

Medicinrådets anbefaling vedr. zilucoplan til behandling af generaliseret myasthenia gravis

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 26. februar 2025

Ikrafttrædelsesdato 26. februar 2025

Dokumentnummer 211402

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Zilucoplan (Zilbrysq)

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

Lægemiddelfirma UCB Nordic A/S

ATC-kode L04AJ06

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 17. februar 2023

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 24. juli 2024

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. januar 2025

Rådets anbefaling 26. februar 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 22 uger og 1 dag (111 arbejdsdage)
Der var clock-stop i sagen i perioden 11. oktober til og med 5. december 2024, da der var behov for at indhente yderligere information til brug for vurderingen.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende myastenia gravis



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler ikke** zilucoplan som tillæg til standardbehandlingen for patienter med den sjældne autoimmune sygdom generaliseret myastenia gravis, som er seropositive over for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren.

Myastenia gravis er en neuromuskulær sygdom, som medfører udpræget udtrætning i flere muskelgrupper, hvilket blandt andet påvirker nakke, arme og ben, og kan give patienterne tale-, tygge-, synke- og åndedrætsbesvær. Den nuværende standardbehandling består af acetylcholinesterase-hæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva som monoterapi eller kombinationsterapi.

Tillæg af zilucoplan kan reducere udtrætningen af musklerne og øge patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Zilucoplan medførte få alvorlige bivirkninger i det kliniske studie. Der kan dog være en øget risiko for alvorlige infektioner. Da det randomiserede kliniske studie kun varede 12 uger, kan effekt og bivirkninger på langt sigt ikke vurderes.

Zilucoplan er meget dyrt, særligt i forhold til at behandlingen forventes at være livslang. Medicinerådet vurderer, at prisen er urimelig høj i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

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

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden UCB Nordic A/S.

Myastenia gravis

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

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

Incidensen og prævalensen for myastenia gravis i Danmark er hhv. ca. 13 pr. mio. pr. år og 186 pr. mio., og ca. 900 patienter kan være kandidater til behandling med zilucoplan ifølge indikationsteksten. Medicinrådet vurderer dog, at zilucoplan kun er relevant til de patienter (ca. 10 %), der ikke opnår tilstrækkelig symptomkontrol med den nuværende behandling.

Zilucoplan

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

Zilucoplan er et peptid, der hæmmer immunresponset, hvilket kan reducere patienternes sygdomssymptomer. Zilucoplan indgives som en daglig subkutan injektion fra præfyldte sprøjter i en vægtbaseret dosis. Zilucoplan er godkendt via standardproces i EMA og har ikke andre indikationer.



Nuværende behandling i Danmark

Patienter med generaliseret myasthenia gravis behandles i dansk klinisk praksis med acetylcholinesterasehæmmer (pyridostigmin) som førstevalg. Hvis patientens symptomer ikke forbedres tilstrækkeligt, tillægges kortikosteroid ofte i kombination med non-steroid immunsuppressiva, hvorefter steroid forsøges udtrappet over måneder. Ved fortsatte symptomer skiftes til et andet non-steroid immunsuppressiva, herunder rituximab. Immunmodulerende behandling (intravenøs immunglobulin eller plasmaudskiftning) anvendes næsten kun ved truende eller opstået myasten krise.

Effekt og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af zilucoplan er undersøgt i et dobbeltblindet randomiseret kontrolleret klinisk studie af 12 ugers varighed (RAISE), hvor patienterne modtog enten zilucoplan (86 patienter) eller placebo (88 patienter) i tillæg til deres øvrige myasthenia gravis-standardbehandling ved studiestart. Patienternes øvrige behandling kunne bestå af acetylcholinesterasehæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva. Patienterne blev behandlet med en daglig subkutan injektion med enten zilucoplan (0,3 mg/kg) eller placebo. RAISE blev efterfulgt af et igangværende ukontrolleret opfølgingsstudie (RAISE XT), hvor alle patienter, der gennemgik RAISE eller et tidligere mindre fase II studie af zilucoplan, blev tilbudt at fortsætte med eller overgå til behandling med zilucoplan (0,3 mg/kg) i op til 3 år. Den mediane eksponeringstid i RAISE XT er 2,2 år (0,11-5,6 år) ved det seneste data cut-off.

Det primære effektmål i RAISE omhandlede ændringer i symptomscorer bestemt ud fra måleinstrumentet '*myasthenia gravis activities of daily life*' (MG-ADL) efter 12 ugers behandling. Derudover indgik symptomscorer målt ved to andre instrumenter ('*quantitative myasthenia gravis scale*'/QMG og '*myasthenia gravis composite*'/MGC) samt patienternes helbredsrelaterede livskvalitet bestemt ved det sygdomsspecifikke værktøj '*Myasthenia Gravis 15-item Quality of Life scale-revised*' (MG-QoL15r). Medicinrådet har lagt vægt på symptomlindringen og patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ved brug af de fire nævnte måleinstrumenter. Derudover har Medicinrådet lagt vægt på andelen af patienter, der blev stort set symptomfri (MG-ADL score på 0-1).

Efter 12 ugers behandling oplevede patienterne en statistisk signifikant reduktion i deres myasthenia gravis-symptomer, uagtet hvilket måleinstrument der blev anvendt. Forskellene ift. placebo var hhv. -2,09 point (MG-ADL), -2,94 point (QMG) og -3,20 point (MGC). For alle tre måleinstrumenter var reduktionen på grænsen af, hvad der betragtes som klinisk relevant (hhv. 2 point, 3 point og 3 point). Desuden opnåede patienterne behandlet med zilucoplan en statistisk signifikant forbedring af deres helbredsrelaterede livskvalitet målt ved MG-QoL15r på -2,49 point i forhold til placebo. Andelen af patienter, der opnåede en MG-ADL score på 0-1, var hhv. 14 % og 6 % for patienter behandlet med zilucoplan eller placebo. Forskellen var ikke statistisk signifikant.

Data fra opfølgingsstudiet RAISE XT indikerer, at patienter i fortsat behandling med zilucoplan kan fastholde den initiale symptomreduktion.

Medicinrådet kan ikke lave en samlet sikkerhedsvurdering på baggrund af de tilgængelige data. De placebokontrollerede data tyder på, at zilucoplan er veltolereret ved kortvarig behandling. Zilucoplan er som udgangspunkt en livslang behandling for



patienter, der responderer, og derfor kan der opstå komplikationer ved brug i klinisk praksis, som ikke er identificeret i studiet, fx alvorlige infektioner, som er en kendt bivirkning ved andre komplementhæmmere.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten af zilucoplan til behandling af generaliseret myastenia gravis med AChR Ab⁺ og moderat til svære symptomer på trods af nuværende standardbehandling.

Analysen anvender responsdata fra RAISE og RAISE XT til at inddеле patienterne i forskellige helbredsstadier. Desuden anvendes eventrater for akut forværring og myasten krise fra et eksternt registerstudie til at modellere risikoen for sygdomsforværring i modellen, afhængigt af om patienterne er i respons eller ej.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Den væsentligste ændring er, at Medicinrådet reducerer eventraterne for akut forværring og myasten krise, så de afspejler risikoen i dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem zilucoplan og standardbehandlingen er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. [REDACTED] QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder grundet modellens opbygning. Usikkerhederne kan trække resultatet i begge retninger, og Medicinrådet kan ikke vurdere størrelsesordenen.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Zilucoplan	Standard of care	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	562.339	[REDACTED]
Totale leveår	18,19	18,19	0
Totale QALY	[REDACTED]	11,50	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: Ikke mulig	
		Beregnet med SAIP: Ikke mulig	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: [REDACTED]	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at ca. 900 patienter i Danmark opfylder EMAs indikation for behandling med zilucoplan, og at der vil komme ca. 50 nye patienter om året.



Medicinrådet anslår, at ca. 10 % af patienterne vil modtage zilucoplan, hvis Medicinrådet anbefaler behandlingen. Det er patienter, som ikke responderer tilstrækkeligt på nuværende standardbehandling, og som er meget påvirket af symptomer. Medicinrådet estimerer, at en anbefaling af zilucoplan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Myastenia gravis	12
1.3	Zilucoplan.....	14
1.4	Nuværende behandling	14
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier.....	17
2.2.1	RAISE	19
2.2.2	RAISE XT	22
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	23
2.3.1	Population.....	24
2.3.2	Intervention	27
2.3.3	Komparator	27
2.3.4	Effektmål	28
2.4	Sammenligning af effekt	28
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	28
2.4.2	Oversigt over effektestimater	29
2.4.3	Symptomlindring ved MG-ADL, QMG og MGC	29
2.4.4	Andel patienter, der opnår minimal symptomscore efter 12 uger.....	32
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved ændring i gennemsnitsscore ved MG-QOL15r i forhold til baseline efter 12 uger	33
2.5	Sammenligning af sikkerhed	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	36
3.1	Analyseperspektiv.....	36
3.2	Model.....	36
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	44
3.4	Omkostninger	47
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	47
3.4.2	Administrationsomkostninger	48
3.4.3	Sygdomsrelaterede omkostninger.....	48
3.4.4	Patientomkostninger	50
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6	Resultater.....	51
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	51
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52



4.	Budgetkonsekvenser	55
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	55
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	56
5.	Referencer	57
6.	Sammensætning af fagudvalg	61
7.	Versionslog	62
8.	Bilag.....	63
8.1	Bilag 1: Måleinstrumenter anvendt i kliniske studier til at kvantificere symptomer ved myastenia gravis	63
8.2	Bilag 2: Transitionssandsynligheder for overgang mellem helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model	68



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. Se fagudvalgets sammensætning på side 61.



Begreber og forkortelser

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



- SAIP:** Sygehusapotekernes indkøbspris
- TTD:** Tid til behandlingsophør (*Time-to-treatment discontinuation*)
- TOT:** *Time-on-treatment*



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

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

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden UCB Nordic A/S.

UCB Nordic A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 1. december 2023.

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

1.2 Myastenia gravis

Myastenia gravis er en neuromuskulær autoimmun sygdom, hvor cirkulerende autoantistoffer binder til AChR i den postsynaptiske membran i neuromuskulære junctions. Dette aktiverer komplementsystemet, som medfører en nedregulering af tilgængelige postsynaptiske AChR [1]. Derved hæmmes neuromuskulær transmission, hvilket forårsager muskelsvaghed i varierende grad. Myastenia gravis-symptomerne kan være isoleret til muskulaturen omkring øjnene (okular myastenia gravis, ca. 15 % af patienterne), hvilket ofte medfører dobbeltsyn og hængende øjenlåg [2]. Ca. 85 % af patienterne har generaliseret myastenia gravis, hvilket kan medføre et bredt spektrum af symptomer inkl. problemer med at tale, tygge og synke, åndedrætsbesvær samt udpræget kraftnedsættelse og udtrætning i nakkemusculatur, arme og ben, som forværres i løbet af dagen. Symptomerne kan fluktuere i både type og intensitet [3]. Symptomerne forværres typisk i løbet af de første 1-3 år, hvorefter de fleste patienter opnår en bedring med de nuværende tilgængelige behandlinger [4,5]. En canadisk undersøgelse viste, at ca. 1/3 af patienterne ikke opnåede et acceptabelt symptomniveau baseret på patientens egen vurdering [6], og et lignende resultat er vist i en undersøgelse af 100 patienter tilknyttet Neuromuskulær Forskningsgruppe (Copenhagen Neuromuscular Center) på Rigshospitalet [7].

Patienter med myastenia gravis er i risiko for at opleve akutte forværringer, der kan medføre myasten krise, som defineres som akut opstået respiratorisk insufficiens med behov for mekanisk ventilation [8]. Dødeligheden ved myasten krise har tidligere været 25-30 %, men mere effektiv behandling af den respiratoriske insufficiens i de senere år har medført markant fald i dødeligheden til ca. 5 % [8]. Myasten krise forekommer oftest hos patienter med dårligt kontrollerede generaliserede symptomer (ofte i månederne efter diagnosen), men det kan også udløses senere i forløbet, fx ved infektioner.



Patienter med generaliseret myastenia gravis har en let forhøjet dødelighed i forhold til den almene befolkning i Danmark [9]. Den øgede dødelighed forekommer hovedsageligt inden for de første år efter diagnosen, sandsynligvis pga. en øget risiko for myasten krise i dette tidsrum [10]. Udover myastenia gravis relaterede dødsfald er de hyppigste dødsårsager for patienter med generaliseret myastenia gravis i Danmark kronisk obstruktiv lungesygdom og kræft [9].

Patienter med generaliseret myastenia gravis har en selvrapporteret livskvalitet ved EQ-5D-5L, der reduceres med symptomernes intensitet og er væsentlig lavere end den almene befolknings livskvalitet (se Tabel 1) [11]. Desuden oplever patienterne ofte uforudsigelige fluktuationer i deres symptomer, som gør det vanskeligt at planlægge og udføre almindelige hverdagsaktiviteter [12]. Et dansk registerstudie viser, at patienter med myastenia gravis har lavere tilknytning til arbejdsmarkedet og mere langtidssygefravær [13].

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

MGFA-klasse	Beskrivelse af MGFA-klasse	Samlet nytteværdi (EQ-5D-5L), gennemsnit (standardafvigelse) [11]	Den almene befolkning [14]
I	Kun okulære symptomer	0,817 (0,171)	0,85
II	Mild påvirkning af anden muskulatur end okulære muskler	0,766 (0,146)	
III	Moderat påvirkning af anden muskulatur end okulære muskler	0,648 (0,202)	
IV	Svær påvirkning af anden muskulatur end okulære muskler	0,530 (0,272)	
V	Intubation/myasten krise	0,360 (0,508)	

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

Incidensen og prævalensen af myastenia gravis i Danmark er hhv. ca. 13 pr. mio. pr. år og 186 pr. mio. [9]. Forekomsten er lidt større hos mænd end hos kvinder, og kvinder er typisk yngre, når sygdommen diagnosticeres (20-40 år for kvinder og 60-80 år for mænd) [15]. De fleste patienter med myastenia gravis (ca. 85 %) har autoantistoffer (immunglobulin G/IgG) rettet mod acetylcholinreceptoren (AChR Ab+), en mindre del har autoantistoffer mod Muscle-specific kinase (1-10 %) eller LRP-4 (1-3 %), og de resterende har ikke detekterbare autoantistoffer mod neuromuskulære proteiner [16].

Zilucoplan er kun indiceret til patienter med generaliseret myastenia gravis med bekræftet AChR Ab+. Derved forventer Medicinrådet, at den danske population af



patienter, som potentielt kan behandles med zilucoplan, er ca. 900 patienter, og at ca. 50 nye patienter diagnosticeres årligt. De fleste patienter har dog velkontrollerede symptomer med den nuværende danske standardbehandling. Medicinrådet vurderer derfor, at behandling med zilucoplan kun vil være relevant for ca. 10 % af patienterne, dvs. ca. 90 nuværende patienter og 5-10 nye patienter årligt.

