audhya *et al.* estimeres nytteværdier baseret på EQ-5D-5L-spørgeskemaet, med udgangspunkt i 63 drenge og mænd med DMD i USA i alderen 12-40 år. Ved besvarelse skulle respondenterne klassificere sig selv i et helbredsstadie, baseret på



funktionsniveauet i øvre og nedre ekstremiteter, behov for vejtrækningsstøtte og tilstedeværelsen af kardiomyopati. Stadierne er vist i Figur 26.

	Upper limb function	Respiratory support	Cardiomyopathy	n at baseline
Early ambulatory	Preserved upper limb	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	10
	Mildly impaired upper limb function	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	1
Late ambulatory	Preserved upper limb	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	6
	Mildly impaired upper limb function	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	2
Early non-ambulatory	Preserved upper limb	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	2
	Mildly impaired upper limb function	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	16
	Mildly impaired upper limb function	No daytime ventilation	With symptomatic cardiomyopathy	3
Late non-ambulatory	Moderately impaired upper limb	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	9
	Moderately impaired upper limb	No daytime ventilation	With symptomatic cardiomyopathy	4
	Moderately impaired upper limb	Nighttime and daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	5
	Loss of function	No daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	1
	Loss of function	Nighttime and daytime ventilation	Without symptomatic cardiomyopathy	2
	Loss of function	Nighttime and daytime ventilation	With symptomatic cardiomyopathy	2

**Figur 26. Helbredsstadier observeret i kohorten fra Audhya et al., inddelt ift. ekstremitetsfunktion behov for vejtrækningsstøtte og tilstedeværelsen af kardiomyopati**

#### 5.1.4.2 Dataindsamling

EQ-5D-5L besvarelser blev indsamlet én gang via et online spørgeskema. På grund af lav sample size for visse helbredsstadier (se evt. Figur 26) blev kategoriseringen af helbredsstadier yderligere muliggjort ud fra ekstremitetsfunktionen alene. Det indebærer, at helbredsstadier med få observationer blev sammenlagt eller defineret ud fra funktionstab i over- og underekstremiteter frem for den fulde oprindelige stadietildeling. Denne tilgang blev anvendt for at sikre et tilstrækkeligt datagrundlag for estimering af EQ-5D-5L-værdier på tværs af sygdomsstadier. . Antal besvarelser varierede mellem helbredsstadierne, og for enkelte stadier var datagrundlaget begrænset. Antallet af observationer pr. helbredsstadie fremgår af Figur 26. Funktion i benene førte til klassificering som ambulans, senambulans eller ikke-ambulans. For ikke-ambulante personer blev patienter med ingen eller begrænset påvirkning af funktionen i armene kategoriseret som tidlig ikke-ambulans patient, mens de der havde begrænset eller ingen funktion i armene blev kategoriseret som sen ikke-ambulans.

#### 5.1.4.3 Resultater

Data fra EQ-5D-5L spørgeskemaerne er ikke tilgængelige for Medicinrådet og kan derfor ikke præsenteres. Resultaterne fra Audhya indgår i stedet som nytteværdier præsenteret i afsnit 5.2 og herunder i Tabel 23.



**Tabel 23. Oversigt over nytteværdier fra Audhya et al. 2023b**

	Resultat [95 % CI]	Instrument + præferencevægt	Kommentar
Nytteværdier fra Audhya et al. 2023b			Helbredsstadie mapped af Audhya et al. (2023b)
Tidligt ambulatorisk stadie (1)	0,79 (NA)	EQ-5D-5L, US	Tidlig ambulant
Senambulatorisk stadie (2)	0,64 (NA)	EQ-5D-5L, US	Sen ambulant
Transferstadiet (3)	0,64 (NA)	EQ-5D-5L, US	Sen ambulant
Hånd-til-mund funktion (HTMF) intakt, ingen behov for vejtrækningshjælp om natten (4)	0,31 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra tidlig ikke-ambulant
Ingen HTMF, ingen behov for vejtrækningshjælp om natten (5)	0,23 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra sen ikke-ambulant
HTMF intakt, behov for vejtrækningshjælp om natten (6)	0,30 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra tidlig ikke-ambulant
Ingen HTMF, behov for vejtrækningshjælp om natten (7)	0,22 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra sen ikke-ambulant
Fuldtidsventilation (8)	0,21 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra sen ikke-ambulant

### 5.1.5 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Ingen af instrumenterne viser forbedret HRQoL ved behandling med givinostat relativt til SoC.

Medicinrådet vurderer at PedQL og PODCI-spørgeskemaerne er relevante som supplement til EQ-5D, men at der for alle dataindsamlinger er væsentlige usikkerheder forbundet med lav stikprøvestørrelse, lave besvarelsesandele ved sene målinger og få målinger.

Det er en væsentlig usikkerhed, at der i EPIDYS ikke er indsamlet besvarelser på EQ-5D-spørgeskemaet, ligesom der eksisterer validerede mapping-algoritmer til mapping fra PedQL til EQ-5D, men disse er ikke søgt anvendt. Dette begrænser muligheden for at udlede nytteværdier direkte fra studiedata og øger dermed afhængigheden af eksterne kilder til nytteværdier.

For de eksterne HRQoL-data er der yderligere usikkerhed forbundet med, at de anvendte kliniske selvklassifikationer ikke svarer direkte til modellens helbredsstadier. I de eksterne studier er patienterne klassificeret ud fra bredere kliniske karakteristika, herunder ambulant status, funktion i øvre ekstremiteter, behov for respiratorisk støtte og kardio-myopati. Modellens helbredsstadier er derimod defineret mere specifikt ud fra sygdomsprogressionen i den sundhedsøkonomiske model, herunder tidligt og sent ambulant



stadie, transferstadie, tab af hånd-til-mund-funktion og behov for natlig eller fuldtidsventilation. Det betyder, at enkelte eksterne helbredsstadier kan overlape med flere modelstadier, og at nytteværdierne derfor må kobles til modellens stadier ved mapping og vægtede gennemsnit. Dette gør koblingen mellem observeret livskvalitet og modellens helbredsstadier mindre præcis og medfører usikkerhed om de stadiespecifikke nytteværdier, særligt fordi modellens QALY-gevinst afhænger af, hvor længe patienterne opholder sig i de enkelte helbredsstadier.

## 5.2 Nyttværdier

### 5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Tabel 20 angiver den primære kilde der danner grundlag for estimeringen af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse. Nyttværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder. Værdisættet er baseret på amerikanske nytteværdier.

**Tabel 24. Grundlag for estimering af nytteværdier**

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	US	Audhya et al. 2023b	Identificeret i systematisk litteratursøgning

### 5.2.2 Beregning af nytteværdier

Analysen anvender stadiespecifikke og behandlingsuafhængige nytteværdier. Ansøger har antaget, at der ikke er forskel i HRQoL på tværs af behandlingsarmene (og dermed er forskelle i HRQoL udelukkende drevet af tiden en patient opholder sig i et givent stadie.

Audhya anvender ikke en regressionsmodel, da data er indsamlet på ét tidspunkt. De usikkerheder som skyldes studiedesign og stikprøvestørrelsen er ikke forsøgt reduceret. En nærmere beskrivelse af studiedesign og dataopsamling forud for beregning af nytteværdierne er beskrevet i afsnit 5.1.4.