1.3 Zilucoplan

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

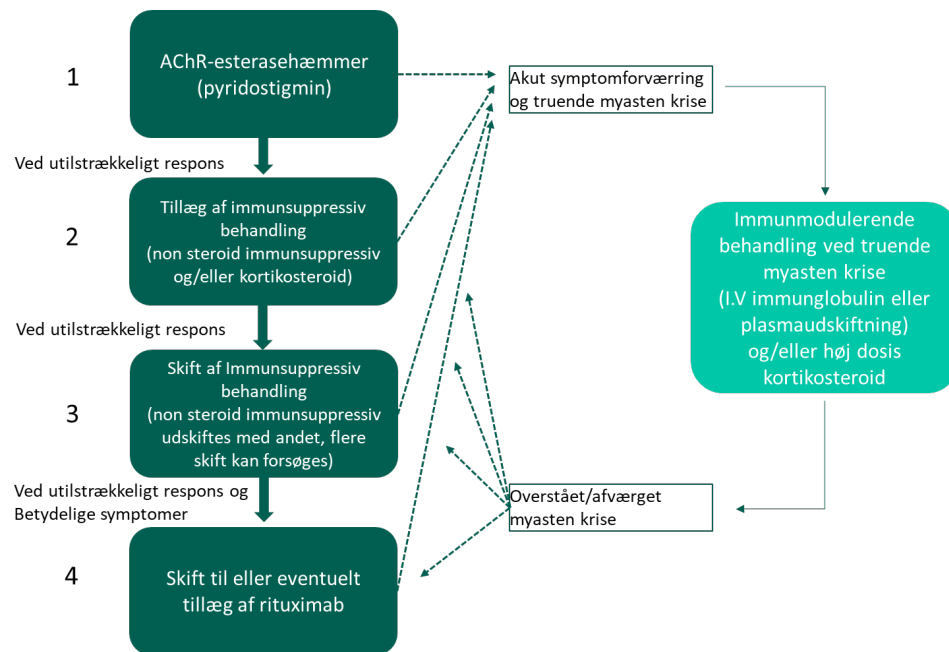
Zilucoplan er et peptid, der hæmmer komplementsystemet, ved at binde til C5 og hæmme dets nedbrydning til C5a og C5b. Herved forhindres dannelsen af '*membrane attack complex*', og den autoimmune nedregulering af postsynaptiske AChR mindskes [17]. Dette kan medføre en større membrandensitet af AChR og derved øget neuromuskulær transmission.

Zilucoplan indgives som en daglig subkutan injektion fra præfyldte sprøjter, og doseringen er vægtbaseret i intervaller, som ca. svarer til ca. 0,3 mg/kg. Doseringsintervallerne er hhv. 16,6 mg (< 56 kg), 23 mg (≥ 56 kg, < 77 kg) og 32,4 mg (≥ 77 kg) [18].

Zilucoplan er godkendt via standardproces i EMA og har ikke andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

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



Figur 1. Behandlingsalgoritme for myastenia gravis. De mørkegrønne bokse viser den trinvisse vedligeholdelsesbehandling ved manglende symptomkontrol. Den lysegrønne boks viser den kortvarige behandling ved akut sygdomsforværring og truende myasten krise. Figuren er tilpasset fra [8].

Den farmakologiske behandling af myastenia gravis er beskrevet i danske kliniske retningslinjer udgivet 2017 af Dansk Neurologisk Selskab [8]. Behandlingen kan inddeles i to overordnede dele:

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

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



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

Monitorering og kvantificering af patienternes myastenia gravis-symptomer er afgørende for at sammensætte den optimale behandling. Der er de seneste år udviklet flere kliniske måleinstrumenter, som anvendes til at fastlægge en score for patientens myastenia gravis-symptomer (se Tabel 3 i afsnit 2.2.1 samt afsnit 8.1 for uddybende beskrivelser). I dansk klinisk praksis anvendes hovedsageligt Myastenia gravis Composite (MGC), som graduerer de væsentligste symptomer okulært, bulbært, respiratorisk samt i ekstremiteterne på baggrund af patienthistorie og klinisk evaluering [8].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger baserer analysen af effekt og sikkerhed på et klinisk studie, der indeholder en direkte sammenligning af zilucoplan som tillæg til standardbehandlingen og standardbehandlingen alene (RAISE). Ansøger har desuden foretaget en systematisk litteratursøgning for at afdække eventuelt anden tilgængelig litteratur om zilucoplan. De inkluderede studier og publikationer er opsummeret i Tabel 2.



2.2 Kliniske studier

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

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

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
RAISE [NCT04115293] Ref: Howard et al. 2023 [19] samt upublicerede data fra den kliniske studierapport	Voksne med generaliseret myastenia gravis (MGFA klasse II-IV) og påvist AChR-Ab+ samt MG-ADL \geq 6 og QMG \geq 12.	Zilucoplan (0,3 mg/kg) i tillæg til standardbehandlingen (n = 86)	Placebo i tillæg til standardbehandlingen (n = 88)	Primært effektmål: Ændring fra baseline i samlet MG-ADL score efter 12 ugers behandling Sekundære effektmål: Ændring fra baseline efter 12 uger i samlet: <ul style="list-style-type: none">• QMG• MGC• MG-QoL15r Tid til 'rescue therapy' Andel, der opnår minimal symptomekspression (MG-ADL \leq 1) Andel, der opnår minimum 3 points reduktion i MG-ADL (uge 12) uden brug af 'rescue therapy' Andel, der opnår minimum 5 points reduktion i QMG (uge 12) uden brug af 'rescue therapy'	Andel der opnår minimum 3 points reduktion i MG-ADL efter uge 12 anvendes til at modellere respons for zilucoplan og SoC
RAISE XT [NCT04225871]	Patienter, der har gennemført enten et	Zilucoplan (0,3 mg/kg) i tillæg til	Ingen (open label opfølgingsstudie)	Primært effektmål:	Ændring i MG-ADL fra studiets baseline til uge 12 og fra uge 12



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Ref: EPAR [17], Weiss et al. 2024 [20], Farmakidis et al. 2023 [21], Howard et al. 2024 [22] samt upublicerede data fra den kliniske studierapport	tidligere fase II studie af zilucolan (NCT03315130) eller RAISE i enten placebo- eller zilucoplan-behandling og vælger at fortsætte med eller overgå til behandling med zilucoplan	standardbehandlingen (n = 200)		Andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse inden for 36 måneder Sekundære effekt mål: Ændring fra baseline efter 12 uger i samlet: <ul style="list-style-type: none">• MG-ADL• QMG• MGC• MG-QoL15r	og fremefter anvendes til at modellere graden af forbedring ved fortsat behandling.



2.2.1 RAISE

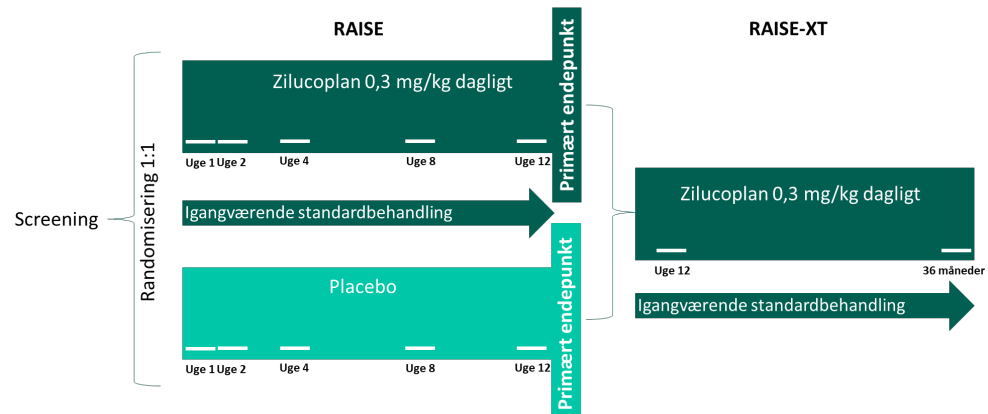
RAISE er et dobbeltblindet randomiseret, kontrolleret klinisk studie, hvor effekten og sikkerheden af zilucoplan undersøges som tillæg til standardbehandling af generaliseret myastenia gravis. RAISE blev udført på 75 behandlende afdelinger fordelt på 7 europæiske lande samt Japan, USA og Canada. De vigtigste inklusionskriterier var:

- Minimum 18 år og yngre end 75 år
- Generaliseret myastenia gravis med seropositivitet for autoantistoffer over for acetylcholinreceptoren (AChR Ab+) med sygdomsaktivitet svarende til MGFA-klasse II-IV
- MG-ADL ≥ 6 ved screening og baseline
- QMG ≥ 12 ved screening og baseline, hvor scoren er ≥ 2 i minimum 4 subdomæner (se Tabel 3)
- Eventuel behandling med kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva skal have været stabil i minimum 30 dage forud for baseline
- Modtaget vaccination over for meningokok minimum 14 dage før første dosering med zilucoplan

De vigtigste eksklusionskriterier var:

- thymektomi mindre end 12 måneder forud for screening
- unormal thyroideafunktion
- seropositiv over for anti-'*muscle specific kinase*'-antistoffer
- modtaget behandling med IVIG eller plasmaudskiftning inden for fire uger forud for screening
- tidligere behandlet med komplementhæmmer
- modtaget behandling med rituximab inden for 12 måneder forud for screening
- systemisk infektion, der krævede behandling med intravenøs antibiotika inden for to uger forud for baseline
- tidligere malignitet, medmindre patienten er blevet vurderet kureret, og der ikke har været tegn på tilbagefald i minimum 12 måneder forud for screening

Designet af RAISE og det igangværende opfølgingsstudie, RAISE-XT (afsnit 2.2.2) er skitseret i Figur 2.



Figur 2. Oversigt over design af RAISE og opfølgingsstudiet RAISE-XT. Hvid linje indikerer uge med opfølgingsbesøg til vurdering af patienten. Patienter kunne også indgå i RAISE-XT fra et tidligere fase II studie (NCT03315130), hvor patienterne havde modtaget 12-36 ugers behandling med enten placebo eller zilucoplan (0,1 eller 0,3 mg/kg).

Patienterne blev screenet i op til fire uger forud for randomisering (1:1) mellem zilucoplan eller placebo som tillægsbehandling til den igangværende behandling for myastenia gravis. Randomiseringen var stratificeret i forhold til MG-ADL score ved baseline (≤ 9 og ≥ 10), QMG-score ved baseline (≤ 17 og ≥ 18) og geografisk region (Nordamerika, Europa eller Japan). Patienternes igangværende behandling måtte ikke modificeres i løbet af studiet. Derved var der ingen af patienterne i RAISE, der modtog IVIG eller plasmaudskiftning, som en del af deres standardbehandling. Enhver dosisøgning eller tillæg af nyt lægemiddel til behandling af generaliseret myastenia gravis (heriblandt IVIG, plasmaudskiftning, kortikosteroid og non-steroid immunsuppressiva) blev kategoriseret som 'rescue therapy', hvilket kun var tilladt ved opstået eller truende myasten krise eller anden akut og markant sygdomsforværring. Anvendelse af 'rescue therapy' medførte behandlingsophør. Dette blev vurderet som et selvstændigt effektmål (tid til 'rescue therapy'). Desuden blev patienterne, der modtog 'rescue therapy', medregnet i responderanalyserne som non-responders.

Studiets varighed var 12 uger, og patienterne blev vurderet ved opfølgingsbesøg i uge 1, 4, 8 og 12. Behandlingens effekt blev vurderet ved hjælp af MG-ADL, QMG, MGC, MG-QOL15r og 'Neurological Disorders (Neuro-QoL) short-form fatigue scale', hvor data for alle måleredskaber blev indsamlet ved hvert besøg i klinikken (se Tabel 3 for overblik og afsnit 8.1 for yderligere detaljer om måleinstrumenterne).

Tabel 3. Værktøjer til at måle effekten af zilucoplan og placebo i tillæg til standardbehandlingen i RAISE. Effektmålene er beskrevet nærmere i afsnit 8.1 og i de to citerede publikationer [8,23].

Måleinstrument	Kilde til afrapportering	Faktorer, der udgør den samlede score	Range for samlet score	Fortolkning af score	Mindste klinisk relevante forskel
<i>Myasthenia gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL)</i>	Patient-rapporteret	<ul style="list-style-type: none"> Talebesvær Tyggebesvær Synkebesvær 	0-24	Hver faktor scorer fra 0 (ingen problemer) til 3 (fx	Minimum 2 point [24]



Måleinstrument	Kilde til afrapportering	Faktorer, der udgør den samlede score	Range for samlet score	Fortolkning af score	Mindste klinisk relevante forskel
		<ul style="list-style-type: none"> • Åndedrætsbesvær • Evnen til at børste tænder eller rede hår • Evnen til at rejse sig op fra en stol • Dobbeltsyn • Hængende øjenlåg 		'konstant' ved dobbeltsyn eller 'respiratorafhængig' ved åndedræt).	
<i>Quantitative Myasthenia gravis scale (QMG)</i>	Klinisk evaluering	<ul style="list-style-type: none"> • Dobbeltsyn • Hængende øjenlåg • Ansigtsmuskulatur • Synkebesvær • Talebesvær • Højre/venstre arm udstrakt • Forceret vital kapacitet • Højre/venstre hånds gribekraft • Løft af hoved • Højre/venstre ben udstrakt 	0-39	Hver faktor scorer fra 0 (ingen problemer) til 3 point (værst) og scoren summeres. Ved arm, ben og gribekraft scores både højre og venstre individuelt.	Minimum 3 point [25]
<i>Myasthenia Gravis Composite (MCC)</i>	Patient-rapporteret (4 faktorer) og klinisk evaluering (6 faktorer)	<ul style="list-style-type: none"> • Hængende øjenlåg • Dobbeltsyn ved blik til siden • Øjenlukning • Talefunktion • Tyggefunktion • Synkefunktion • Vejtrækning • Nakkefleksion eller ekstension • Skulderabduktion • Hoftefleksion 	0-50	Hver faktor har fire niveauer, hvor det laveste niveau giver 0 point. De andre niveauer varierer i point. Fx giver hængende øjenlåg 3 point ved højeste score, mens vejtrækning giver 9 point (respiratorafhængig).	Minimum 3 point [23]
<i>Myasthenia Gravis 15-item Quality of Life scale-revised (MG-QOL15r)</i>	Patient-rapporteret	<p><u>Mobilitet:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sociale aktiviteter • Hobbies og fritidsinteresser • Familieliv 	0-30	Hver faktor scorer fra 0 (ingen problemer) til 2 point (værst), og	Afhænger af sygdomsgraden



Måleinstrument	Kilde til afrapportering	Faktorer, der udgør den samlede score	Range for samlet score	Fortolkning af score	Mindste klinisk relevante forskel
		<ul style="list-style-type: none">• Spontanitet• Arbejdsevne• Personlig uafhængighed• Gang• Mobilitet i det offentlige rum• Personlig pleje <p><u>Symptomer:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Syn• Talebesvær• Spise <p><u>Følelsesmæssigt velvære:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Frustration• Depression• Føler sig overvældet		scoren summeres.	

Se uddybende beskrivelse af måleinstrumenterne i bilaget afsnit 8.1.

Studiets primære effektmål var ændring fra baseline i samlet MG-ADL-score efter 12 ugers behandling. Studiets sekundære effektmål var ændring fra baseline efter 12 uger i samlet QMG, MGC og MG-QoL15r, tid til '*rescue therapy*', andel, der opnår minimal symptomekspression (MG-ADL ≤ 1), andel, der opnår minimum 3 points reduktion i MG-ADL (uge 12) uden brug af '*rescue therapy*' samt andel, der opnår minimum 5 points reduktion i QMG (uge 12) uden brug af '*rescue therapy*'.

2.2.2 RAISE XT

RAISE XT er et igangværende ukontrolleret opfølgingsstudie, hvor patienter, der gennemførte behandlingen i enten RAISE eller NCT03315130 (zilucoplan eller placebo), kunne indgå. Alle patienter, der gennemførte RAISE (n=166) samt 34 patienter fra NCT03315130 valgte at indgå i RAISE XT (i alt 200 patienter). Patienterne følges i op til 3 år.

Studiets primære effektmål er andelen af patienter, der oplever minimum én uønsket hændelse i løbet af hele opfølgingsperioden (maksimalt 3 år). Studiets sekundære effektmål er ændring ift. baseline ved starten af opfølgingsstudiet indtil uge 12 i MG-ADL, QMG, MGC og MG-QoL15r.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med generaliseret myastenia gravis og AChR Ab+ og højt symptomniveau trods standardbehandlingen (MG-ADL ca. 10, QMG ca. 18 og MGC ca. 20)	Populationen har et væsentligt højere symptomniveau, end den gennemsnitlige danske patientpopulation, men tilsvarende den subpopulation med moderat-til-svære symptomer, som vil være relevante at behandle med zilucoplan	Samme population som ved effekt og sikkerhed dog med ændret vægtfordeling
Intervention	Zilucoplan (vægtbaseret dosis)	Interventionen anvendes som forventet i dansk klinisk praksis	Zilucoplan (0,3 mg/kg). Dosisfordelingen i modellen ændres, så den afspejler den forventede vægtfordeling i dansk klinisk praksis
Komparator	Standardbehandling ved studiestart i RAISE herunder AChE-hæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva	Andelen der modtager kortikosteroid er høj, men tilsvarende standardbehandlingen for den subpopulation, hvor zilucoplan vil være relevant.	Standardbehandling som i RAISE
Effektmål	<ul style="list-style-type: none">• Symptomlindring bestemt ved absolut ændring i MG-ADL, QMG og MGC• Andel patienter, der opnår minimal symptomscore (MG-ADL-score på 0 eller 1)• Effekt på helbredsrelateret livskvalitet bestemt med MG-QOL15r	Effektmålene er patientrelevante og velegnede til at afspejle behandlingens eventuelle effekt. Øvrige effektmål fra studiet medtages ikke, da disse overlapper med de inkluderede effektmål	Andel, der opnår en reduktion på minimum 3 point i MG-ADL anvendes til at definere behandlingsrespons. Gennemsnitlig MG-ADL scorer inden for helbredsstadierne anvendes til at estimere stadiespecifikke nytteværdier



2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for studiepopulationen i RAISE og RAISE XT er angivet i Tabel 5. Derudover viser tabellen baselinekarakteristika for en dansk population af patienter, som modtager farmakologisk behandling for myastenia gravis, og som regelmæssigt følges hos en neurolog [26].

Tabel 5. Baselinekarakteristika for populationen i RAISE, RAISE XT og for danske patienter, som modtager farmakologisk behandling for myastenia gravis

Baselinekarakteristik	RAISE		RAISE XT	Andersen et al. 2021
	Zilucoplan	Placebo	Zilucoplan	Dansk population*
Patientantal	86	88	200	486
Alder, gennemsnit (standardafvigelse)	52,6 år (15)	53,3 år (16)	53,3 år (15)	62,5 år (14,9)
Køn (kvinde)	61 %	53 %	55 %	50 %
Etnicitet				
Asiatisk	8 %	16 %	12 %	Ikke angivet
Sort eller afroamerikaner	7 %	8 %	9 %	Ikke angivet
Kaukasisk	77 %	71 %	76 %	Ikke angivet
Andet	8 %	5 %	3 %	Ikke angivet
Tid siden diagnose, gennemsnit (standardafvigelse)	9,3 år (9,5)	9,0 år (10,4)	9,4 år (9,7)	11,6 år (11,0)
Vægt, gennemsnit (standardafvigelse)	90 kg (23)	88 kg (27)	91 kg (25)	Ikke angivet
BMI, gennemsnit (standardafvigelse)	31,4 (7,2)	30,5 (8,0)	Ikke angivet	27,6 (6,1)
Andel der betragtes som behandlingsrefraktær**	51 %	50 %	51 %	Ikke angivet
MGFA-klasse, andel				
II	25,6 %	30,7 %	30 %	Ikke angivet



Baselinekarakteristik	RAISE		RAISE XT	Andersen et al. 2021
	Zilucoplan	Placebo	Zilucoplan	Dansk population*
III	69,8 %	64,8 %	65 %	Ikke angivet
IV	4,7 %	4,5 %	6 %	Ikke angivet
MG-ADL score, gennemsnit (standardafvigelse)	10,3 (2,5)	10,9 (3,4)	6,3 (4,3)	3
MG-ADL-kategorier				
≤ 9	38,4 %	37,5 %	Ikke angivet	Ikke angivet
≥ 10	61,6 %	61,6 %	Ikke angivet	Ikke angivet
QMG score, gennemsnit (standardafvigelse)	18,7 (3,6)	19,4 (4,5)	14,0 (6)	Ikke angivet
QMG-kategorier				
≤ 17	44,2 %	43,2 %	Ikke angivet	Ikke angivet
≥ 18	55,8 %	56,8 %	Ikke angivet	Ikke angivet
MGC score, gennemsnit (standardafvigelse)	20,1 (6,0)	21,6 (7,2)	Ikke angivet	Ikke angivet
MG-QoL15r score, gennemsnit (standardafvigelse)	18,6 (6,6)	18,9 (6,8)	Ikke angivet	Ikke angivet
Tidligere thymektomi	52 %	42 %	48 %	27 %
Andel, der tidligere har oplevet myasten krise	33 %	33 %	31 %	Ikke angivet
Tid siden sidste myasten krise, gennemsnit (standardafvigelse)	76 måneder (92)	72 måneder (110)	Ikke angivet	Ikke angivet
Igangværende behandling for myastenia gravis				



Baselinekarakteristik	RAISE		RAISE XT	Andersen et al. 2021
	Zilucoplan	Placebo	Zilucoplan	Dansk population*
Farmakologisk behandling for myastenia gravis	100 %	100 %	100 %	100 %
Systemisk kortikosteroid	69 %	58 %	62 %	18 %
Azathioprin eller mycophenolatmofetil	35 %	40 %	Ikke angivet	54 %
Ciclosporin, methotrexat eller tacrolimus	14 %	17 %	Ikke angivet	6-19 %
AChE-hæmmer	88 %	89 %	84 %	74 %

* Baselinekarakteristika er angivet for den subgruppe af patienter i studiet, der er i farmakologisk behandling for myastenia gravis og regelmæssigt følges af en neurolog. Studiet indeholder også 293 patienter, der enten ikke er i farmakologisk behandling eller ikke i aktiv opfølgning. Disse er fjernet fra sammenligningen, da de ikke er kandidater til behandling med zilucoplan. ** Behandlingsrefraktær defineres i RAISE ved en patient, der har modtaget behandling i minimum et år med minimum to af følgende lægemidler: prednison, azathioprin, mycophenolat, ciclosporin, cyclophosphamid, methotrexat, tacrolimus, rituximab, eculizumab, eller andre kortikosteroider, eller modtaget behandling i minimum et år med et af de førnævnte lægemidler og samtidig har modtaget kronisk plasmaudskiftning eller immunglobulin mindst hver 3 måned i de seneste 12 måneder.

Medicinrådets vurdering af population

Sammenligning af studiearmene i RAISE

Studiearmene i RAISE er overordnet set velbalancerede. Der er mindre forskelle i andelen, der modtager systemisk kortikosteroid, andelen der tidligere har fået foretaget thymektomi og i kønsfordelingen. Kortikosteroid udgør en effektiv behandling af myastenia gravis symptomer, men er samtidig forbundet med mange bivirkninger. Derfor kan man forvente, at patienterne i zilucoplan-armen kan opnå en bedre effekt af deres standardbehandling, men også flere bivirkninger herfra. De numeriske forskelle er dog så små, at Medicinrådet forventer, at de ikke har betydning for resultaterne.

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

Medicinrådet vurderer, at behandling med zilucoplan kun vil være relevant i dansk klinisk praksis for patienter med betydende symptomer, der ikke responderer på AChE-hæmmer i kombination med non-steroid immunsuppressiva og kortikosteroid. Halvdelen af patienterne i RAISE var defineret som behandlingsrefraktære, hvilket betyder at de har modtaget behandling i minimum et år med mindst to forskellige immunsuppressiva (kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva) eller med et immunsuppressivt lægemiddel og samtidig modtaget IVIG mindst hver 3. måned. Medicinrådet vurderer, at ca. 10 % af den danske patientpopulation er behandlingsrefraktær ud fra denne



definition. De behandlingsrefraktære patienters symptomniveau ved baseline fremgår ikke af RAISE. Den samlede patientpopulations symptomniveau er dog højt (MG-ADL ca. 10, QMG ca. 18 og MGC ca. 20) og langt over hvad der betragtes som patientacceptable symptomer baseret på en dansk undersøgelse (MG-ADL ≤ 3 , QMG ≤ 10 , MGC ≤ 8) [7]. Dette indikerer at populationen i RAISE er repræsentativ for den del af den danske population, der har behov for behandling udover den nuværende standardbehandling.

Standardbehandlingen for myastenia gravis for patienterne i RAISE er anderledes end for patienter i dansk klinisk praksis. I RAISE havde ca. 46 % fået foretaget thymektomi, hvilket kun var tilfældet for 27 % i dansk klinisk praksis. Derudover var væsentligt flere patienter i RAISE i behandling med kortikosteroid (ca. 65 % over for 18 %). Medicinrådet forventer, at kortikosteroid-forbruget i RAISE er repræsentativt for den del af den danske population, som skulle tilbydes behandling med zilucoplan. Medicinrådet bemærker dog, at patienterne i RAISE skulle være i stabil dosis af deres standardbehandling for myastenia gravis i minimum 30 dage op til studiestart. Denne periode er ikke tilstrækkelig til at opnå det fulde respons af non-steroid immunsuppressive lægemidler, der kan tage op imod 12 måneder for at opnå fuld effekt. Dette kan have betydning for behandlingsrespons i begge studiearme.

Endelig bemærker Medicinrådet, at tid siden diagnosetidspunkt er høj i RAISE (ca. 9 år). Sædvanligvis sker optimeringen af standardbehandlingen inden for de første år med sygdommen, og det er også i de første år, at risikoen for akutte forværringer og myasten krise er størst. Det er uvist om dette kan påvirke overførbareheden af resultaterne.

2.3.2 Intervention

Doseringen af zilucoplan i RAISE og RAISE XT er identisk med doseringen i EMAs produktresumé og i den sundhedsøkonomiske model.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at patienter i dansk klinisk praksis overordnet set vejer mindre, og antager, at halvdelen af patienterne vejer < 77 kg, mens halvdelen vejer ≥ 77 kg.

2.3.3 Komparator

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

Alle patienter i RAISE modtager minimum én anden behandling for myastenia gravis ud over studiemedicinen (zilucoplan eller placebo). Dette var AChE-hæmmer, kortikosteroid og/eller non-steroid immunsuppressiva som monoterapi eller i kombination. Uagtet hvilken anden behandling patienterne modtager, defineres dette i RAISE som standardbehandlingen. Standardbehandlingen måtte ikke modificeres i RAISE.



Medicinerådets vurdering af komparator

Sammensætningen af standardbehandlingen i RAISE er sammenlignelig med den forventede standardbehandling for den subpopulation i dansk klinisk praksis, hvor behandling med zilucoplan vil være relevant.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for alle effektmål defineret i RAISE og RAISE XT (se Tabel 2) for ITT-populationen. Desuden har de indsendt data for andelen af patienter, der opnåede ophør eller dosisreduktion af kortikosteroid og immunsuppressiva fra RAISE XT.

Medicinerådets vurdering af effektmål

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

- Symptomlindring bestemt ved absolut ændring i MG-ADL, QMG og MGC
- Andel patienter, der opnår minimal symptomscore (MG-ADL-score på 0 eller 1)
- Effekt på helbredsrelateret livskvalitet bestemt med MG-QOL15r

Disse effektmål svarer til hvad Medicinerådet tidligere har anvendt til vurdering af efgartigimod til samme indikation [27]. Medicinerådet vurderer, at disse effektmål er dækkende for de patientrelevante effekter af behandlingen, og at de resterende effektmål i studiet enten er mindre patientrelevante (fx andelen af MG-ADL- og QMG-respondere, hvor effektmålet er dikotomiseret), for usikre til at vurdere (tid til *rescue therapy*) eller allerede er dækket af de inkluderede effektmål. Medicinerådet vurderer, at der er stort overlap mellem måleinstrumenterne MG-ADL, QMG og MGC (se Tabel 3 og afsnit 8.1). Medicinerådet vurderer dog, at de tre måleinstrumenter trods overlap supplerer hinanden, og at inklusion af alle tre medfører en mere helhedsorienteret vurdering af effekten. Medicinerådet har gennemgået de fire måleinstrumenter (MG-ADL, QMG, MGC og MG-QOL15r) i flere detaljer i bilaget, afsnit 8.1.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemethode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemethode

Ansøger har foretaget en direkte sammenligning af effekten af zilucoplan i tillæg til standardbehandlingen over for placebo i tillæg til standardbehandlingen (herfra benævnt 'zilucoplan' og 'placebo') på baggrund af ITT-populationen i RAISE. Ansøger har suppleret med data fra RAISE-XT for at dokumentere effekt og sikkerhed ved længere tids behandling med zilucoplan.

Medicinerådets vurdering af analysemethode

Medicinerådet vurderer, at ansøgers analysemethode er passende.



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6 viser en oversigt over effektestimaterne for effektmålene i vurderingen.

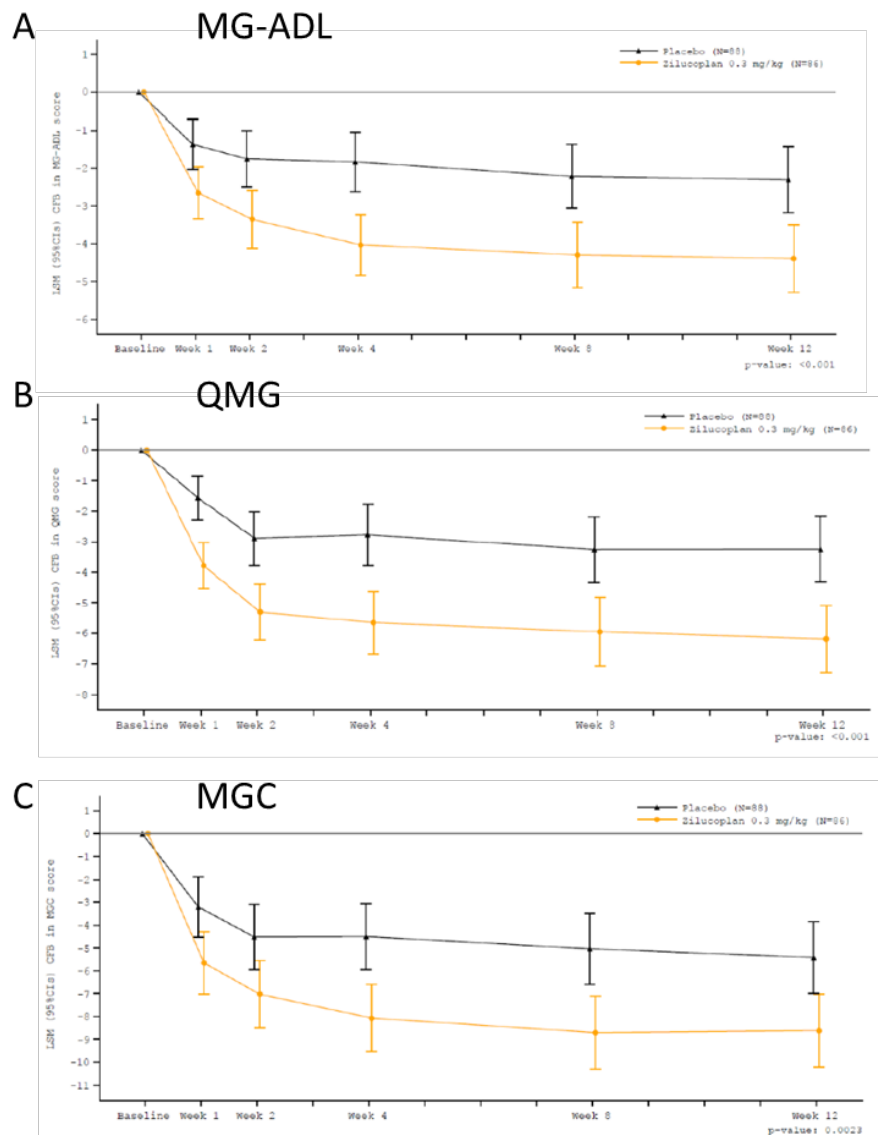
Tabel 6. Samlet oversigt over effektestimater ved behandling med zilucoplan eller placebo i tillæg til patienternes standardbehandling for myastenia gravis samt forskellen mellem de to behandlingsarme

Effektmål		Zilucoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)	Resultat
Symptomlindring bestemt ved ændring i gennemsnitsscore i forhold til baseline efter 12 uger	MG-ADL	-4,39 (-5,28; -3,50)	-2,30 (-3,17; -1,43)	-2,09 (-3,24; -0,95)
	QMG	-6,19, (-7,29; -5,08)	-3,25 (-4,32; -2,1)	-2,94 (-4,39; -1,49)
	MGC	-8,62 (-10,22; -7,01)	-5,42 (-6,98; -3,86)	-3,20 (-5,24; -1,16)
Andel patienter, der opnår minimal symptomscore (MG-ADL-score på 0 eller 1) efter 12 uger		12/88 (14 %)	5/86 (6 %)	7 %-point OR = 2,61 (0,86; 7,86)
Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved ændring i gennemsnitsscore ved MG-QOL15r i forhold til baseline efter 12 uger		-5,65 (-7,17; -4,12)	-3,16 (-4,65; -1,67)	-2,49 (-4,45 ; -0,54)

2.4.3 Symptomlindring ved MG-ADL, QMG og MGC

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

Figur 3 viser udviklingen i symptomscorer for MG-ADL (A), QMG (B) og MGC (C) i løbet af 12 ugers opfølgning i RAISE.