Ansøger inkluderer derudover fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser og rygradsrelateret kirurgi. Alle varigheder er baseret på antagelser. Givinstat har ikke dokumenteret en forskel i behov for rygradsrelateret kirurgi, hvorfor frekvensen af denne sættes lig frekvensen for SoC-behandlede. De resterende fald gennemgås ikke yderligere, da alle fald har meget lille betydning for analysens resultat. Faldene er præsenteret i Tabel 25.



**Tabel 25. Oversigt over inkluderede fald i nytteværdi pga. behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE)**

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE)	Fald i nytteværdi	Varighed (dage)	QALY-reducering
Diarré	0,047	3,5	-0,00045
Mavesmerter	0,047	3,5	-0,00045
Øvre mavesmerter	0,047	3,5	-0,00045
Opkast	0,095	1,8	-0,00047
Rygradskirurgi	0,07	365	-0,07

### 5.2.3 Resultater for nytteværdier

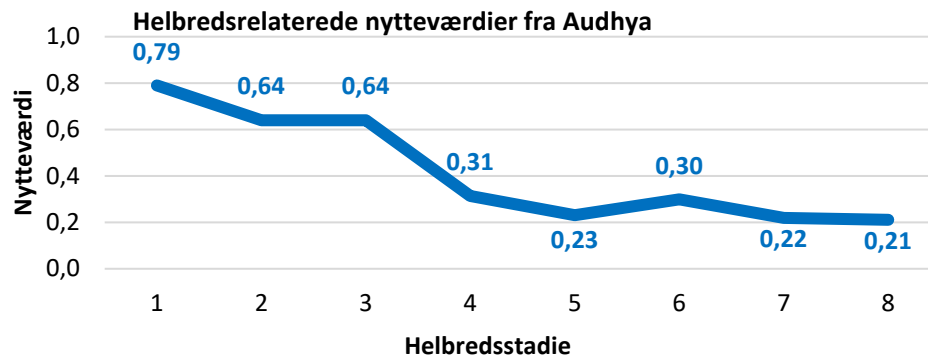
Tabel 26 angiver resultaterne for nytteværdier i Audhya et al. 2023b, Figur 27 afspejler resultaterne grafisk.

**Tabel 26. Oversigt over nytteværdier og fald i nytteværdier anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse**

	Resultat [95 % CI]	Instrument + præferencevægt	Kommentar
Nytteværdier fra Audhya et al. 2023b			Helbredsstadie mapped af Audhya et al. (2023b)
Tidligt ambulatorisk stadie (1)	0,79 (NA)	EQ-5D-5L, US	Tidlig ambulant
Senambulatorisk stadie (2)	0,64 (NA)	EQ-5D-5L, US	Sen ambulant
Transferstadiet (3)	0,64 (NA)	EQ-5D-5L, US	Sen ambulant
Hånd-til-mund funktion (HTMF) intakt, ingen behov for vejrtrækningshjælp om natten (4)	0,31 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra tidlig ikke-ambulant
Ingen HTMF, ingen behov for vejrtrækningshjælp om natten (5)	0,23 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra sen ikke-ambulant
HTMF intakt, behov for vejrtrækningshjælp om natten (6)	0,30 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra tidlig ikke-ambulant
Ingen HTMF, behov for vejrtrækningshjælp om natten (7)	0,22 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra sen ikke-ambulant
Fuldtdsventilation (8)	0,21 (NA)	EQ-5D-5L, US	Vægtet gns. af værdier fra sen ikke-ambulant



	Resultat [95 % CI]	Instrument + præferencevægt	Kommentar
Nytteværdier fra Crossnohere et al. 2021			
Tidligt ambulatorisk stadie (1)	0,65 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Senambulatorisk stadie (2)	0,49 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Transferstadiet (3)	0,49 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Hånd-til-mund funktion (HTMF) intakt, ingen behov for vejtrækningshjælp om natten (4)	0,31 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Ingen HTMF, ingen behov for vejtrækningshjælp om natten (5)	0,31 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
HTMF intakt, behov for vejtrækningshjælp om natten (6)	0,26 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Ingen HTMF, behov for vejtrækningshjælp om natten (7)	0,26 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Fuldtidsventilation (8)	0,26 (N/R)	EQ-5D-3L, US	
Fald i nytteværdier			Kilde
Diarré	0,047	EQ-5D, UK	Vamorolon NICE rapport, tabel 57 (Sullivan et al. (2011))
Mavesmerter	0,047	EQ-5D, UK	Antaget ens med diarré
Upper abdominal pain	0,047	EQ-5D, UK	Antaget ens med diarré
Opkast	0,095	EQ-5D, UK	Vamorolon NICE rapport, tabel 57 (Hagiwara et al. (2018))
Rygradskirurgi	0,07		Vamorolon NICE rapport, (Matza et al. (2015))

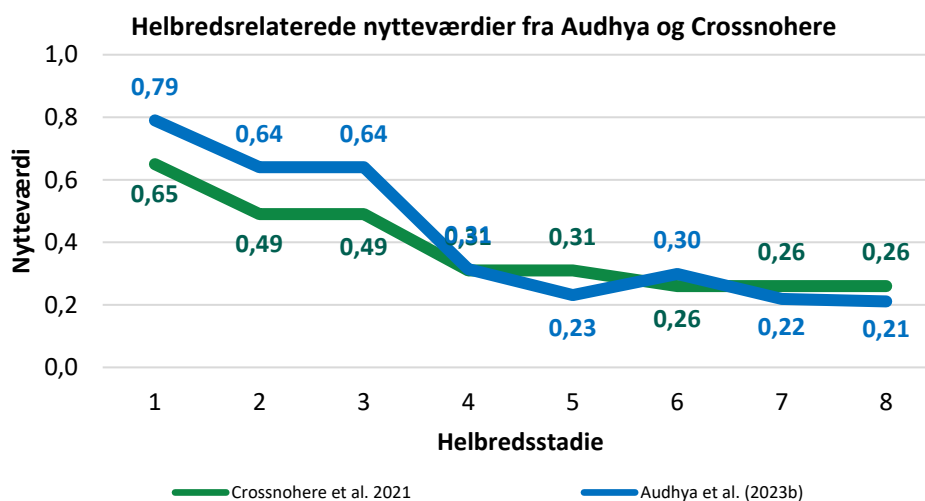


Figur 27. Oversigt over nytteværdisæt anvendt i Medicinrådets scenarieanalyser

#### 5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at nytteværdierne er behæftet med væsentlige usikkerheder. Medicinrådet anvender Audhya, og udfører en følsomhedsanalyse baseret på data fra studiet af Crossnohere *et al.* [30]. Studiet af Crossnohere er 2 år ældre end Audhya, baseret på samme metodik og anvendt i forbindelse med Medicinrådets vurdering af vamorolon. Studiet kommer frem til nytteværdier, der er lavere end Audhya *et al.* i den ambulante fase, og vurderes derfor med rimelighed at repræsentere en relevant følsomhedsanalyse for at belyse konsekvenserne af et generelt set lavere livskvalitetsniveau, sammenlignet med det som fremgår af Audhya. Valg af nytteværdier har betydning for analysens resultat. Det skyldes, at størstedelen af den modellerede effekt af givnostat opnås i de første tre (ambulante) helbredsstadier. Medicinrådet bemærker desuden, at data ikke er indsamlet på samme instrument, og der anvendes desuden amerikanske præferencevægte. Medicinrådet anvender ansøgers fald i nytteværdi i de første tre helbredsstadier, da disse har meget begrænset betydning for analysens resultat.