Figur 3. Gennemsnitlig ændring i MG-ADL (A), QMG (B) og MGC i løbet af 12 ugers behandling med zilucoplan (gul) eller placebo (lilla) som tillæg til patientens øvrige myastenia gravis behandling ved baseline. Figuren er modificeret fra ansøgningen.

Patienter behandlet med zilucoplan oplevede en gennemsnitlig reduktion i MG-ADL scoren efter en uges behandling. MG-ADL-scoren reduceredes yderligere, og nåede tilsyneladende et plateau efter 8 - 12 ugers behandling. Den gennemsnitlige ændring i MG-ADL totalscoren var -4,39 (95 % CI: -5,28; -3,50) efter 12 ugers behandling. Udviklingen i MG-ADL scoren for placebogruppen fulgte samme mønster, men med mindre reduktioner. Den gennemsnitlige reduktion i MG-ADL efter 12 ugers placebobehandling var -2,30 (95 % CI: -3,17; -1,43). Den absolutte forskel mellem zilucoplan og placebo efter 12 ugers behandling var -2,09 (95 % CI: -3,24; -0,95). Effekten på MG-ADL er yderligere undersøgt i en prædefineret subgruppe bestående af patienter, der var karakteriseret som behandlingsrefraktære (se definition i afsnit 2.3.1). Effekten i

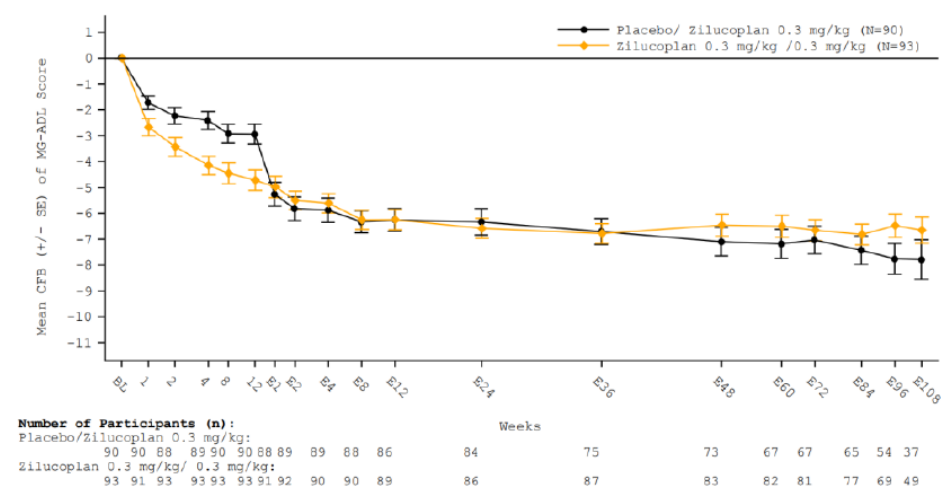


denne subgruppe var -4,89 (standardafvigelse = 4,09, n = 44) for zilucoplan og -2,26 (standardafvigelse = 3,39, n = 42) for placebo.

Udviklingen i QMG og MGC fulgte samme mønster som for MG-ADL. De absolutte ændringer i forhold til baseline var forskellige, men dette skal ses i forhold til, at måleinstrumenterne har forskellig spændvidde i de mulige scorer (24 point, 39 point og 50 point for hhv. MG-ADL, QMG og MGC). Efter 12 uges behandling var ændringerne i gennemsnitsscore i forhold til baseline for QMG hhv. -6,19 (95 % CI: -7,29; -5,08) og -3,25 (95 % CI: -4,32; -2,17) for zilucoplan og placebo. Den absolutte forskel mellem zilucoplan og placebo var -2,94 (95 % CI: -4,39; -1,49). De tilsvarende scorer ved MGC var hhv. -8,62 (95 % CI: -10,22; -7,01) og -5,42 (-6,98; -3,86) for zilucoplan og placebo med en absolut forskel på -3,20 (-5,24; -1,16).

Data fra det ukontrollerede opfølgingsstudie RAISE XT

Data for udviklingen i MG-ADL gennem de første 108 uger af RAISE XT er vist i Figur 4



Figur 4. Udviklingen i MG-ADL score ift. baseline fra opstarten af de kontrollerede studier (RAISE og NCT03315130) over overgangen til open-label behandling med zilucoplan i de første 108 uger af RAISE XT (week E1-E108). Figuren stammer fra ansøgningen.

Opfølgingsdata for QMG og MGC er ligeledes tilgængelige for de første 108 uger. De viser samme udvikling som MG-ADL, dvs. et relativt hurtigt fald i symptomscore ved overgangen fra placebo til zilucoplan-behandling og derefter en stabiliseret symptomscore i hele opfølgingsperioden.

Medicinrådets vurdering af symptomlindring ved MG-ADL, QMG og MGC

Medicinrådet vurderer, at zilucoplan i tillæg til SoC medfører en reduktion af myastenia gravis-relaterede symptomer i forhold til SoC alene. Reduktionen i symptomscorer er konsistent for alle tre anvendte måleinstrumenter og robuste over hele tidsforløbet, hvilket viser, at symptomerne lindres både ifølge patienternes egne vurderinger (MG-ADL og MGC) og ved kliniske undersøgelser af bl.a. muskelkraft (QMG og MGC). Den absolutte ændring i symptomscoren ift. placebo er på grænsen af, hvad der betragtes som klinisk relevant for alle tre måleinstrumenter (2 point for MG-ADL og 3 point for QMG og MGC), og konfidensintervallerne for alle tre måleinstrumenter overlapper



grænsen for en klinisk relevant effekt. Samtidig er det vanskeligt at vurdere betydningen af reduktioner i de samlede symptomskalaer, da 1 point kan have væsentlig forskellig betydning for patienten afhængig af, hvilke domæner der reduceres. Medicinrådet har ikke haft adgang til data for symptomlindring på enkeltområde-niveau. Derfor kan Medicinrådet ikke vurdere om zilucoplan lindrer symptomerne generelt eller om det fortrinsvist har effekt på specifikke myastenia gravis symptomer.

Medicinrådet bemærker, at der for alle tre måleinstrumenter er et betragteligt placeborespons, hvilket ofte ses i kliniske studier af myastenia gravis [28]. Ca. halvdelen af de absolutte reduktioner ved alle måleinstrumenter kan tilskrives placebo, hvilket er vigtigt at tage højde for i den sundhedsøkonomiske analyse.

Data fra opfølgingsstudiet er ukontrollerede, og med henvisning til ovenstående placeboeffekt kan Medicinrådet ikke anvende disse til at drage konklusioner om effektens størrelse. Data ved både MG-ADL, QMG og MGC indikerer dog, at den symptomlindring der opnås inden for de første 12 ugers behandling kan fastholdes ved fortsat behandling.

Samlet set vurderer Medicinrådet, at patienterne opnår en generel reduktion af myastenia gravis symptomer, som sandsynligvis er mærkbar for patienterne. Effekten kan dog kun vurderes på kort sigt (op til 12 uger).

2.4.4 Andel patienter, der opnår minimal symptomscore efter 12 uger

Minimal symptomscore er defineret som MG-ADL ≤ 1 , hvilket kan sidestilles med sygdomsremission [29,30]. Efter 12 ugers behandling opnåede hhv. 12/88 patienter (14 %) og 5/86 patienter (6 %) behandlet med zilucoplan eller placebo en MG-ADL score på 0-1. Dette svarer til en absolut forskel på 7 %-point, der ikke er statistisk signifikant (OR = 2,61, 95 % CI: 0,86; 7,86).

Effekt målet er også opgjort i RAISE XT, og ansøger har indsendt data for dette. Medicinrådet ser dog bort fra disse, da det er uklart hvad effekt målet dækker over, og mangel på kontrolgruppe og blinding kan have påvirket resultaterne

Medicinrådets vurdering af andel patienter, der opnår minimal symptomscore

Patienter, der opnår MG-ADL på 0-1, er stort set at betragte som symptomfri, hvilket er det optimale mål for behandlingen af myastenia gravis. Derfor har dette effekt mål stor selvstændig betydning, men det er samtidig vigtigt at tage højde for, om det kun er patienter med milde og moderate symptomer, der kan blive symptomfri ved behandlingen. Medicinrådet bemærker, at der ikke var en statistisk signifikant forskel på effekten af zilucoplan ift. placebo for effekt målet, men at dette heller ikke var studiets primære effekt mål, og mangel på statistisk power kan være årsagen til manglende statistisk signifikans.



2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet bestemt ved ændring i gennemsnitsscore ved MG-QOL15r i forhold til baseline efter 12 uger

Ved MG-QOL15r bedømmer patienterne deres livskvalitet ved at svare på 15 spørgsmål, der dækker domæner inden for mobilitet (9 spørgsmål), myastenia gravis-symptomer (3 spørgsmål) og følelsesmæssigt velvære (3 spørgsmål). Patienten tildeler hvert spørgsmål fra 0 - 2 point (0 er bedst), og pointene summeres til en samlet score (0 - 30). Ud over spørgsmål angående patienternes symptomer omfatter MG-QOL15r også andre perspektiver, der kan påvirke patienternes helbredsrelaterede livskvalitet, og derfor kan det supplere de andre måleinstrumenter [25,31] (se afsnit 8.1). Desuden er vurderingen af de enkelte spørgsmål centreret om patienternes egen oplevelse af, om symptomerne påvirker deres dagligdag.

MG-QOL15r-scoring ved baseline var hhv. 18,6 og 18,9 for zilucoplan- og placebo-armen. Efter 12 ugers behandling opnåede patienterne en ændring fra baselineværdien på hhv. -5,65 (95 % CI: -7,17; -4,12) og -3,16 (95 % CI: -4,65; -1,67) for zilucoplan- og placebo-armen, hvilket resulterede i en absolut forskel på -2,49 (95 % CI: -4; -0,57).

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet målt ved MG-QoL15r

Medicinrådet vurderer, at zilucoplan potentielt kan medføre en forbedret helbredsrelateret livskvalitet målt ud fra MG-QoL15r, men at forbedringen samlet set er beskeden, og den kliniske relevans er usikker.

Medicinrådet kan ikke vurdere, om effekten på helbredsrelateret livskvalitet kun skyldes en forbedring i de symptomrelaterede domæner, da data for effektmålet kun er opgjort som en samlet score. Derfor er det muligt, at den samlede forbedring kan tilskrives de samme ændringer, som observeres ved MG-ADL, QMG og MGC. Samtidig bemærker Medicinrådet, at nogle af spørgsmålene i MG-QOL15r har generel karakter, og det kan derfor være vanskeligt at relatere disse direkte til effekter af myastenia gravis.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

EMA har udført samlede sikkerhedsopgørelser pba. RAISE, RAISE XT og NCT03315130. Medicinrådet anvender EMAs samlede opgørelser til vurdering af sikkerhed af zilucoplan over for placebo. EMA har foretaget en analyse, hvor 12 ugers data fra de placebokontrollerede studier er poollet, hvorved der indgår data fra 100 patienter behandlet med zilucoplan i den terapeutiske dosis og 103 patienter, der modtog placebo.

Tabel 7 og Tabel 8 viser oversigter over kvantitative mål for uønskede hændelser i EMAs samlede sikkerhedsanalyse af den placebokontrollerede periode.



Tabel 7. Kvantitative opgørelser over uønskede hændelser i EMAs samlede sikkerhedsanalyse, der inkluderer data fra RAISE og NCT03315130

	Zilucoplan 0,3 mg/kg (n = 100)	Placebo (n = 103)
Totalt antal uønskede hændelser	351	275
Andel, der oplever minimum én uønsket hændelse	78 %	74 %
Totalt antal alvorlige uønskede hændelser	21	18
Andel, der oplever minimum én alvorlig uønsket hændelse	16 %	16 %
Andel, der ophørte behandlingen grundet uønskede hændelser	4 %	2 %
Dødsfald grundet uønskede hændelser	1 %	1 %

Tabel 8. Hyppigste uønskede hændelser i EMAs samlede sikkerhedsanalyse, der inkluderer data fra RAISE og NCT03315130

	Zilucoplan 0,3 mg/kg (n = 100)	Placebo (n = 103)
Uønskede hændelser		
Diarré	10 %	3 %
Kvalme	4 %	1 %
Blå mærker ved injektionssted	14 %	10 %
Smerte ved injektionssted	8 %	4 %
Perifert ødem	5 %	1 %
Nasopharyngitis	5 %	3 %
Urinvejsinfektion	7 %	4 %
Kontusion	8 %	4 %
Hovedpine	16 %	17 %



	Zilucoplan 0,3 mg/kg (n = 100)	Placebo (n = 103)
Myastenia gravis forværring	10 %	13 %
Øget amylase	7 %	3 %
Øget lipase	6 %	3 %
Alvorlige uønskede hændelser efter systemorganklasse		
Blod- og lymfe	1 %	0 %
Gastrointestinale	1 %	1 %
Generelle og administrations-site-relaterede	1 %	0 %
Infektioner	6 %	4 %
Laboratorietests	2 %	0 %
Muskuloskeletal og bindevæv	1 %	0 %
Nervesystem	2 %	9 %
Respiratoriske	1 %	1 %
Neoplasme	1 %	0 %

EMA fremhæver infektioner, særligt opportunistiske infektioner og infektioner med neisseria meningitidis, som uønskede hændelser med særlig opmærksomhed.

Det er kendt, at behandling med komplementhæmmer medfører en øget risiko for infektion med neisseria meningitidis. Alle deltagere i RAISE var vaccineret over for meningokok, og dette fremhæves også som et krav for at opstarte behandling med zilucoplan i EMAs produktresumé [32]. Der var ingen tilfælde af neisseria infektion i studierne af zilucoplan.

Potentielle opportunistiske infektioner blev undersøgt ved gennemgang af alvorlige uønskede hændelser i studiet. Der blev identificeret 13 hændelser i alt, som var jævnt fordelt mellem placebo- og zilucoplan-armen. I alle tilfælde havde patienten risikofaktorer for opportunistiske infektioner.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet påpeger, at sikkerheden af zilucoplan kun kan vurderes overfor placebo i en meget kort periode, hvorved Medicinerådet ikke kan vurdere sikkerheden ved kronisk behandling. I den begrænsede opfølgingsperiode var zilucoplan hovedsageligt forbundet med en øget risiko for ikke-alvorlige infektioner (øvre luftvejsinfektion og



urinvejsinfektion) samt en øget forekomst af kvalme og diarré. Forekomsten af alvorlige uønskede hændelser, herunder alvorlige infektioner, var overordnet set lav, og ingen patienter fik meningokokinfektion, hvilket er en kendt sikkerhedsrisiko ved komplementhæmmere. Alle studiedeltagere var dog vaccineret mod meningokoksygdom, hvilket også fremhæves som et krav i EMAs produktresumé.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Den væsentligste kilde til usikkerhed i den kliniske vurdering er den korte opfølgningstid for det placebo-kontrollerede studie. Virksomheden modtog rådgivning fra CHMP om at varigheden af den placebokontrollerede periode skulle være 24 uger, i lighed med andre studier af behandlinger for myastenia gravis [33]. Virksomheden valgte at se bort fra dette og begrænse varigheden til 12 uger. Medicinrådet kan hverken vurdere langtids-effekt eller -sikkerhed af zilucoplan, hvilket er problematisk, da zilucoplan principielt er en livslang behandling.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med zilucoplan i tillæg til standardbehandlingen (herfra blot benævnt zilucoplan) sammenlignet med standardbehandlingen alene (SoC).

3.1 Analyseperspektiv

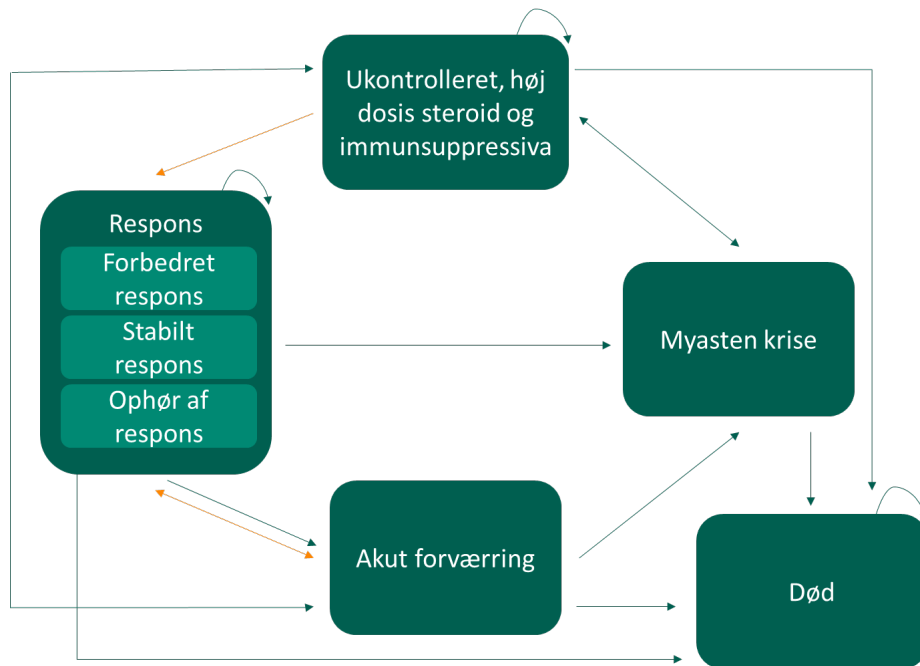
Ansøger anvender et begrænset samfundsperspektiv, en livstidshorisont (52 år) og omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, diskonteres med 3,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Ansøger følger Medicinrådets metodehåndbog, og Medicinrådet anvender derfor ansøgers analyseperspektiv.

3.2 Model

Analysen er baseret på en Markov model med 7 helbredsstadier, som skitseret i Figur 5. nedenfor. Transitionerne mellem helbredsstadierne 'ukontrolleret' og 'respons' (herunder graden af respons) er baseret på patienternes MG-ADL scorer i RAISE og RAISE XT, mens de øvrige transitioner (myasten krise, akut forværring og død) er baseret på hændelsesfrekvenser fra anden litteratur (se Tabel 12). Cykluslængden i modellen er 14 dage, og der anvendes ikke half-cycle correction.



Figur 5. Skitse af den sundhedsøkonomiske model der anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af zilucoplan i tillæg til standardbehandlingen sammenlignet med standardbehandlingen alene. Pilene illustrerer mulige bevægelser mellem modellens stadier. De orange pile er mulige bevægelser indtil patienternes respons på behandlingen afgøres (ét specifikt tidspunkt). Herefter kan patienterne kun bevæge sig langs de grønne pile.

Patientforløbet i modellen er inddelt i to faser, hhv. før og efter opgørelse af respons. I fasen før opgørelse af respons fortsætter patienten i aktiv behandling, selvom patienterne stadig har ukontrolleret sygdom, eller hvis de har oplevet akut forværring eller myasten krise. I denne fase kan patienterne overgå til et af responsstadiene for hver enkelt modelcyklus (orange pile i Figur 5). Efter tidspunktet for opgørelse af respons ophører alle patienter, der fortsat har ukontrolleret sygdom eller oplever akut forværring eller myasten krise med aktiv behandling. Patienterne kan herefter ikke overgå til respons-helbredsstadierne, men de kan stadig forblive i disse stadier, hvis de ikke oplever akut forværring eller myasten krise eller dør (patienterne kan kun bevæge sig langs de grønne pile i Figur 5). I ansøgers model er tidspunktet for opgørelse af respons 24 uger for zilucoplan og 12 uger for SoC. Andelen af patienter, der totalt set opnår respons ved tidspunktet for opgørelse, er bestemt ud fra andelen af patienter i RAISE, der opnår en reduktion i MG-ADL score på minimum 3 point ift. baseline, hvilket var definitionen på et klinisk respons i RAISE.

Responsstadiet inddeles yderligere i tre mulige stadier, hhv. forbedret respons, stabilt respons og ophør af respons. Fordelingen mellem disse stadier er baseret på udviklingen i patienternes MG-ADL scorer i RAISE XT efter opnåelse af initialt respons:

- Stabilt respons: Patienter, som opretholder en stabil MG-ADL score efter opnåelse af initialt respons
- Forbedret respons: Patienter, som oplever en yderligere reduktion i MG-ADL score efter initialt respons



- Ophør af respons: Patienter, som oplever en stigende MG-ADL score til en værdi inden for 2 point af baseline efter initialt respons

Andelen af patienter, der er hhv. respondere og non-respondere, samt underinddelingen i efterfølgende responskategori fremgår af Tabel 9 og Tabel 10.

Tabel 9. Andelen af patienter, der opnår respons til tidspunktet for opgørelse af respons i ansøgers analyse

Behandlingsarm	Andel responder	Andel non-responder	Tidspunkt for responsopgørelse	Kilde
Zilucoplan	73,1 %	26,9 %	24 uger	RAISE
SoC	46,1 %	53,9 %	12 uger	RAISE

Tabel 10. Andelen af patienter, der oplever hhv. forbedret respons, stabilt respons eller ophør af respons efter den initiale respons opgørelse i den sundhedsøkonomiske model

Behandlingsarm	Andel med forbedret respons	Andel med stabilt respons	Andel med ophør af respons	Kilde
Fra 0-12 uger efter initialt respons				
Zilucoplan	71 %	29 %	0 %	RAISE
SoC	56 %	44 %	0 %	RAISE
Fra 12 uger og fremad				
Zilucoplan	80 %	20 %	0 %	RAISE XT
SoC	56 %	44 %	0 %	Antagelse

Som det fremgår af Tabel 10 er der i ansøgers model ingen patienter, der oplever ophør af respons uden forudgående akut forværring eller myasten krise. Derfor beskriver Medicinrådet ikke helbredsstadiet 'ophør af respons' yderligere.

Helbredsstadierne 'stabilt respons' og 'forbedret respons' afviger fra hinanden ift. den MG-ADL score, som en patient i stadiet antages at have. Ansøger har anvendt data fra RAISE XT til at udregne den gennemsnitlige reduktion i MG-ADL score, som patienter opnår i de to stadier. Reduktionerne i MG-ADL er udelukkende afhængige af helbredsstadiet, og en patient opnår derved samme reduktion i MG-ADL-score ved respons uagtet om det er opnået ved zilucoplan eller SoC. Ved opnåelse af respons opnår patienterne med det samme en reduktion på [REDACTED] i MG-ADL (ud fra en baselineværdi på 10,6). Patienter i 'forbedret respons' oplever en yderligere reduktion på [REDACTED] ved opgørelsestidspunktet for respons. Herefter forbliver MG-ADL-scoren konstant, så længe patienten befinder sig i det givne helbredsstadium. Patienters mulige MG-ADL-scoringer i modellen er opsummeret i Tabel 11.



Tabel 11. Gennemsnitlige MG-ADL scorer tilknyttet de forskellige helbredsstadier til forskellige tidspunkter i den sundhedsøkonomiske model. Alle scorer er udregnet pba. data fra RAISE og RAISE XT.

Tidspunkt i modelforløb	Ukontrolleret	Forbedret respons	Stabilt respons
Før opgør af respons	10,6	■	■
Efter opgør af respons	10,6	■	■

MG-ADL scoren anvendes til at estimere den gennemsnitlige nytteværdi i helbredsstadiet (se afsnit 3.3).

De samlede transitionsmuligheder, og hvad transitionssandsynlighederne bygger på, i ansøgers hovedanalyse er opsummeret i Tabel 12. De komplette transitionsmatricer med alle sandsynlighederne er vist i bilaget (afsnit 8.2).

Tabel 12. Overblik over mulige transitioner mellem helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model og hvilke data, der ligger til grund for at estimere sandsynlighederne

Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Grundlag for transition baggrund
Ukontrolleret	Respons	<p>Før tidspunkt for responsafgørelse:</p> <p>Transitionssandsynlighed udregnes pba. MG-ADL-data fra RAISE og RAISE XT for hhv. zilucoplan og placeboarm. For placeboarm dog kun RAISE, da ingen patienter modtog placebo i RAISE XT</p> <p>Efter tidspunkt for responsafgørelse:</p> <p>Ingen patienter opnår respons igen efter tidspunkt for responsafgørelse</p>
	Åkut forværring	Transitionssandsynlighed udregnet pba. registerstudie, hvor frekvensen for alle akutte forværringer (0,244 pr. år) omregnes med en relativ risiko på 2,67 for patienter med moderat til svær MG [34].
	Myasten krise	Transitionssandsynlighed udregnet pba. registerstudie, hvor frekvensen for akutte forværringer med påkrævet intubation (0,0231 pr. år) omregnes med en relativ risiko på 2,67 for patienter med moderat til svær MG [34].
	Død	Generel befolkningsdødelighed
Respons	Ukontrolleret	Transition forekommer ikke i modellen
	Åkut forværring	Transitionssandsynlighed udregnet pba. registerstudie, hvor frekvensen for alle akutte forværringer (0,244 pr. år) anvendes [34].



Fra helbredsstadie	Til helbredsstadie	Grundlag for transition baggrund
	Myasten krise	Transitionssandsynlighed udregnet pba. registerstudie, hvor frekvensen for akutte forværringer med påkrævet intubation (0,0231 pr. år) anvendes [34].
	Død	Generel befolkningsdødelighed
Akut forværring	Ukontrolleret	<p>Før tidspunkt for responsafgørelse:</p> <p>Det antages at ca. halvdelen af patienterne går til reponsstadiet baseret på randomiseret klinisk studie, hvor patienter med akut forværring blev behandlet med IVIG [35]. De resterende patienter får enten forværring til myasten krise eller overgår til ukontrolleret efter én modelcyklus</p> <p>Efter tidspunkt for responsafgørelse:</p> <p>Antager at alle patienter, der ikke oplever myasten krise eller dør overgår til ukontrolleret efter én modelcyklus</p>
	Respons	<p>Før tidspunkt for responsafgørelse:</p> <p>Det antages at ca. halvdelen af patienterne går til reponsstadiet baseret på randomiseret klinisk studie, hvor patienter med akut forværring blev behandlet med IVIG [35].</p> <p>Efter tidspunkt for responsafgørelse:</p> <p>Ingen patienter opnår respons igen efter tidspunkt for responsafgørelse</p>
	Myasten krise	Transitionssandsynlighed udregnet pba. et randomiseret klinisk studie, hvor patienter med akut forværring blev behandlet med IVIG [35]. Sandsynligheden i modellen (0,184) er udregnet ud fra andelen af patienter i studiet, der var afhængig af mekanisk ventilation på dag 15.
	Død	Generel befolkningsdødelighed
Myasten krise	Ukontrolleret	Antager, at alle der ikke dør overgår til ukontrolleret efter én modelcyklus
	Respons	Transition forekommer ikke i modellen
	Akut forværring	Transition forekommer ikke i modellen
	Død	Transitionssandsynlighed udregnet pba. et registerstudie i USA, hvor mortaliteten ved myasten kriser var 4,47 % [36].



Behandlingsvarigheden i ansøgers model er styret af flere faktorer:

- Patienter, der overgår fra respons til 'akut forværring' eller 'myasten krise' efter tidspunkt for opgørelse af respons (uge 24 for zilucoplan) vil altid ophøre permanent med behandlingen
- Patienter, der overgår til 'akut forværring' før tidspunktet for opgørelse af respons vil i ca. halvdelen af tilfældene opnå respons igen og fortsætte med behandlingen, hvorimod den anden halvdel vil overgå til enten 'ukontrolleret' eller 'myasten krise' og i begge tilfælde ophøre permanent med behandlingen
- Patienter i fortsat behandling ophører permanent behandling pba. ekstrapolation af 'time to discontinuation' data (TTD) fra RAISE XT. Behandlingsophør medfører ikke transition, så en patient i respons, der ophører som følge af TTD fra RAISE bibeholder et eventuelt respons

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet bemærker, at modellen i høj grad er bygget op på antagelser og data fra andre litteratkilder end det primære effekt- og sikkerhedsstudie (RAISE). Derved er alle resultater fra modellen behæftet med meget stor usikkerhed. De væsentligste problematikker i modellen er:

- Modellens struktur er opbygget, så patienter kun kan opnå respons inden tidspunktet for opgørelse af respons (i ansøgers hovedanalyse ved 24 uger). Hvis en patient herefter oplever en forværring, fx en infektion, der medfører vejtrækningsproblemer og risiko for myasten krise, vil denne patient ophøre med zilucoplanbehandling i modellen og aldrig påbegynde behandlingen igen. Dette er i direkte modstrid med de kliniske retningslinjer for behandling af myastenia gravis (se afsnit 1.4).
- Eventraten for akut forværring og myasten krise er styrende ikke bare for nytteværdien (se afsnit 3.3) og mortaliteten i modellen (se Tabel 12) men også for behandlingsophør og efterfølgende mulighed for respons i modellen. Eventraterne er ikke baseret på data fra RAISE, men på hhv. et registerstudie [34] og et klinisk studie af effekten af IVIG hos patienter med akut forværring [35], og disse eventrater kan ikke overføres direkte til den danske population.