En nærmere gennemgang af Crossnohere *et al.* 2023b fremgår af [Medicinrådets vurderingsrapport vedr. Vamorolon](#). I figur Figur 28 ses forskellen mellem de estimerede nytteværdier i Crossnohere og Audhyas.



Figur 28. Helbredsrelaterede nytteværdier fra Audhya og Crossnohere

## 6. Omkostninger

Ansøgers omkostningsopgørelse dækker over lægemiddelomkostninger og monitoreringsomkostninger på sygehuset.

### 6.1 Lægemiddelomkostninger

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

Lægemidlerne i analysen dækker over givinostat samt prednisolon og deflazacort. Behandlingerne er alle tabletbehandling.

Compliance i EPIDYS var 98,3 % for givinostat-behandlede og 98,1 % for SoC-behandlede. Relativ dosisintensitet i EPIDYS var 84,6 % for givinostat-behandlede og 90,2 % for SoC-behandlede, men ansøger antager at denne er 100 % i analysen. I EPIDYS stoppede 7 patienter behandlingen med givinostat og 2 patienter behandlingen med SoC, hvilket ansøger i modellen antager svarer til en fast rate for behandlingsophør på 0,34 % pr. cyklus for givinostat-behandlede, og 0,19 % for SoC-behandlede. Da denne rate er forbundet med usikkerhed udformer Medicinrådet en følsomhedsanalyse som undersøger konsekvensen for resultatet, ved udsving i parameteren.

Ansøger har anvendt dosisfordelingen for både givinostat og glukokortikoider fra EPIDYS som beskrevet i hhv., afsnit 3.3.2 og 3.3.3. Andelen af patienter i de forskellige vægtekategorier følger en normalfordeling pba, den alderstilsvarende baggrundsbefolkning. Dosisfordelingerne er baseret på seneste præspecificerede data-cut og ansøger muliggør beregning af lægemiddelomkostningerne på to måder, begge baseret på vægtintervaller og dosisstørrelse jf. SmPC'et:

- **Omkostning pr. udleveret dosis**, hvor omkostningerne estimeres som en funktion af det totale antal pakninger en patient får i modellens tidshorisont, antallet af dage en



pakning forventes at dække samt antal udleveringer pr. modelcyklus. Denne tilgang til omkostningsestimering medregner lægemiddelspild.

- **Omkostning pr. cyklus**, hvor omkostningerne estimeres som en funktion af den totale mængde givinostat pr. cyklus uden hensyntagen til lægemiddelspild eller dosisreduktionerne baseret på dosisfordelingen fra EPIDYS. Her antages de facto at pakninger kan deles imellem patienter.

Ansøger anvender en fordeling af prednisolon og deflazacort baseret på data fra EPIDYS, hvor 20,5 % fik prednisolon og 79,5 % fik deflazacort, og argumenterer for, at dette forventes at svare til fordelingen i dansk klinisk praksis. Yderligere antager virkningen ved behandling med glukokortikoiderne fortsættes indtil patienterne overgår til stadie 8 (fuldtidsventilering).

#### **Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger**

Medicinerådet udskifter AIP med SAIP i hovedanalysen, Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af lægemidler og vurderer det mest passende at anvende omkostning pr. udleveret dosis, med inkludering af lægemiddelspild, som grundlag for hovedanalysen. Jf. afsnit 2.2 beholder Medicinerådet startalderen i modellen til 6 år. Lægemiddelomkostninger til givinostat har afgørende betydning for omkostningssammenligningen mod SoC.

Medicinerådet vurderer derudover, at den faste rate af behandlingsophør introducerer usikkerhed hvis betydning bør undersøges i en deterministisk følsomhedsanalyse, da estimatet er baseret på studiedata med kort opfølgingsperiode og anvendes livslangt i modellen. Medicinerådet varierer raten arbitrært med +/- 20 %.

#### **6.1.1 Forslag til alternativ aftale**

Ansøger har indsendt et forslag til en alternativ aftale. Aftalen er todelt og afspejler:

1. Muligheden for at inkludere en flad rabat på givinostats pakkepris (AIP).

Ansøger angiver, at den alternative aftale har til hensigt at reducere omkostningerne til givinostat til et niveau hvor usikkerheden vedr. effekten af givinostat bliver mere acceptabel.

#### **Medicinerådets vurdering af forslag til alternativ aftale**

Medicinerådet vurderer, at ansøgers forslag til alternativ aftale punkt 1 ikke er at betragte som en alternativ aftale. En flad rabat er i udgangspunktet en mulighed i alle vurderinger, med eller uden alternativ aftale.

I forhold til punkt 2 vurderer Medicinerådet at dette kan aflaste en andel af de omkostninger der relaterer sig til et stigende forbrug af givinostat pr. patient pr. år, idet givinostat doseres vægtafhængigt.

Medicinerådet har drøftet om der er basis for at overveje et eventuelt stopkriterie ved en passende sygdomsmilepæl – f.eks. ved tidspunkt for LoA, hvorefter der mangler



dokumentation for givnostats kliniske effekt. Medicinrådet finder, at der ikke er kliniske argumenter som understøtter en sådan beslutning.

## 6.2 Hospitalsomkostninger

### 6.2.1 Administrationsomkostninger

Ikke inkluderet i ansøgningen idet alle lægemidler indtages oralt og derfor antages ikke at generere omkostninger for sundhedsvæsenet ud over det som indfanges ifm. Sygdomshåndtering.

#### Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

### 6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger anvender ekstern litteratur (Landfeldt *et al.* 2017a) som grundlag for estimering af de direkte omkostninger til sygdomshåndtering i analysen. Studiet er foretaget med udgangspunkt i det engelske sundhedsvæsen, og danner basis for en opgørelse af omkostninger på tværs af de enkelte helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model. Ansøger beskriver, at brugen af ekstern litteratur sker som en konsekvens af, at det ikke har været muligt at estimere omkostninger for de enkelte helbredsstadier i en dansk kontekst.

Ansøger tillægger de samme omkostninger til alle tre behandlinger. Derved estimeres omkostningerne pr. cyklus som en funktion af andelen af patienter i hver behandlingsarm der befinder sig i hvert stadie til en given tid. Endelig har ansøger konverteret omkostningerne til danske kroner og fremskrevet disse til nutidsværdi (2024).

**Tabel 27. Omkostninger til sygdomshåndtering i den sundhedsøkonomiske model**

Helbredsstadie	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Early ambulatory		130,744	
Late ambulatory		137,115	
Transfer		137,115	
HTMF, no ventilator	Årlig omkostning	202,058	Landfeldt et al. 2017
No HTMF, no ventilator		202,058	
HTMF, night ventilator		202,058	
No HTMF, night vent		338,071	
Full time ventilation		338,071	



### Medicinerådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinerådet gør opmærksom på de åbenlyse begrænsninger forbundet med at overføre omkostninger fra ét sundhedsvæsen til et andet, uden forudgående kvalificering af data. Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med sygdomshåndtering.

#### 6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøger antager at alle omkostninger relateret til uønskede hændelser opstået ifm. behandlingen (TEAE) med en frekvens fra 5 % i begge behandlingsarme er indfanget via dosisreduktioner eller sygdomshåndtering, og inkluderer derfor ikke yderligere omkostninger hertil i analysen.

### Medicinerådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, På trods af udeladelsen vurderer Medicinerådet dog, at antagelsen har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger.