Disse elementer tilsammen betyder, at behandlingsvarigheden bliver meget kort, ift. hvad der er observeret i RAISE XT (median eksponeringstid på 2,2 år), og ift. hvad man kan forvente for en livslang behandling, hvor der ikke er kliniske data, der indikerer udpræget tab af respons. Tværtimod indikerer data for behandling med eculizumab (alternativ komplementhæmmer til behandling af refraktær generaliseret myastenia gravis), at patienter med initialt respons i høj grad vedbliver i behandling [37,38]. En underestimeret behandlingsvarighed kan kraftigt underestimere omkostningerne til zilucoplan i modellen. Samtidig betyder den manglende mulighed for at opnå respons efter tidspunktet for responsopgørelse dog, at der er stor risiko for også at underestimere den kliniske effekt af zilucoplan i modellen, hvorved det ikke entydigt kan afgøres om usikkerhederne over- eller underestimerer omkostningseffektiviteten af zilucoplan. Derudover er det ikke plausibelt, at patienter, som ophører med



zilucoplanbehandling, mens de er i respons, kan bibeholde et uændret respons, og modellen burde som minimum indeholde en sandsynlighed for tab af respons ved behandlingsophør af andre årsager end akut forværring eller myasten krise.

Medicinrådet anvender dog ansøgers model, da denne udgør eneste mulighed for at estimere en ICER, men foretager enkelte ændringer:

- Medicinrådet ændrer tidspunkt for opgørelse af respons for zilucoplan, så respons opgøres efter 12 uger for både zilucoplan og SoC i overensstemmelse med behandlingstiden i RAISE, som responsdata stammer fra.
- Medicinrådet ændrer eventraterne for akut forværring og myasten krise i modellen, så disse afspejler patientpopulationen i dansk klinisk praksis. Eventraterne i ansøgers model er baseret på rater, der medtager alle forværringer af myastenia gravis symptomer som en akut forværring, hvilket ikke svarer til definitionen af akut forværring i modellen. Samtidig var størstedelen af akutte forværringer i registerstudiet forbundet med forsøg på udtrapning af kortikosteroid. Medicinrådet vurderer, at patienter der er i et stabilt respons meget sjældent oplever alvorlige akutte forværringer eller myasten krise, mens de er mere hyppigt forekommende hos patienter med ukontrollerede symptomer. Medicinrådet ændrer eventraterne svarende til, at 1 % af patienter der har respons oplever en akut forværring inden for 1 år, og 0,1 % oplever en myasten krise. For patienter med ukontrolleret sygdom ændres raterne svarende til, at 5 % oplever akut forværring inden for 1 år og 0,5 % oplever myasten krise. Disse ændringer medfører, at både behandlingsvarigheden af zilucoplan og tiden i responsstadierne øges markant.

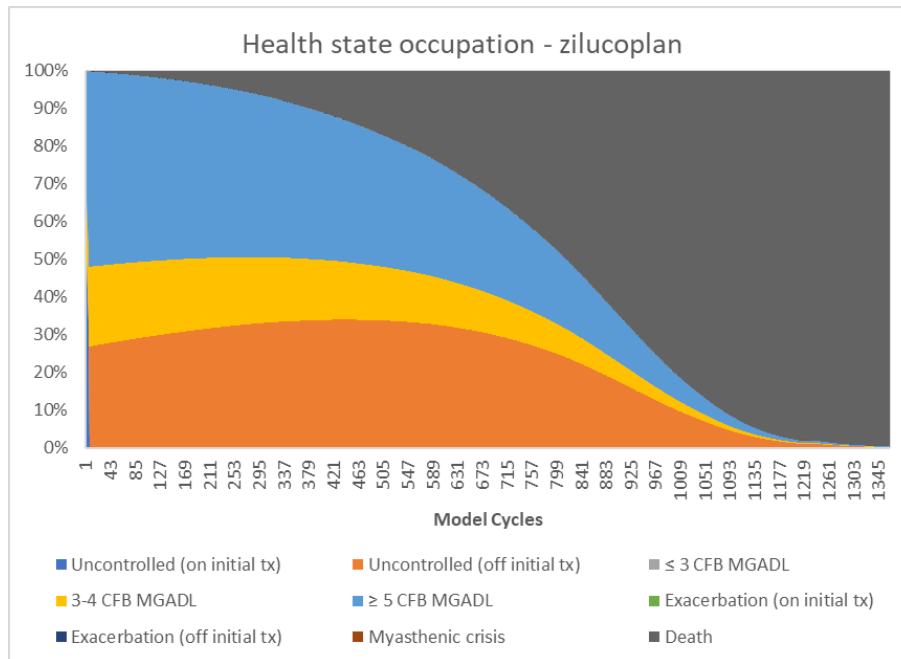
Medicinrådet ændrer ikke på ansøgers antagelse om, at patienter bibeholder uændret respons ved behandlingsophør estimeret fra TTD-kurven, da det drejer sig om en mindre andel af patienterne i den nuværende analyse.

Tid i behandling samt gennemsnitlig tid i de enkelte modelstadier i Medicinrådets hovedanalyse er opgjort i Tabel 13 (ikke diskonterede værdier).

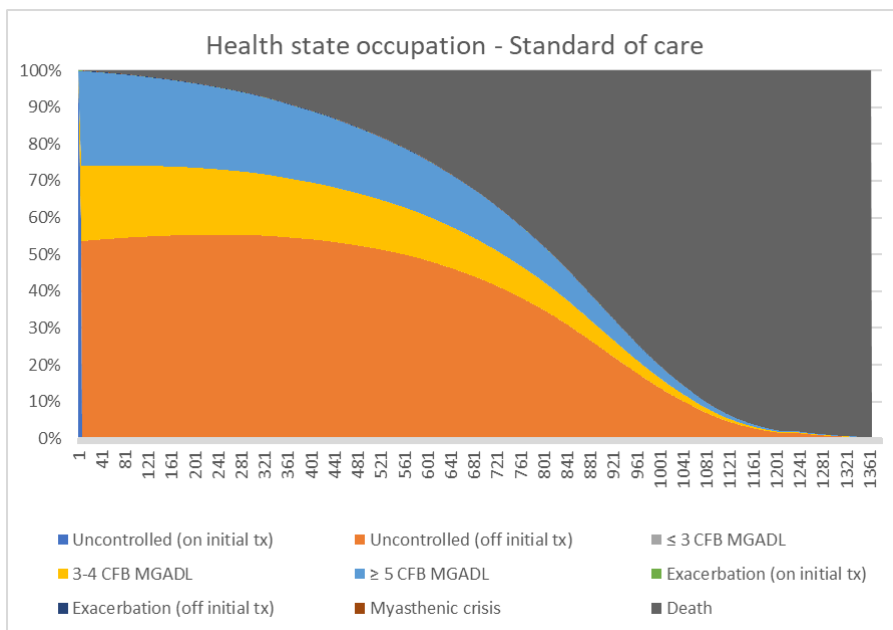
Tabel 13. Modelleret gennemsnitlig varighed i modellens helbredsstadier

Behandling	Behandling svarighed	Ukontrolle ret	Stabilt respons	Forbedret respons	Akut forværring	Myasten krise
Zilucoplan	10,7 år	11,5 år	5,3 år	12,9 år	0,03 år	0,01 år
SoC	7,4 år	18,2 år	5,1 år	6,4 år	0,04 år	0,01 år

Patienternes fordeling mellem modellens stadier over hele modellens tidshorisont ses i Figur 6 (zilucoplan) og Figur 7 (SoC).



Figur 6. Illustration af patienttrace i de forskellige helbredsstadier over hele modellens tidshorisont ved behandling med zilucoplan



Figur 7. Illustration af patienttrace i de forskellige helbredsstadier over hele modellens tidshorisont ved behandling med standard of care



3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Helbredsrelateret livskvalitet og modellering af stadiespecifikke nytteværdier pba. data fra RAISE

EQ-5D-5L data blev indsamlet i RAISE ved baseline samt ved de kliniske vurderinger i uge 1, uge 2, uge 4 og uge 12. Besvarelsesprocenten lå samlet set mellem 92 % og 96 % ved alle måletidspunkter. Ansøger har konverteret besvarelsenerne til nytteværdier vha. danske præferencevægte og sammenlignet nytteværdierne mellem de to behandlingsarme til de forskellige tidspunkter (Tabel 14).

Tabel 14. Behandlingsspecifikke nytteværdier estimeret ud fra EQ-5D-5L data fra RAISE omregnet med danske præferencevægte

Tidspunkt	Zilucoplan (n = 86)	Placebo (n = 88)	Forskel
Baseline	0,640 (n = 78)	0,630 (n = 83)	0,01 (95 % CI: -0,08; 0,10)
Uge 1	0,723 (n = 81)	0,676 (n = 86)	0,05 (95 % CI: -0,04; 13)
Uge 2	0,717 (n = 83)	0,707 (n = 84)	0,01 (95 % CI: -0,08; 0,10)
Uge 4	0,762 (n = 80)	0,690 (n = 81)	0,07 (95 % CI: -0,01; 0,16)
Uge 8	0,716 (n = 79)	0,709 (n = 83)	0,01 (95 % CI: -0,08; 0,10)
Uge 12	0,733 (n = 82)	0,677 (n = 83)	0,06 (95 % CI: -0,04; 0,15)

Pba. dette konkluderer ansøger, at der ikke er en behandlingsspecifik forskel i nytteværdier. Ansøger udregner i stedet helbredsstadie-specifikke nytteværdier pba. af MG-ADL og EQ-5D-5L data fra RAISE.

Ansøger har anvendt en regressionsmodel til at estimere nytteværdier pba. poolede data fra RAISE.

De anvendte baselineværdier og konstanterne i regressionsmodellen fremgår af Tabel 15

Tabel 15. Overblik over konstanterne og baselineværdier i ansøgers regressionsmodel til at bestemme stadiespecifikke nytteværdier

Effekt	Estimat	Standardafvigelse	Baselineværdi
Skæring (β_0)	0,6515	0,063	-
Koefficient for baseline EQ-5D (β_1)	-0,4433	0,040	0,6346



Effekt	Estimat	Standardafvigelse	Baselineværdi
Koefficient for baseline BMI (β_2)	-0,00436	0,00015	31
Koefficient for MG-ADL (β_3)	-0,0209	0,0023	10,603

BMI og baseline EQ-5D-5L er konstante mellem stadierne, så den eneste faktor, der varierer og medfører forskellige nytteværdier mellem helbredsstadierne er MG-ADL-scoren (se Tabel 11).

De stadiespecifikke nytteværdier og tilhørende MG-ADL scorer er opsummeret i Tabel 16. Tabellen indeholder ikke stadierne 'akut forværring' og 'myasten krise'. Patienterne i disse stadier har som udgangspunkt samme nytteværdi som ved 'ukontrolleret sygdom', men tilskrives en disutility fra eksterne kilder for hhv. akut forværring og myasten krise (se nedenfor).

Tabel 16. Overblik over stadiespecifikke MG-ADL-scorer og afledte nytteværdier i ansøgers model

Helbredsstadie	MG-ADL	Nytteværdi
Ukontrolleret sygdom	10,6	0,648
Stabilt respons	■	0,721
Forbedret respons (før tidspunkt for opgivelse af respons)	■	0,721
Forbedret respons (efter tidspunkt for opgivelse af respons)	■	0,806

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet og stadiespecifikke nytteværdier fra RAISE

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang med stadiespecifikke nytteværdier baseret på MG-ADL og EQ-5D-5L data fra RAISE omregnet vha. danske præferencevægte. Data vurderes at være repræsentative for værdierne i RAISE, da svarprocenten til alle tidspunkter var > 90 % i begge behandlingsarme. Varigheden af RAISE (12 uger) betyder dog, at data umiddelbart ikke kan anvendes til at detektere ændringer i livskvaliteten på længere sigt, fx ved bivirkninger ved langtidsbrug af komplementhæmmer.

Medicinerådet bemærker, at der tidligere er dokumenteret sammenhæng mellem nytteværdi ved EQ-5D-5L og MG-ADL score i et andet randomiseret klinisk studie, endda med nogenlunde samme korrelationskoefficient (0,023 point pr. MG-ADL i tidligere studie over for 0,021 point pr. MG-ADL score i denne vurdering) [39]. Endelig ligger



ansøgers stadiespecifikke nytteværdier nogenlunde på niveau med nytteværdier der tidligere er rapporteret i et stort registerstudie ved tilsvarende symptomniveau [11].

Fald i nytte baseret på anden litteratur

Ansøger anvender tidsbegrænsede fald i nytte ved akutte forværringer og myasten kriser samt et konstant fald i nytte for behandling med lav-dosis kortikosteroid. Ansøger anvender ikke fald i nytte relateret til bivirkninger. Fald i nytte er opsummeret i Tabel 17.

Tabel 17. Oversigt over disutilites anvendt i forskellige helbredsstadier i ansøgers model

Fald i nytte ved:	Værdi	Varighed	Anvendes i helbredsstadie	Kilde
Lav dosis kortikosteroid	-0,07	Konstant i relevante helbredsstadier	'Ukontrolleret sygdom' og 'stabilt respons'	Medicinrådets vurdering af efgartigimod til myastenia gravis [27]
Akut forværring	-0,20	11,8 dage	'Akut forværring'	CADTH vurdering af eculizumab til myastenia gravis [40]
Myasten krise	-0,39	21 dage	'myasten krise'	Sundhedsøkonomisk analyse af assisteret ventilation i intensivbehandling i USA og England [41]

Medicinrådets vurdering af fald i nytte baseret på anden litteratur

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til fald i nytte. Medicinrådet bemærker, at akutte forværringer dækker over en bredt spektrum af hændelser, og det er derfor usikkert om den anvendte værdi er repræsentativ. Værdien for myasten krise (-0,39) er nogenlunde tilsvarende hvad der er rapporteret i et stort registerstudie (forskelle mellem myasten krise og mild generaliseret MG = -0,4) [11]. Medicinrådet bemærker, at fald i nytte for myasten krise og akut forværring har minimal betydning for analysens resultat, da den modellerede tid i disse helbredsstadier er meget lille og nærmest ens mellem zilucoplan og SoC. Fald i nytte for behandling med lav-dosis steroid har stor betydning for den samlede QALY-gevinst. Værdien er ikke afledt af RAISE eller RAISE XT, men Medicinrådet anvender ansøgers værdi, da det er plausibelt, at et konstant steroid forbrug medfører bivirkninger, der påvirker patienternes livskvalitet negativt. Samtidig viser data fra RAISE XT, at ca. 41 % af patienterne der modtog steroid ved studiestart enten havde ophørt med steroidbehandling eller reduceret dosis efter 60 ugers behandling med zilucoplan, hvilket indikerer, at det er muligt at nedtrappe steroidforbruget og samtidig opretholde symptomkontrol ved behandling med zilucoplan. Medicinrådet foretager en følsomhedsanalyse, hvor faldet i nytte for lav dosis steroid ekskluderes for at belyse betydningen af dette.



3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, sygdomsrelaterede omkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til bivirkningshåndtering eller efterfølgende behandlinger.

Den eneste omkostning med stor betydning for analysens resultat er lægemiddelomkostningen til zilucoplan. Sygdoms- og patientrelaterede omkostninger er ligeledes høje, men er stort set ens mellem zilucoplan og SoC og har derfor meget lille betydning.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for zilucoplan, som beskrevet i afsnit 1.3. Ansøger har anvendt vægtfordelingen fra RAISE på til at estimere dosis i modellen. Det betyder, at ca. 33 % af patienterne modtager 23,0 mg zilucoplan pr. dosering (vægt \geq 56 kg, < 77 kg) mens ca. 67 % modtager 32,4 mg pr. dosering (vægt \geq 77 kg).

Ansøger har anvendt en dosisintensitet på 100 % og inkluderer ikke lægemiddelspild.

Ansøger inkluderer omkostninger til SoC pba. patienternes behandling ved baseline i RAISE. SoC indebærer kortikosteroid, pyridostigmin samt forskellige non-steroid immunsuppressiva (hovedsageligt azathioprin og mycophenolat mofetil). Ansøger har samlet omkostningerne til SoC til én samlet omkostning, der bliver pålagt pr. modelcyklus, så længe patienten er i fortsat behandling i modellen. Omkostningerne til SoC tilskrives både i zilucoplan og SoC gruppen, da zilucoplan er en tillægsbehandling til SoC.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelserne af lægemiddelomkostninger til SoC og udgifterne indgår som estimeret af ansøger, da de er uden betydning for analysens resultat (Tabel 19).

Medicinrådet ændrer vægtfordelingen af patienterne, så den svarer til fordelingen i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.2). Dette betyder, at en større andel af patienterne modtager lavere dosis af zilucoplan end i RAISE, hvilket reducerer omkostningerne til zilucoplan i modellen.



Tabel 18. Vægtfordeling og afledt dosis af zilucoplan i dansk klinisk praksis

Vægt	Dosis	Andel i dansk klinisk praksis
< 56 kg	16,6 mg pr. dag	0 %
57 kg - < 77 kg	23 mg pr. dag	50 %
≥ 77 kg	32,4 mg pr. dag	50 %

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) for zilucoplan (Tabel 19).

Tabel 19. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Zilucoplan	16,6 mg	7 x 1 vial	■	Amgros
Zilucoplan	23 mg	7 x 1 vial	■	Amgros
Zilucoplan	32,4 mg	7 x 1 vial	■	Amgros
SoC	Kombination af lægemidler	-	293,82 DKK pr. modelcyklus	Ansøger

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til zilucoplan svarende til et ambulant besøg ved opstart af behandlingen, hvor patienten modtager instruks i selvadministration. Ansøger har anvendt DRG taksten 01MA98 fra 2024, som svarer til 1.941 DKK. Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger til SoC, da alle lægemidlerne er til oral administration.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang.

3.4.3 Sygdomsrelaterede omkostninger

Ansøger tilskriver omkostninger til håndtering af akutte forværringer og myasten kriser, samt monitoreringsomkostninger i de øvrige helbredsstadier. De forskellige omkostninger er opsummeret i Tabel 20. Ansøger har estimeret frekvenser for de forskellige aktiviteter pba. vurdering fra kliniske eksperter.



Tabel 20. Sygdomsrelaterede omkostninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Intravenøs immunglobulin	143.535	DRG 2024: 01MP08
Plasmaudskiftning	47.943	DRG 2024: 01MP10
Konsultation hos egen læge	154	Medicinrådets enhedsomkostninger
Konsultation ved andet sundhedspersonale	455	Medicinrådets enhedsomkostninger (sygeplejerske)
Ambulant besøg	1.941	DRG 2024: 01MA98
Skadestuebesøg	1.941	DRG 2024: 01MA98
Hospitalsindlæggelse	37.723	DRG 2024: 01MA06
Håndtering af kortikosteroidforbrug	307	Medicinrådets vurdering af efgartigimod til myastenia gravis [27]

Medicinrådets vurdering af sygdomsrelaterede omkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering. Medicinrådet tilpasser dog frekvens for plasmaudskiftning og IVIG ved myasten krise, samt frekvens for plasmaudskiftning og hospitalsindlæggelse ved akut forværring for at afspejle dansk klinisk praksis. Ændringerne har minimal betydning for analysens resultat. Frekvens for monitorering og behandlingsaktiviteter i Medicinrådets hovedanalyse er opsummeret i Tabel 21.

Tabel 21. Frekvens for monitorerings- og behandlingsaktiviteter til at håndtere sygdomsrelaterede hændelser i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Ukontrolleret sygdom	Stabilt eller forbedret respons	Akut forværring	Myasten krise
Intravenøs immunglobulin	0	0	0,4 pr. event	0,1 pr. event
Plasmaudskiftning	0	0	0 pr. event	0,95 pr. event
Konsultation hos egen læge	3 pr. år	2 pr. år	0,8 pr. event	0



Aktivitet	Ukontrolleret sygdom	Stabilt eller forbedret respons	Akut forværring	Myasten krise
Konsultation ved andet sundhedspersonale	7 pr. år	4 pr. år	0,5 pr. event	0,1 pr. event
Ambulant besøg	5 pr. år	1 pr. år	0,8 pr. event	0,25 pr. event
Skadestuebesøg	0,5 pr. år	0,25 pr. år	0,25 pr. event	0,5 pr. event
Hospitalsindlæggelse	0,1 pr. år	0	0,4 pr. event	1 pr. event
Håndtering af kortikosteroidforbrug	1 gang pr. år	1 gang pr. år (stabilt respons) eller 0 (forbedret respons)	0	0
Samlet omkostning pr. år eller event	18.757 DKK pr. år	5.064 DKK pr. år (stabilt respons) og 4.758 DKK pr. år (forbedret respons)	74.918 DKK pr. event	99.129 DKK pr. event

3.4.4 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations-, monitorerings- og behandlingsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149,2 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger antager, at hvert besøg ved egen læge, andet sundhedspersonale, ambulant besøg eller skadestuebesøg medfører et tidsforbrug på 2 timer, mens alle hospitalsindlæggelser medfører et tidsforbrug på 48 timer.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ekskluderer patientomkostninger ved hospitalsindlæggelse ifm. akut forværring og myasten krise, da disse hændelser også tilskrives et fald i nytte (se afsnit 3.3) hvorved det vil være dobbelttælling at tilskrive omkostninger til patienttid. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser angående patienttid.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidspunkt for opfølgning af respons	24 uger for zilucoplan og 12 uger for SoC	12 uger for både zilucoplan og SoC, jf. RAISE	Afsnit 3.2
Dosis af zilucoplan	Antager samme vægtfordeling som i RAISE, dvs. ca. 1/3 får 23,0 mg pr. dosering og ca 2/3 får 32,4 mg pr. dosering	Medicinrådet antager, at halvdelen af patienterne vejer over 77 kg og derved skal have 32,4 mg pr. dosering, mens halvdelen vejer mindre og skal have 23 mg pr. dosering	Afsnit 3.4.1
Eventrater for akut forværring og myasten krise	Baserer eventrater på et registerstudie, hvor alle myastenia gravis symptomforværringer medtages som akut forværring	Reducerer eventrater for akut forværring og myasten kriser, så de afspejler erfaringen fra dansk klinisk praksis	3.2
Patienttid	Inkluderer omkostning for patienttid ved hospitalsindlæggelse ifm. akut forværring og myasten krise	Ekskluderer omkostning til patienttid, da hændelserne også tilskrives et fald i nytte	3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient at være [redacted] (0 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca [redacted] DKK pr. vundet QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. [redacted] DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 23.



Table 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Zilucoplan	Standard of care	Forskel
Lægemiddelomkostninger	█	38.928	█
Administrationsomkostninger	1941	0	1941
Sygdomsrelaterede omkostninger	225.553	301.710	-76.157
Bivirkningsomkostninger	0	0	0
Efterfølgende behandling	0	0	0
Patientomkostninger	184.194	221.701	-37.508
Totale omkostninger	█	562.339	█
Totale leveår	18,19	18,19	0
Totale QALY	█	11,50	█
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: Ikke mulig	
		Beregnet med SAIP: Ikke mulig	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: █	
		Beregnet med SAIP: █	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers eventrater for akut forværring og myasten krise anvendes for at belyse betydningen af dette. Medicinrådet fremhæver, at disse eventrater er alt for høje ift. erfaringerne fra dansk klinisk praksis. Desuden foretager Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor fald i nytte ved lav dosis steroid ekskluderes, da denne værdi er usikker og har betydning for den samlede QALY-gevinst.



Table 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

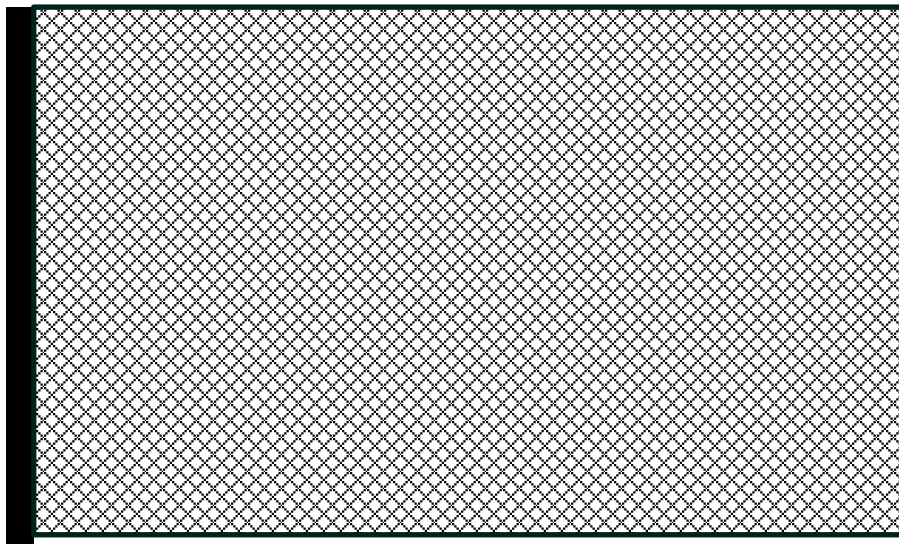
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	■	■	■
Følsomhedsanalyse 1	Anvender ansøgers eventrater for akut forværring og myasten krise	Undersøge betydningen af en øget eventrate	0,19	■	■
Følsomhedsanalyse 2	Ekskluderer disutility ved lav dosis steroid	Den absolutte disutility er usikker, og samtidig er det usikkert, hvor stor en andel af patienterne i forbedret respons, der vil kunne opretholde dette ved samtidig ophør med steroid	0,65	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

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

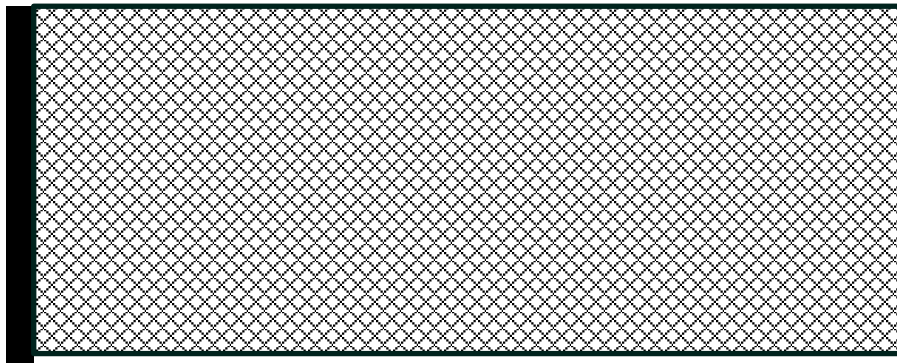
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre MG-ADL-score ved baseline, responsandel for zilucoplan og placebo, andel der udviser forbedret respons, eventrater for akut forværring og myasten krise og andel der administreres IVIG eller plasmadskiftning ved events. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i ansøgers ansøgning. Ansøgers PSA er udført igen efter Medicinrådets ændringer i modellen (Figur 8).



Figur 8. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse baseret på antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse

Gennemsnitsresultaterne af den probabilistiske følsomhedsanalyse baseret på antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse indikerer inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] DKK og [redacted] inkrementelle QALY, hvilket resulterer i en gennemsnits ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Analysen indikerer, at de endelige resultater er væsentligt afhængige af variationer i de enkelte parametre, da der er relativt stor spredning for både inkrementelle QALYs og omkostninger. Stort set alle simuleringer viser dog, at behandling med zilucoplan både er forbundet med flere QALYs og højere omkostninger end standardbehandlingen alene.

Figur 9 viser 'cost effectiveness acceptability curve' (CEAC) pba. den probabilistiske følsomhedsanalyse.



Figur 9. 'Cost-effectiveness acceptability curve' (CEAC), der viser sandsynligheden for at hhv. zilucoplan (orange kurve) og standardbehandlingen (brun kurve), kan betragtes som omkostningseffektive som funktion af betalingsvillighed i DKK pr. QALY.

I CEAC aflæses sandsynligheden for at enten zilucoplan eller standardbehandlingen alene kan antages at være omkostningseffektiv ud fra antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse ved forskellige niveauer af betalingsvillighed. Denne analyse indikerer, at selv ved en betalingsvillighed på [redacted] DKK pr. QALY vil zilucoplan med overvejende sandsynlighed (> 99 % sandsynlighed) ikke være omkostningseffektiv sammenlignet med SoC.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 94 prævalente patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med zilucoplan. Derefter vil der komme ca. 7 nye patienter om året. Dette er baseret på Medicinrådets tidligere vurdering af efgartigimod til generaliseret myastenia gravis, hvori det antages at ca. 10 % af patienterne med generaliseret myastina gravis vil have markante symptomer på trods af nuværende standardbehandling [27]. Ansøger antager, at alle disse patienter vil blive behandlet med zilucoplan i tilfælde af en anbefaling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers estimat for patientantal.

Tabel 25. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
Zilucoplan	94	101	108	115	122
Standard of care	0	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke					
Zilucoplan	0	0	0	0	0
Standard of care	94	101	108	115	122

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af zilucoplan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED]. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. San PP, Jacob S. Role of complement in myasthenia gravis. *Front Neurol.* 2023;14:1277596.
2. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, red. *N Engl J Med* [internet]. 2016;375(26):2570–81. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28029925>
3. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. Bd. 37, *Muscle and Nerve.* 2008. s. 141–9.
4. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. Bd. 36, *Neurologic Clinics.* W.B. Saunders; 2018. s. 253–60.
5. Tomschik M, Hilger E, Rath J, Mayer EM, Fahrner M, Cetin H, et al. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2020;95(10):E1426–36.
6. Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-Acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology.* 2020;95(12):E1617–28.
7. Andersen LK, Jakobsson AS, Revsbech KL, Vissing J. Causes of symptom dissatisfaction in patients with generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2022;269(6):3086–93.
8. Dansk Neurologisk Selskab. Retningslinjer for myastenibehandlingen i Danmark 2017. 2017.
9. Vissing J, Atula S, Savolainen M, Mehtälä J, Mehkri L, Olesen TB, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: a population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2024;
10. Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, Frøslev T, Jakobsen J, Johnsen SP, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve.* 2016;53(1):73–7.
11. Dewilde S, Philips G, Paci S, Beauchamp J, Chiroli S, Quinn C, et al. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open.* 2023;13(1).
12. Jackson K, Parthan A, Lauher-Charest M, Broderick L, Law N, Barnett C. Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study. *Neurol Ther.* 2023;12(1):107–28.
13. Frost A, Svendsen ML, Rahbek J, Stapelfeldt CM, Nielsen CV, Lund T. Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia



- gravis in Denmark 1997-2011: A Danish nationwide cohort study. *BMC Neurol*. 2016;16(1).
14. Dewilde S, Kousoulakou H, Janssen M, Claeys K, Friconeau M, Jacob S, et al. POSC375 Digital Data Collection to Measure the Impact of Myasthenia Gravis on Patients' Quality of Life in the Real World: Report at Baseline. *Value in Health*. 2022;25(1):S246.
 15. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PEH, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. *Eur J Neurol*. 2013;20(2):309–14.
 16. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(5):259–68.
 17. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Zilbrysq [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
 18. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Zilbrysq. 2023.
 19. Howard JF, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* [internet]. 2023;22(5):395–406. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37059508>
 20. Weiss MD, Freimer M, Leite MI, Maniaol A, Utsugisawa K, Bloemers J, et al. Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan. *J Neurol*. 2024;271(5):2758–67.
 21. Farmakidis C, Leite M, Bresch S, Freimer M, Genge A, Hewamadduma C, et al. P273 Long-term safety, efficacy & self-injection satisfaction with zilucoplan in myasthenia gravis: RAISE-XT interim analysis. *Neuromuscular Disorders*. 2023;33:S178.
 22. Howard JF, Bresch S, Farmakidis C, Freimer M, Genge A, Hewamadduma C, et al. Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study. *Ther Adv Neurol Disord* [internet]. 2024;17. Tilgængelig fra: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17562864241243186>
 23. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. Bd. 36, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2018. s. 339–53.
 24. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM. MG-ADL: Still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve*. 2011;44(5):727–31.