## 6.3 Patientomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger da omkostningerne til sygdomshåndtering er stadiafhængige og inkluderet på et aggregeret niveau. Ansøger vurderer at det underestimerer de stadiafhængige omkostninger og fraser omkostningerne forbundet med pårørendes tidsforbrug.

### Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger og ser sig enig i ansøgers vurdering af, at der må forventes at være et væsentligt resursetræk for særlig pårørende. I Medicinerådets hovedanalyse vurderes de to behandlinger som minimum jævnbyrdige på effekt og sikkerhedsniveau, hvilket betyder, at forskellen i resursetrækket for en pårørende ikke vil forventes at være væsentlig forskellig.

# 7. Ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinerådets analyse

Medicinerådet har foretaget ændringer til ansøgers analyse. Disse fremgår af Tabel 28.

**Tabel 28. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinerådets analyse**

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
Valg af analyse-type	Én hovedanalyse (CUA)	To scenarieanalyser: En cost-utility-analyse og en omkostningsanalyse.	Afsnit 2.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Andel givinostat-behandlede der får behov for rygradskirurgi	Reduceret ift. SoC, hvor den er halveret	Jævnbyrdigt med SoC	Afsnit 5.2.2

## 8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

### 8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse for to scenarier jf. afsnit 2.1, der begge er behæftet med væsentlig usikkerhed. Scenarierne præsenteres med og uden effekten af den alternative aftale (se evt. afsnit 6.1.1).

#### 8.1.1 Scenarie 1

I scenarie 1 **uden** en alternativ prisaftale estimeres en QALY-gevinst pr. patient på ca. [redacted] QALY ([redacted] leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted]. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. [redacted], mens ICER er ca. [redacted] pr. QALY.

I scenarie 1 **med** en alternativ aftale estimeres en QALY-gevinst pr. patient på ca. [redacted] QALY ([redacted] leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted]. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. [redacted], mens ICER er ca. [redacted] pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger for givinostat. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandling med givinostat, samtidig med at nytteværdien er højere og dødeligheden lavere i de tidligere helbredsstadier, før tab af gangfunktion, sammenlignet med efterfølgende stadier.

**Table 29. Scenarie 1 uden alternativ aftale - Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed, DKK**

	Givinostat	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sygdomshåndtering	3.415.251	3.045.787	369.463



	Givinostat	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	■	■	■
Totale QALYs	■	■	■
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		

**Tabel 30. Scenarie 1 med alternativ aftale - Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed, DKK**

	Givinostat	SoC	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Sygdomshåndtering	3.415.251	3.045.787	369.463
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	■	■	■
Totale QALYs	■	■	■
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: ■ Beregnet med SAIP: ■		

### 8.1.2 Scenarie 2

I scenarie 2 **uden** en alternativ prisaftale estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger over 5 år til ca. ■. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. ■.

I scenarie 2 **med** en alternativ prisaftale estimeres de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger til ca. ■. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. ■.

Forskellen er drevet af lægemiddelomkostningerne til givinostat.



**Tabel 31. Scenarie 2 uden alternativ aftale - Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdelighed, DKK.**

	Givinostat	SoC	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Sygdomshåndtering	664.882	664.882	0
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

**Tabel 32. Scenarie 2 med alternativ aftale - Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdelighed, DKK.**

	Givinostat	SoC	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Sygdomshåndtering	664.882	664.882	0
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

## 8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

### Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af Medicinrådets følsomhedsanalyser viser, at det især er valg af nytteværdier og ændringer i effekten af givinostat i den ambulante fase der har betydning for resultatet.



**Tabel 33. Scenarie 1 uden alternativ aftale – Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			■	■	■
Funktion til fremskrivning af LoA	Fremskrivning af andelen som opnår LoA sættes til Gen Gamma i stedet for Log Normal	Usikkerhed omkring LoA-forløb ud over studiets opfølgningstid og den indirekte sammenligning.	■	■	■
Nytteværdisæt	Crossnohere et al. 2021	Anvendt ifm. vurdering af vamorolon	■	■	■
HR i stadie 1-3	Ændres til <b>øvre</b> konfidensinterval	Fremskrevet effekt i ambulante fase er usikker.	■	■	■
Afsnit 4.2	Ændres til <b>nedre</b> konfidensinterval		■	■	■
HR i stadie 4-8	Ændres til <b>øvre</b> konfidensinterval	Ekstrapoleret effekt i ikke-ambulant fase er usikker	■	■	■
Afsnit 4.2	Ændres til <b>nedre</b> konfidensinterval		■	■	■
Transitionssandsynlighed efter stop på givinostat. Samtlige sættes lig SoC-armen	Givinostat = SoC transitioner	Klinisk plausibelt at der er afledt effekt af behandling med givinostat efter behandlingsophør, men størrelsesorden er usikker.	■	■	■
Afsnit 4.2					
Rate af behandlingsophør for givinostat	Ændres +20 % (fra 0,34 % til 0,41 %)	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■	■	■
Afsnit 2.2					
Rate af behandlingsophør for givinostat	Ændres - 20 % (fra 0,34 % til 0,27 %)	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■	■	■
Afsnit 2.2					



**Tabel 34. Scenarie 1 med alternativ aftale – Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			■	■	■
Funktion til fremskrivning af LoA	Gen-Gamma	Usikkerhed omkring LoA-forløb ud over studiets opfølningstid og den indirekte sammenligning.	■	■	■
Nytteværdisæt	Crossnohere et al. 2021	Anvendt ifm. vurdering af vamorolon	■	■	■
HR i stadie 1-3	Ændres til <b>øvre</b> konfidensinterval	Ekstrapoleret effekt i ambulans fase er usikker	■	■	■
Afsnit 4.2	Ændres til <b>nedre</b> konfidensinterval		■	■	■
HR i stadie 4-8	Ændres til <b>øvre</b> konfidensinterval	Ekstrapoleret effekt i ikke-ambulans fase er usikker	■	■	■
Afsnit 4.2	Ændres til <b>nedre</b> konfidensinterval		■	■	■
Transitionssandsynlighed efter stop på givinostat	Givinostat = SoC transitioner	Klinisk plausibelt at der er afledt effekt af behandling med givinostat efter behandlingsophør, men effekten er usikker.	■	■	■
Afsnit 4.2					
Rate af behandlingsophør for givinostat	Ændres +20 %	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■	■	■
Afsnit 2.2					
Rate af behandlingsophør for givinostat	Ændres -20 %	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■	■	■
Afsnit 2.2					



**Tabel 35. Scenarie 2 uden alternativ aftale – Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			■
Rate af behandlingsophør for givinostat Afsnit 2.2	Ændres +20 %	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■
Rate af behandlingsophør for givinostat Afsnit 2.2	Ændres -20 %	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■

**Tabel 36. Scenarie 2 med alternativ aftale - Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK**

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>			■
Rate af behandlingsophør for givinostat Afsnit 2.2	Ændres +20 %	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■
Rate af behandlingsophør for givinostat Afsnit 2.2	Ændres -20 %	Sparsomt datagrundlag bag antagelse om livslang fast rate for behandlingsophør	■

#### **Probabilistisk følsomhedsanalyse**

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse grundet usikkerhed om den relative langtidseffekt af givinostat, anvendelsen af en uforankret MAIC, ekstrapolation af sygdomsprogression over en livstidshorisont samt koblingen mellem eksterne nytteværdier og modellens helbredsstadier. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en probabilistisk følsomhedsanalyse for sammenligningen af givinostat og SoC. I stedet præsenteres de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse i de følgende afsnit.



## 9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 37 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for scenarie 1. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2

**Tabel 37. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER for scenarie 1**

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
<b>Strukturelt</b>		
Relativ effekt: Fremskrivning af sygdomsmilepæle, indirekte sammenligning og indirekte overlevelses- og livskvalitetsgevinst.	Effekter på respiratoriske endepunkter (NIV og FVC < 1 L) er ikke observeret direkte i de randomiserede studier, men afledes via brug af accelerationsfaktorer, baseret på ekstrapoleret tid til LoA. Effekten på LoA estimeres gennem en uforankret MAIC mod ekstern RWD med begrænsede muligheder for justering af systematiske forskelle i populationerne. Modellen antager ingen direkte mortalitets effekt (HR = 1), men genererer længere overlevelse og bedre livskvalitet gennem forsinket sygdomsprogression.	Usikkerheden kan kun delvist belyses, da flere af modelantagelserne og parametrene er indbyrdes afhængige. Følsomhedsanalysen viser, at ICER i høj grad afhænger af antagelsen om behandlingsvarighed i de sene helbredstilstande. Tidligere behandlingsstop reducerer omkostningerne væsentligt, mens QALY-gevinsten kun påvirkes begrænset. Det tyder på, at fortsat behandling sent i sygdomsforløbet primært driver omkostningerne.
Nytteværdier (HRQoL)	Nytteværdier er baseret på et eksternt studie og mappet til modellens helbredstilstande. Der er usikkerhed om overførbare til dansk klinisk praksis.	Testet via deterministisk følsomhedsanalyser. Ændringer i nytteværdier påvirker QALY-gevinsten og har betydning for ICER.
<b>Parameter</b>		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses (se afsnit 3.6.2)



# 10. Budgetkonsekvenser

## 10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyser bygger på patientantal og - optag angivet i afsnit 1.2. Alle scenarier afspejles med og uden effekten af den alternative aftale.

## 10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

### 10.2.1 Scenarie 1

I scenarie 1 **uden** en alternativ prisaftale estimeres det, at anvendelse af givinostat vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 38. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [redacted].

I scenarie 1 **med** en alternative aftale estimeres det, at anvendelse af givinostat vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [redacted].

**Tabel 38. Scenarie 1 uden alternativ aftale - Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Regionale omkostninger ved anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



**Tabel 39. Scenarie 1 med alternativ aftale - Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Regionale omkostninger ved anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	■	■	■	■	■
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
<b>Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	■	■	■	■	■
Total ved ikke-anbefaling	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

### 10.2.2 Scenarie 2

I scenarie 2 **uden** en alternativ prisaf tale estimeres det, at anvendelse af givinostat vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 38. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■■■■■ i år 5.

I scenarie 2 **med** en alternative aftale estimeres det, at anvendelse af givinostat vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■■■■■.

**Tabel 40. Scenarie 2 uden alternativ aftale - Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Regionale omkostninger ved anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	■	■	■	■	■
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
<b>Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Øvrige regionale hospitals- omkostninger	■	■	■	■	■
Total ved ikke-anbefaling	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

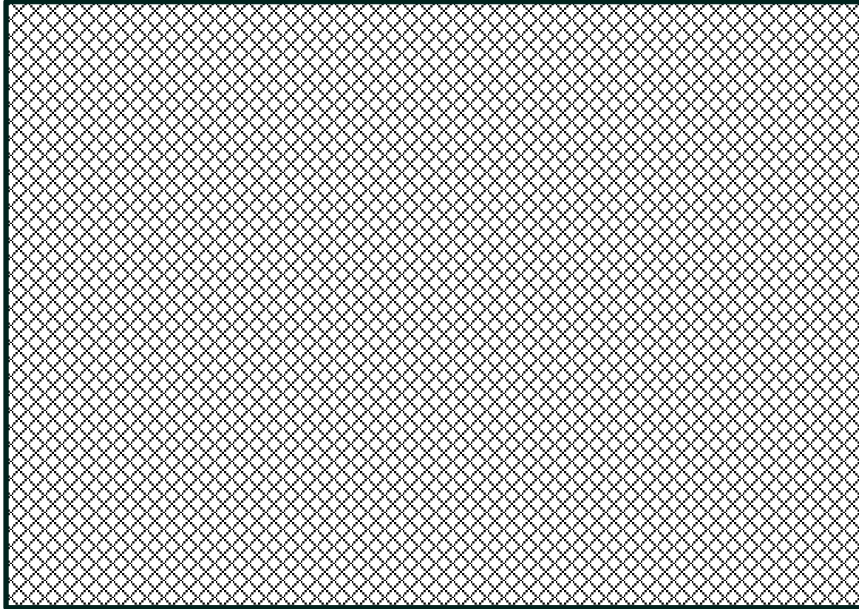
**Tabel 41. Scenarie 2 med alternativ aftale - Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)**

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Regionale omkostninger ved anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitals- omkostninger	■	■	■	■	■
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
<b>Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling</b>					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitals- omkostninger	■	■	■	■	■
Total ved ikke-anbefaling	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

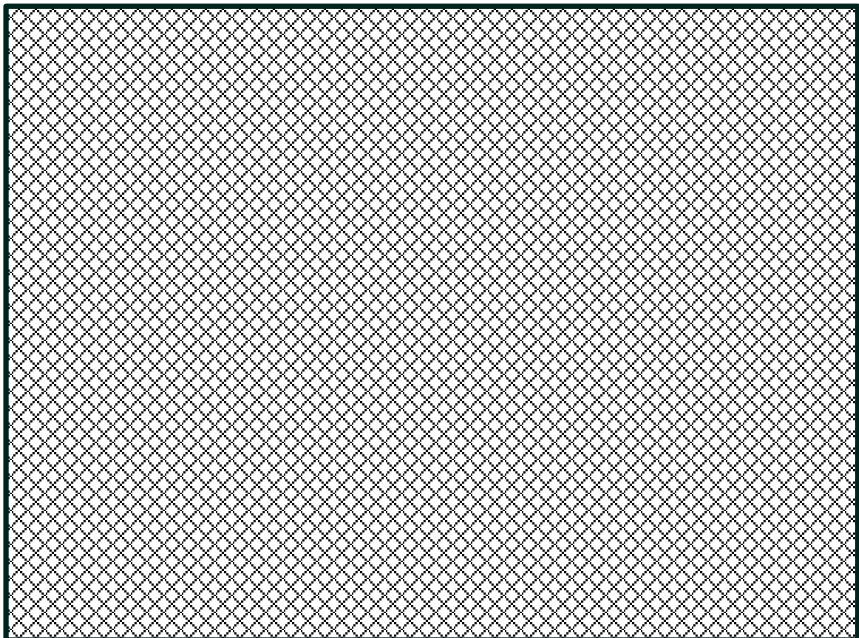


# 11. Bilag

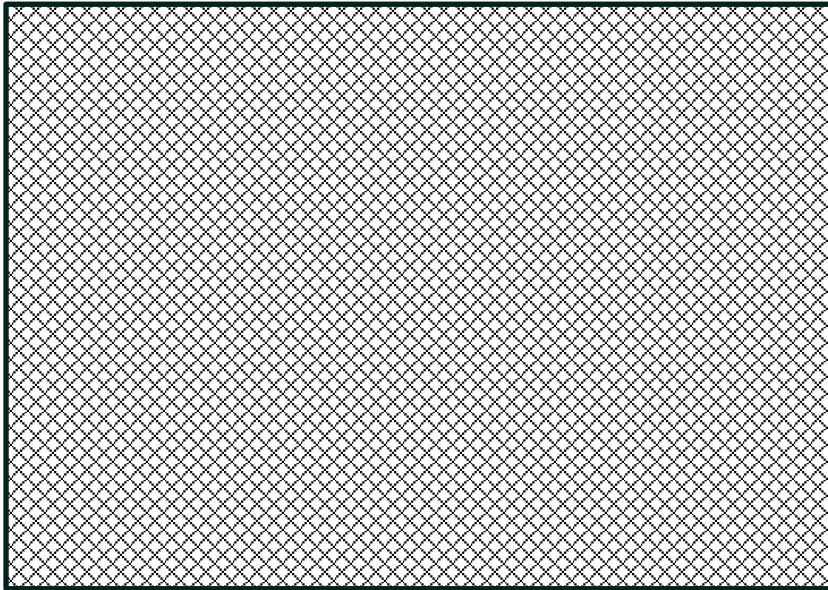
Bilag 1 – Log-kumulative plots og Schoenfeld-residualer for LoA, NIV og FVC < 1 L



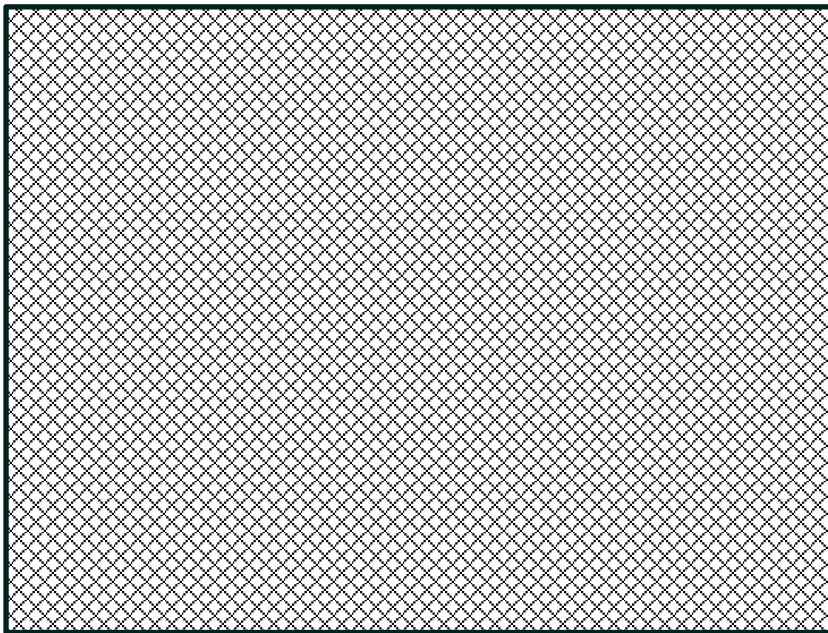
Figur 29. Log-cumulative hazards plot for loss of ambulation: givinostat (EPIDYS and OLE) vs. SoC (UK RWD)



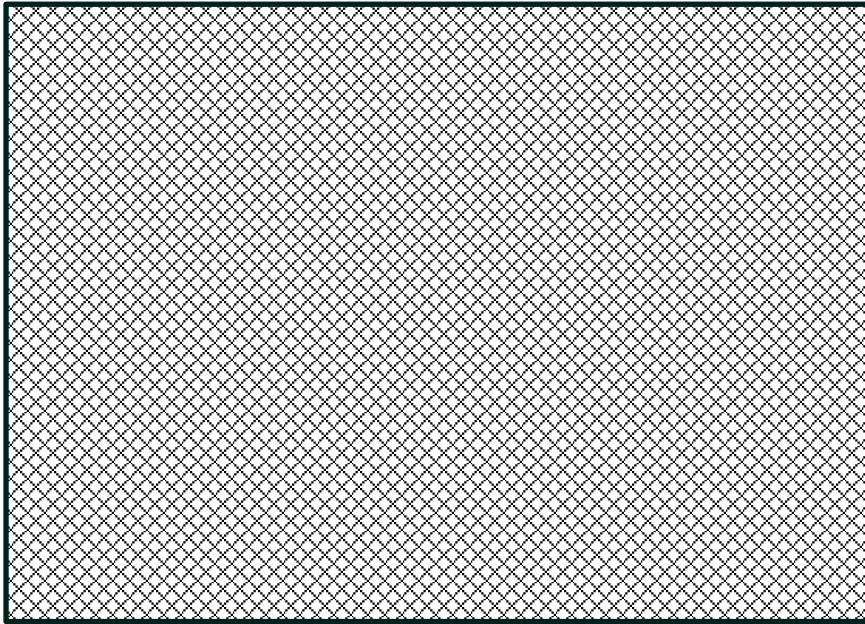
Figur 30. Schoenfeld residuals for PH assumption for loss of ambulation: givinostat (EPIDYS and OLE) vs. SoC (UK RWD)



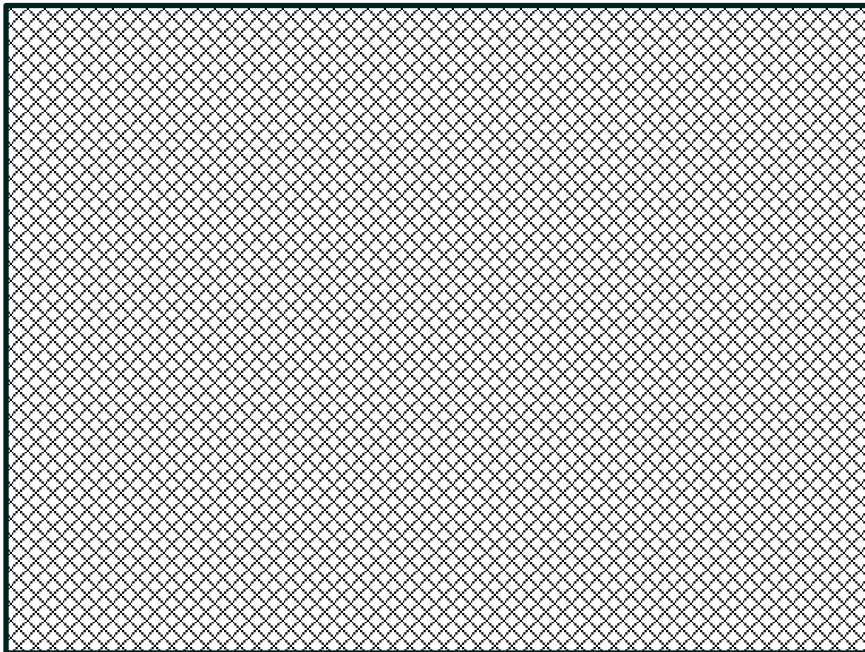
Figur 31. Schoenfeld residuals for PH assumption for age at NIV: givinostat (EPIDYS and OLE) vs. SoC (UK RWD)



Figur 32. Log-cumulative hazards plot for age at FVC < 1 L: givinostat (EPIDYS and OLE) vs. SoC (UK RWD)



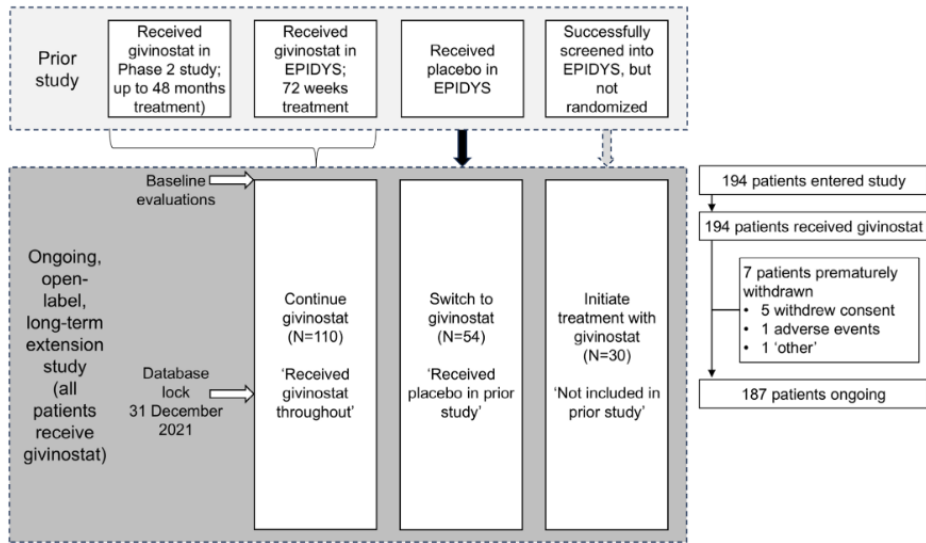
Figur 33. Schoenfeld residuals for PH assumption for age at FVC < 1 L: givinostat (EPIDYS and OLE) vs. SoC (UK RWD)



Figur 34. Schoenfeld residuals for PH assumption for age at FVC < 1 L: givinostat (EPIDYS and OLE) vs. SoC (UK RWD)



## Bilag 2 – Kliniske studier - supplerende materiale og figurer

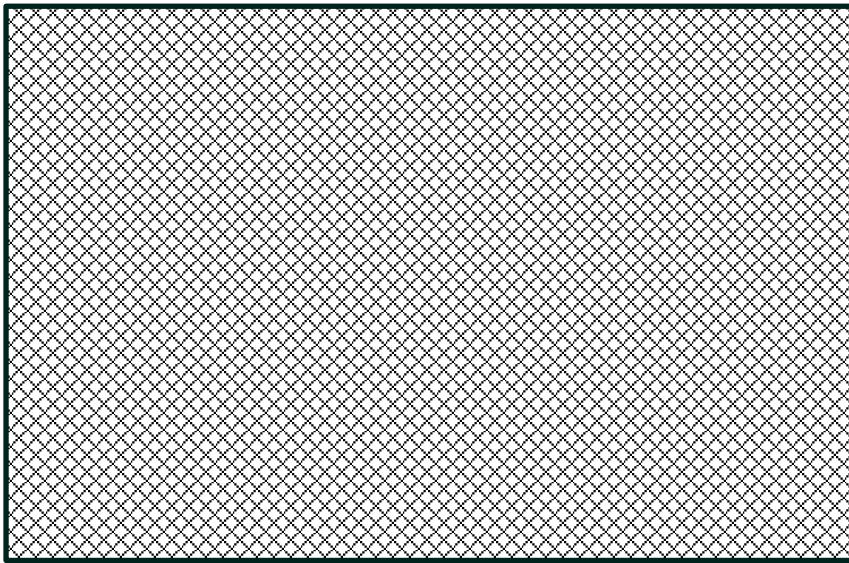


Figur 35. Studiedesign og patientflow gennem OLE ved data lock 2021

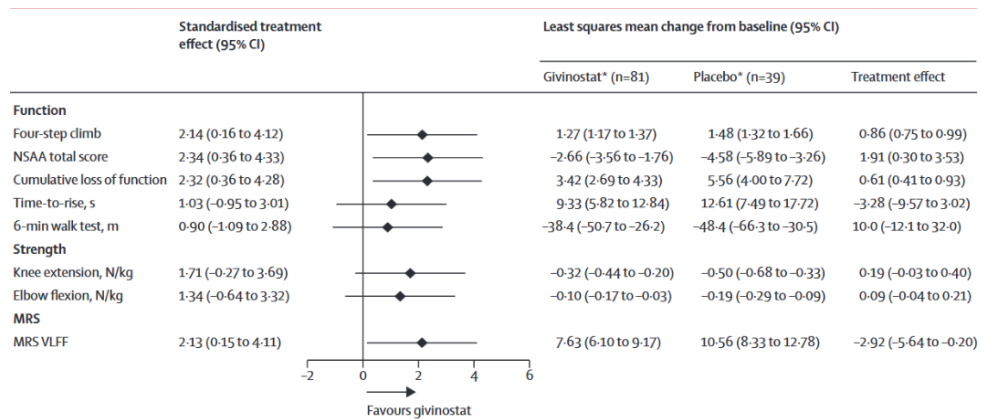
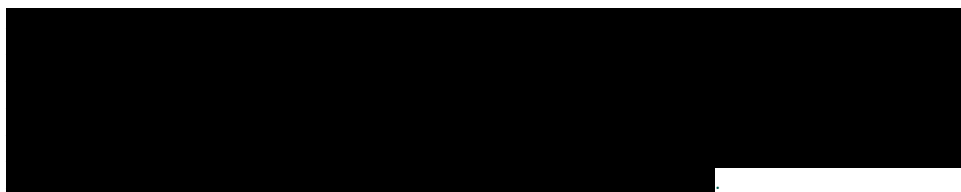
## Bilag 3 – Supplerende analyser af kliniske effektdata i EPIDYS (ITT, gruppe A og gruppe B)

Samlet effekt for det kliniske primære effektmål 4SC og de mest relevant kliniske sekundære effektmål for alle deltagere (ITT population), de individuelle patient populationer gruppe A (Target population) og gruppe B (Off-target population) er vist i Figur 36, Forest plottet viser en statistisk signifikant effekt på 4SC og NSAA total score i både ITT-populationen og target-populationen.





**Figur 36. Resultat for individuelle patientpopulationer i de funktionelle tests i EPIDYS-studiet**



**Figur 37. Oversigt over effekten af kliniske effektmål i EPIDYS for gruppe A**

Den samlede standardiserede effektstørrelse for det primære effektmål 4SC (four-stair climb) samt alle sekundære endepunkter efter 72-ugers behandling med givinostat er præsenteret som forest plot, Ændringen fra baseline for de enkelte endepunkter er vist som least squares means (LSM) i den tilhørende tabel, Bemærk at disse effektestimater og 95 % CI ikke er justeret for multipel testning, og ingen af de sekundære effektmål opretholder statistisk signifikans efter justering for multiple tests med Benjamini-Hochberg-metoden, Data er analyseret ved ANCOVA; 4SC er analyseret på log-skala, mens kumulativt funktionsfald er analyseret ved negativ binomial regression, Alle patienter modtog samtidig systemisk behandling med kortikosteroider i uændret dosis og regime, Data er vist som gennemsnit ± 95 % CI. Fra [15].



## 12. Referencer

1. Allen DG, Whitehead NP, Froehner SC. Absence of Dystrophin Disrupts Skeletal Muscle Signaling: Roles of Ca<sup>2+</sup>, Reactive Oxygen Species, and Nitric Oxide in the Development of Muscular Dystrophy. *Physiol Rev.* 2016;96(1):253–305.
2. Crisafulli S, Sultana J, Fontana A, Salvo F, Messina S, Trifirò G. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):141.
3. Rudolfson JH, Vissing J, Werlauff U, Olesen C, Illum N, Olsen J, et al. Burden of Disease of Duchenne Muscular Dystrophy in Denmark - A National Register-Based Study of Individuals with Duchenne Muscular Dystrophy and their Closest Relatives. *J Neuromuscul Dis.* 2024;11(2):443–57.
4. Landfeldt E, Thompson R, Sejersen T, McMillan HJ, Kirschner J, Lochmüller H. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(7):643–53.
5. Broomfield J, Hill M, Guglieri M, Crowther M, Abrams K. Life Expectancy in Duchenne Muscular Dystrophy: Reproduced Individual Patient Data Meta-analysis. *Neurology.* 2021;97(23):e2304–14.
6. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol.* 2018;17(4):347–61.
7. Fayssoil A, Abasse S, Silverston K. Cardiac Involvement Classification and Therapeutic Management in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2017;4(1):17–23.
8. Mayer OH, Aliverti A, Meier T. Breathe Duchenne: what natural history studies tell us about the progression of pulmonary morbidity in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord NMD.* 2018;28(11):910–3.
9. LoMauro A, D'Angelo MG, Aliverti A. Assessment and management of respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy: current and emerging options. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1475–88.
10. Madsen. K.B., Jensen M.B. Overlevelse og dødsårsager ved amyotrofisk lateral sklerose i Danmark. *Ugeskr Læg.* 2022;184(19):776–81.
11. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila).* 2003;42(4):353–6.
12. Kourakis S, Timpani CA, Campelj DG, Hafner P, Gueven N, Fischer D, et al. Standard of care versus new-wave corticosteroids in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: Can we do better? *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):117.



13. Quattrocelli M, Zelikovich AS, Salamone IM, Fischer JA, McNally EM. Mechanisms and Clinical Applications of Glucocorticoid Steroids in Muscular Dystrophy. *J Neuromuscul Dis.* 2020;8(1):39–52.
14. Pietrusz A. A natural history study of adults with Duchenne Muscular Dystrophy living in the UK [internet] [PhD dissertation]. [London]: University College London (UCL); 2024. Tilgængelig fra: <https://discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/10203022>
15. Mercuri E, Vilchez JJ, Boespflug-Tanguy O, Zaidman CM, Mah JK, Goemans N, et al. Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2024;23(4):393–403.
16. McDonald CM, Guglieri M, Vučinić D, Acsadi G, Brandsema JF, Bruno C, et al. Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons. *Ann Clin Transl Neurol.* 2025;12(11):2335–48.
17. Italfamaco. Study 48 (EPIDYS) Statistical Analysis Plan. Version: Final 6.0. 2022.
18. Henricson E, Abresch R, Han JJ, Nicorici A, Goude Keller E, de Bie E, et al. The 6-Minute Walk Test and Person-Reported Outcomes in Boys with Duchenne Muscular Dystrophy and Typically Developing Controls: Longitudinal Comparisons and Clinically-Meaningful Changes Over One Year. *PLoS Curr.* 2013;5:ecurrents.md.9e17658b007eb79fcd6f723089f79e06.
19. Ayyar Gupta V, Pitchforth JM, Domingos J, Ridout D, Iodice M, Rye C, et al. Determining minimal clinically important differences in the North Star Ambulatory Assessment (NSAA) for patients with Duchenne muscular dystrophy. *Alway SE, red. PLOS ONE.* 2023;18(4):e0283669.
20. Duong T, Canbek J, Birkmeier M, Nelson L, Siener C, Fernandez-Fernandez A, et al. The Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Annual Rate of Change of Timed Function Tests in Boys with DMD. *J Neuromuscul Dis.* 2021;8(6):939–48.
21. Naarding KJ, Reyngoudt H, Van Zwet EW, Hooijmans MT, Tian C, Rybalsky I, et al. MRI vastus lateralis fat fraction predicts loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology [internet].* 2020 [citeret 13. april 2026];94(13). Tilgængelig fra: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000008939>
22. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *Lancet Neurol.* 2018;17(3):251–67.
23. McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Florence JM, Eagle M, Gappmaier E, et al. THE 6-minute walk test and other endpoints in Duchenne muscular dystrophy: Longitudinal natural history observations over 48 weeks from a multicenter study. *Muscle Nerve.* 2013;48(3):343–56.
24. McDonald CM, Signorovitch J, Mercuri E, Nicks EH, Wong B, Fillbrunn M, et al. Functional trajectories before and after loss of ambulation in Duchenne muscular dystrophy and implications for clinical trials. *Asakura A, red. PLOS ONE.* 2024;19(6):e0304099.



25. Arora H, Willcocks RJ, Lott DJ, Harrington AT, Senesac CR, Zilke KL, et al. Longitudinal timed function tests in Duchenne muscular dystrophy: ImagingDMD cohort natural history. *Muscle Nerve*. 2018;58(5):631–8.
26. European Medicines Agency. Givinostat: EPAR – Public assessment report [internet]. European Medicines Agency (EMA); 2025 apr. Tilgængelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report\\_en.pdf#page=170&zoom=100,80,130](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/duvyzat-epar-public-assessment-report_en.pdf#page=170&zoom=100,80,130)
27. Muntoni F, Signorovitch J, Sajeev G, Done N, Yao Z, Goemans N, et al. Meaningful changes in motor function in Duchenne muscular dystrophy (DMD): A multi-center study. *PLoS One*. 2024;19(7):e0304984.
28. McDonald CM, Wei L, Flanigan KM, Elfring G, Trifillis P, Muntoni F, et al. Evaluating longitudinal therapy effects via the NORTH STAR AMBULATORY ASSESSMENT. *Muscle Nerve*. 2021;64(5):614–9.
29. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9(2):177–89.
30. Crossnohere NL, Fischer R, Lloyd A, Prosser LA, Bridges JFP. Assessing the Appropriateness of the EQ-5D for Duchenne Muscular Dystrophy: A Patient-Centered Study. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2021;41(2):209–21.



## 13. Sammensætning af fagudvalg

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende neuromuskulære sygdomme

Forperson	Indstillet af
<b>Nanna Witting</b> Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab (repræsenterer også Region Hovedstaden)
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke specialet</i>	Region Nordjylland
<b>Marit Otto (næstforperson)</b> Overlæge	Region Midtjylland - neurologi
<b>Karen Markussen Linnet</b> Overlæge	Region Midtjylland - neuropædiatri
<b>Lone Laulund</b> Overlæge	Region Syddanmark - neuropædiatri
<i>Har ikke specialet</i>	Region Sjælland
<b>Jeanette Tinggaard</b> Afdelingslæge	Region Hovedstaden - neuropædiatri
<b>Jón Trærup Andersen</b> Professor, ledende overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<b>Søren Bisgård Johansen</b> Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<b>Sanne Okkels Birk Lorenzen</b> Speciallæge	RehabiliteringsCenter for Muskelsvind
<b>Helle Cecilie Viekilde Pfeiffer</b> Cheflæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
<b>Lisbeth Koed Doktor</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
<b>Lene Kjær Thomsen</b> Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
<b>Mimmi Gabriella Elisabeth Gillving</b> Afdelingslæge	Region Syddanmark - neurologi



## 14. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. juni 2026	Godkendt af Medicinrådet.

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)