25. Thomsen JLS, Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol* [internet]. 2020;11:596382. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33424747>
26. Andersen LK, Aadahl M, Vissing J. Fatigue, physical activity and associated factors in 779 patients with myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2021;31(8):716–25.
27. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. efgartigimod alfa til behandling af myasthenia gravis. 2024.
28. Frisaldi E, Shaibani A, Vollert J, Ferrero B, Carrino R, Ibraheem HD, et al. The placebo response in myasthenia gravis assessed by quantitative myasthenia gravis score: A meta-analysis. *Muscle Nerve*. 2019;59(6):671–8.
29. Vissing J, Jacob S, Fujita KP, O’Brien F, Howard JF, Mazia CG, et al. ‘Minimal symptom expression’ in patients with acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis treated with eculizumab. *J Neurol*. 2020;267(7):1991–2001.
30. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: The MG composite. *Muscle Nerve*. 2008;38(6):1553–62.
31. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1015–22.
32. European Medicines Agency (EMA). SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Zilbrysq. 2023.
33. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report - Zilbrysq [internet]. 2023. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
34. Abuzinadah AR, Alanazy MH, Butt NS, Barohn RJ, Dimachkie MM. Exacerbation Rate in Generalized Myasthenia Gravis and Its Predictors. *Eur Neurol*. 2021;84(1):43–8.
35. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, Bolgert F, Eymard B, Stojkovic T, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1689–93.
36. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology*. 2009;72(18):1548–54.
37. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019;60(1):14–24.



38. Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, et al. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(5):1338–46.
39. Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis–Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. *Adv Ther.* 2023;40(4):1818–29.
40. CADTH. Pharmacoeconomic Report: Eculizumab (Soliris): Alexion Pharma Canada Corporation. 2020.
41. Saunders R, Geogopoulos D. Evaluating the Cost-Effectiveness of Proportional-Assist Ventilation Plus vs. Pressure Support Ventilation in the Intensive Care Unit in Two Countries. *Front Public Health.* 2018;6:168.
42. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology.* 1999;52(7):1487–9.
43. McPherson T, Aban I, Duda PW, Farzaneh-Far R, Wolfe GI, Kaminski HJ, et al. Correlation of Quantitative Myasthenia Gravis and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scales in the MGTX study. *Muscle Nerve* [internet]. 2020;62(2):261–6. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32369631>
44. Dewilde S, Qi CZ, Phillips G, Iannazzo S, Janssen MF. Association Between Myasthenia Gravis–Activities of Daily Living (MG-ADL) and EQ-5D-5L Utility Values: The Additional Effect of Efgartigimod on Utilities. *Adv Ther.* 2023;40(4):1818–29.
45. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. I: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 1998. s. 769–72.
46. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *J Clin Neuromuscul Dis* [internet]. 2012;13(4):201–5. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22622164>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende myastenia gravis

Forperson	Indstillet af
-----------	---------------

Sonja Holm-Yildiz <i>Afdelingslæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Neurologisk Selskab samt udpeget som medlem af Region Hovedstaden
---	---

Medlemmer	Udpeget af
-----------	------------

Lotte Vinge <i>Cheflæge</i>	Region Nordjylland
--------------------------------	--------------------

Birgitte Forsom Sandal <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
---	--------------------

Mustapha Itani (næstforperson) <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
--	-------------------

Janus Kaufmann Lindqvist <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
---	-----------------

Thure Filskov Overvad <i>Reservelæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
---	---------------------------------------

Anne Byriel Walls <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
---	---

Christine Nilsson <i>Cheflæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
--------------------------------------	--------------------------------------

Sidsel Goor Pedersen <i>Klinisk sygeplejespecialist</i>	Dansk Sygepleje Selskab
--	-------------------------

Joan Højgaard <i>Overlæge</i>	Inviteret af forpersonen
----------------------------------	--------------------------

Malene Missel <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
---	------------------



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. februar 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

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

MG-ADL

'*Myasthenia gravis activities of daily living*' (MG-ADL) er et måleinstrument, der udelukkende er baseret på patient-rapporteret data. MG-ADL er udviklet med afsæt i QMG (se nedenfor) og valideret på baggrund af en korrelation med QMG-scorer ved samtidig undersøgelse af patienter med begge instrumenter [42]. Formålet med MG-ADL er at opnå et kvantitativt mål for, hvor meget eller hvor ofte patienten mærker typiske myastenia gravis-relaterede symptomer baseret på patientens egen vurdering.

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

Figur 10. MG-ADL-skemaet, hvor hvert symptom tildeles mellem 0 (ingen symptomer) og 3 (værest muligt), og den samlede score summeres til mellem 0 og 24. Figuren stammer fra [42].

MG-ADL kan udfyldes af patienten uden involvering af sundhedspersonale og er et relativt simpelt måleinstrument til både forskningsbrug (anvendes ofte som primært eller sekundært endepunkt i kliniske studier) og til klinisk opfølgning. MG-ADL korrelerer samlet set med kliniske symptomer målt ved QMG og med livskvalitet målt ved MG-QOL [23,43]. Desuden er der demonstreret en korrelation mellem MG-ADL og patienternes generelle livskvalitet målt ved EQ-5D-5L både et i prospektivt klinisk studie af patienter med generaliseret myastenia gravis (ADAPT [44]) og i et stort internationalt registerstudie med det formål at undersøge konsekvenserne af myastenia gravis for patienternes overordnede livskvalitet (MyRealWorld-MG, [11]). Subdomænerne med den største påvirkning af livskvaliteten ved EQ-5D-5L var de motoriske symptomer og



åndedrættet. MG-ADL har visse begrænsninger. Nogle hyppige myastenia gravis-symptomer indgår ikke i testen (fx udtrætning), og bivirkninger fra en eventuel aktiv behandling vil typisk heller ikke kunne aflæses. Derudover kan den samme absolutte MG-ADL-score afspejle meget forskellige symptombilleder, da alle symptomer vægtes ens. En patient med MG-ADL-score på 3 kan i princippet være respiratorafhængig (3 i 'breathing' og 0 i alle andre scorer), hvilket i praksis svarer til myasten krise, men patienten kan også have let dobbeltsyn, let hængende øjenlåg og nogle gange sløret tale (1 i 'talking', 'drooping eyelid' og 'double vision') og opnå samme MG-ADL-score. Derfor kan det være vanskeligt at tolke MG-ADL som enkeltstående effektmål. Oftest anses en ændring på 2 point som en klinisk relevant forbedring [25], og patienter med en score på 0-1 anses for at have ingen eller minimale symptomer [29], mens en score på 0-3 kan anses for at være patient-acceptable symptomer [7]. Cut-off-værdien for mindste klinisk relevante forskel er baseret på et studie af 76 patienter fordelt på fem klinikker, som blev undersøgt to gange med MG-ADL, MG-QOL15, MGC og en samlet lægelig vurdering af patientens tilstand [24]. Mediantiden mellem de to vurderinger var 129 dage (range 25-198 dage). De fleste patienter havde milde til moderate symptomer (MGFA I: 18 %, MGFA II: 31 %, MGFA III: 31 %, MGFA IV: 4 %, ukendt: 16 %). Ændringerne i værdierne fra de forskellige måleinstrumenter mellem første og anden undersøgelse blev sammenlignet og undersøgt for korrelation. Desuden blev 26 af patienterne bedt om at genudfylde MG-ADL 2-4 dage efter første undersøgelse for at teste den individuelle reproducerbarhed. Tidshorisonten på 2-4 dage blev valgt for at minimere sandsynligheden for, at patienten kunne huske sin første vurdering og samtidig minimere sandsynligheden for, at myastenia gravis-symptomerne var forandrede. Studiet viste, at forbedringer i MG-ADL korrelerede med både forbedring i MGC, MG-QOL og en lægelig vurdering af patientens tilstand. Reproducerbarheden var gennemsnitligt 93,7 % (nedre konfidensintervalsgrænse på 87,3 %) baseret på 20 genudfyldninger ud af de adspurgte 26. Den gennemsnitlige MG-ADL-forbedring for patienter, der samtidig blev vurderet som havende oplevet en forbedring, både ud fra MG-QOL15 og den lægelige vurdering, var 3,88 (standardafvigelse på 2,72). Effektstørrelsen for at opnå en forbedring blev bestemt til 1,21 baseret på den gennemsnitlige forbedring (3,88 point) divideret med standardafvigelsen udledt fra reproducerbarhedstesten (3,22). Ud fra dette konkluderede forfatterne, at 2-points forbedring i MG-ADL konstituerede en klinisk relevant forbedring [24].

Quantitative Myasthenia gravis scale (QMG)

'Quantitative Myasthenia gravis scale' (QMG) er udviklet i sin nuværende form, som et værktøj til at kvantificere den kliniske muskelpåvirkning ved myastenia gravis med tilstrækkelig reproducerbarhed til at kunne skelne effekten af aktive behandlinger [45].



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

^aTotal QMG score range 0–39.

Figur 11. En oversigt over tests og grænseværdi for pointtildeling ved QMG. Figuren stammer fra [45]

Ved QMG måler en kliniker muskelstyrke og udtrætning hos patienterne på 13 forskellige områder. Hvert område tildeles fra 0 (bedst) til 3 point (værst), og pointene summeres til en samlet score. QMG er anvendt i mange kliniske studier og giver generelt reproducerbare resultater, der er mindre påvirkede af subjektive opfattelser [25]. Samtidig korrelerer QMG med både MGFA-klassificering (hvor alvorlig er patientens overordnede sygdomspåvirkning) og patienternes livskvalitet målt ved MG-QOL15 [46]. QMG anvendes ikke så ofte i almindelig klinisk praksis, da det er tidskrævende at udføre og stiller krav til instrumenter til rådighed. Grænsen for mindste klinisk relevante forskel varierer afhængigt af sygdommens alvorlighed. Generelt anses en ændring på 3 point for at være klinisk relevant, men i tilfælde, hvor sygdommen er mindre alvorlig, kan 2 point være relevant [25]. En totalscore på op til 10 point kan anses for at være et patient-acceptabelt niveau [7].



Myasthenia Gravis Composite (MGC)

MGC er oprindeligt udviklet på baggrund af MG-ADL og QMG med det formål at integrere de mest relevante aspekter af de to måleinstrumenter i ét instrument, som samtidig skulle være simpelt at udføre i klinisk praksis [30]. Skemaet til kvantificering af MGC er oversat til dansk af arbejdsgruppen fra Dansk Neurologisk Selskab, der har udarbejdet de danske kliniske retningslinjer for behandling af myasthenia gravis [8].

MG Composite (oversat fra engelsk af arbejdsgruppen)

Dato : /

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

Figur 12. Dansk oversættelse af MGC udført af Dansk Neurologisk Selskab [8]

MGC adskiller sig fra MG-ADL og QMG ved at indeholde både patient-rapporterede faktorer og faktorer, der er baseret på en klinisk evaluering. Desuden er scoringen graderet mellem faktorerne, så en alvorlig påvirkning af vejtrækningen vægtes højere (9 point) end alvorligt dobbeltsyn (4 point). Dette gør i princippet de absolutte MGC-værdier på tværs af patienter mere sammenlignelige. Den samlede MGC-score rækker fra 0-50. En ændring på 3 point anses som en klinisk relevant forbedring [23], og en totalscore på op til 8 point kan anses for at være et patient-acceptabelt niveau [7].

MG-QOL15r

Myasthenia Gravis Quality of Life Revised Scale (MG-QOL15r) er et måleinstrument baseret på patientrapporterede data, hvor patientens helbredsrelaterede livskvalitet kvantificeres på baggrund af deres oplevelse af specifikke myasthenia gravis-symptomer og sygdommens overordnede påvirkning af deres dagligdagsaktiviteter og følelsesmæssige velvære [31]. I MG-QOL15r bedømmer patienten 15 udsagn i forhold til, om de aldrig forekommer, nogle gange forekommer eller ofte forekommer. Hvert udsagn giver mellem 0 (aldrig forekommende) og 2 point (ofte forekommende), og scoren summeres til en værdi mellem 0-30. De enkelte udsagn er ikke graderet i forhold til forventet alvorlighed. Skemaet er vist nedenfor.



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

Figur 13. En oversigt over spørgsmål og pointtildeling for MG-QOL15r [31]

Der findes ikke en veldefineret grænse for en relevant klinisk forskel, eller hvad der kan betragtes som patient-acceptable eller minimale symptomer. For en tidligere version af MG-QOL15, hvor hvert spørgsmål fik tildelt 0-4 point, var grænsen for minimale symptomer 0-3 [29], og op til 12 blev vurderet som acceptabelt [7], men det er uklart, hvordan dette kan oversættes til den reviderede skala.



8.2 Bilag 2: Transitionssandsynligheder for overgang mellem helbredsstadierne i den sundhedsøkonomiske model

Tablet 27. Transitionssandsynligheder for overgang mellem helbredsstadier ved behandling med zilucoplan

	Ukontrolleret (on trt.)	Ukontrolleret (off trt.)	Tab af respons	Stabilt respons	Forbedret respons	Akut forværring (on trt.)	Akut forværring (off trt.)	Myasten krise	Myasten krise til død
Ukontrolleret (on trt.)	0,801	0	0,000	0,057	0,140	0,002	0	0,000	0
Ukontrolleret (off trt.)	0	0,998	0	0	0	0	0,002	0,000	0
Tab af respons	0	0,000	0,999	0	0	0,000	0	0,000	0
Stabilt respons	0	0,000	0	1,000	0	0,000	0	0,000	0
Forbedret respons	0	0,000	0	0	1,000	0,000	0	0,000	0
Akut forværring (on trt.)	0	0,350	0,0000	0,1396	0,3421	0	0	0,168	0
Akut forværring (off trt.)	0	0,832	0	0	0	0	0	0,168	0
Myasten krise	0	0,998	0	0	0	0	0	0	0,002
Myasten krise til død	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000



Tabel 28. Transitionssandsynligheder for overgang mellem helbredsstadier ved behandling med standardbehandlingen

	Ukontrolleret (on trt.)	Ukontrolleret (off trt.)	Tab af respons	Stabilt respons	Forbedret respons	Akut forværring (on trt.)	Akut forværring (off trt.)	Myasten krise	Myasten krise til død
Ukontrolleret (on trt.)	0,900	0	0,000	0,043	0,054	0,002	0	0,000	0
Ukontrolleret (off trt.)	0	0,998	0	0	0	0	0,002	0,000	0
Tab af respons	0	0,000	0,999	0	0	0,000	0	0,000	0
Stabilt respons	0	0,000	0	1,000	0	0,000	0	0,000	0
Forbedret respons	0	0,000	0	0	1,000	0,000	0	0,000	0
Akut forværring (on trt.)	0	0,350	0,0000	0,2139	0,2679	0	0	0,168	0
Akut forværring (off trt.)	0	0,832	0	0	0	0	0	0,168	0
Myasten krise	0	0,998	0	0	0	0	0	0	0,002
Myasten krise til død	0	0	0	0	0	0	0	0	1,000

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk