

Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen) i metodevurderingen. Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene

inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmeside (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Rystiggo (rozanoliksizumab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, en helseøkonomisk støtteanalyse, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at rozanoliksizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fagekspertter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av rozanoliksizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen.	
Bestilling	<p>ID2025_022: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</p> <p>Det er leverandørens ansvar å levere dokumentasjon. Det skal gjennomføres en helseøkonomisk analyse som tar utgangspunkt i hele den godkjente indikasjonen. DMP bes innhente faglige råd fra rekrutterte fagekspertter vedrørende forekomsten av eventuelle subgrupper som er relevante i norsk klinisk praksis. Dersom dokumentasjon er tilgjengelig, kan DMP også gjennomføre subgruppeanalyser.</p>
Legemiddelfirma	UCB
Preparat	Rystiggo
Virkestoff	Rozanoliksizumab
ATC-kode	L04AA57
Aktuell indikasjon	Som tillegg til standardbehandling for behandling av generalisert myasthenia gravis (generalisert MG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AchR) eller muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK).
Virkningsmekanisme	Humanisert IgG4 monoklonalt antistoff som reduserer IgG-konsentrasjonen i serum ved å hemme bindingen av IgG til FcRn reseptor. Dette reduserer konsentrasjonen av patogene IgG-autoantistoffer som er forbundet med generalisert MG.
Dosering	En behandlingssyklus består av 1 dose per uke i 6 uker, dosert ut ifra kroppsvekt. Administrasjon via subkutan infusjon. Påfølgende behandlingssykluser skal administreres i henhold til klinisk vurdering. Hyppigheten av behandlingssykluser kan variere fra pasient til pasient (f.eks. 4–13 uker mellom sykluser). Behandling antas å være langvarig.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nei <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Type: Kostnad-nytte-analyse Forkastet under validering av innsendt dokumentasjon.</p>
Kommentar	Det var bestilt en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). DMP forkastet den innsendte helseøkonomiske modellen fra UCB på grunn av feil og mangler, og oppfordret UCB til å levere en ny modell. UCB har bekreftet til DMP at det ikke er aktuelt å levere en ny modell. DMP har derfor gjort en

	støtteanalyse for å belyse et estimat for kostnadseffektiviteten av rozanoliksizumab.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Generalisert myasthenia gravis	
Om sykdommen	Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun, antistoffmediert sykdom som blant annet rammer acetylcholinreseptorer (AChR) eller muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK). Dette fører til fluktuerende svakhet og tretthet i tverrstripet muskulatur. Sykdommen kan ramme okulært (rundt øynene) eller generalisert (symptomer ellers i kroppen og ekstremitetene).
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling av generalisert MG i norsk klinisk praksis består av symptomatisk medikamentell behandling med acetylkolinesterase-hemmer (pyridostigmin) og immunmodulerende behandling med steroider eller andre midler, som azatioprin, mykofenolatmofetil og rituksimab. Thymektomi utføres spesielt ved thymom og ved sykdomsdebut i ung alder. Ved alvorlige, akutte symptomer benyttes rask immunmodulering med intravenøse immunglobuliner (IVIg) eller plasmautskiftning (PLEX). Ved en eventuell innføring i norsk klinisk praksis er rozanoliksizumab mest aktuell for pasienter med generalisert MG som er AChR- eller MuSK-antistoffpositive og som er refraktære til standardbehandling. Det vil si hos pasienter som er muskelsvake til tross for behandling.
Pasientgrunnlag i Norge	Det anslås å være ca. 1450 pasienter med myasthenia gravis i Norge per i dag, hvorav 85 % har generalisert myasthenia gravis. UCB anslår at rundt 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med rozanoliksizumab per år. Antallet er usikkert, da det ikke er tydelig hvordan rozanoliksizumab vil bli brukt i klinisk praksis.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Relativ effekt av rozanoliksizumab ved generalisert myasthenia gravis er studert i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblindet fase 2/3 studie, MycarinG. Studien randomiserte 200 pasienter til tre armer (1:1:1): rozanoliksizumab dosert i vektintervaller tilsvarende ca. 7 mg/kg (n=66), ca. 10 mg/kg (n=67) eller placebo (n= 67), gitt som subkutane infusjoner én gang i uken i 6 uker. Dosering med ≈10 mg/kg ble ikke godkjent av EMA grunnet risiko for uønskede hendelser, og er derfor ikke inkludert i metodevurderingen.

Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med pyridostigmin, kortikosteroider og/eller andre immunsuppressiva (ekskludert bl.a. rituksimab, ekulizumab og IVIg). Pasientene ble fulgt over en periode på 14 uker (behandlingssyklus = 6 uker, observasjonsperiode = 8 uker).

Etter 6 uker med behandling var bedringen i sykdomsspesifikke symptomskårer (MG-ADL, MG-C, QMG¹) statistisk signifikant større med rozanoliksizumab enn med placebo. Symptomene kom deretter gradvis tilbake, og ved uke 14 var sykdomsskår sammenlignbar i rozanoliksizumab- og placebo-gruppen.

¹ MG-ADL – Myasthenia gravis activities of daily living, MG-C - Myasthenia gravis composite, QMG - Quantitative myasthenia gravis

Totalt oppnådde 68,2 % og 28,4 % av pasientene i henholdsvis rozanoliksizumab- og placebogruppen MG-ADL-respons i uke 6, definert som økning i MG-ADL ≥ 2 fra baseline. Halvparten av pasientene oppnådde MG-ADL-respons etter 16 dager i rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg-gruppen, mens median tid til respons aldri ble nådd i placebogruppen i studieperioden.

Livskvalitet ble målt med EQ-5D-5L ved studiestart og ved slutten av behandlingssyklusen (6 uker), og viste en bedring i livskvalitet ved behandling med rozanoliksizumab. EQ-5D-5L var 0,63 ved baseline, og økte med 0,10 og 0,04 poeng i henholdsvis rozanoliksizumab- og placebogruppen.

Ved forverring kunne pasienten velge å gå over i en av de åpne, ikke-kontrollerte forlengelsesstudiene og få rozanoliksizumab, eller å gå ut av studien og motta IVIg. Av de 35 pasientene som fikk forverring i observasjonsperioden, valgte 17/67 (25 %) i placebo-armen og 14/66 (21 %) i rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg-armen å gå direkte over i en av de åpne forlengelsesstudiene for å motta behandling med rozanoliksizumab. IVIg ble gitt til 3 pasienter randomisert til placebo og 1 pasient randomisert til rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg.

Det finnes ingen kontrollert studie av rozanoliksizumab i påfølgende behandlingssykluser, og dermed ingen relativ effekt av rozanoliksizumab utover 14 uker.

Effekt av rozanoliksizumab ved påfølgende behandlingssykluser med behovsprøvd redosering er studert i en åpen, ikke-kontrollert forlengelsesstudie, MG0007. I denne studien var det behandlingsfritt opphold mellom hver behandlingssyklus med rozanoliksizumab. Effekten så ut til å være konsistent i påfølgende sykluser for pasienter som fortsatt deltok i studien. Under halvparten av pasientene informerte imidlertid analysen etter tredje behandlingssyklus, slik at resultatene må tolkes med forsiktighet grunnet høy risiko for systematiske skjevheter.

Antall påbegynte behandlingssykluser i løpet av det første året var median 4 (intervall: 1-7) i en samlet analyse av studiene MycarinG og MG0007 og begge doser (rozanoliksizumab ≈ 7 og ≈ 10 mg/kg).

EMA har vurdert at rozanoliksizumab har en nytte som overstiger risikoen. De hyppigst rapporterte bivirkningene er hodepine (48,4 %), diaré (25,0 %) og feber (12,5 %). Rozanoliksizumab kan i tillegg øke risikoen for infeksjoner, og immunogenisitet (både nøytraliserende antistoffer og antistoffer mot legemiddelet). Det finnes ingen data om sikkerhet utover to år. Ettersom rozanoliksizumab er ment å brukes i gjentatte sykluser, er langtidssikkerhet inkludert i risikohåndteringsplanen som manglende informasjon.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en behandlingssyklus (6 uker) med rozanoliksizumab er om lag NOK 1,2 millioner, basert på estimert maksimal AUP uten mva. Per år forventes et behov for 4 behandlingssykluser, som tilsvarer en årlig behandlingssyklus på NOK 4,8 millioner. I tillegg tilkommer kostnader for standardbehandling, administrering eller evt. opplæring for selvadministrasjon, utstyr, og evt. svinn, monitorering og oppfølging etc.

I en forenklet helseøkonomisk støtteanalyse har DMP beregnet IKER per behandlingssyklus basert på et estimat for samlet forskjell i nytte (EQ-5D-5L) og legemiddelkostnader mellom rozanoliksizumab og komparator i løpet av en enkelt behandlingssyklus. Resultatene fra støtteanalysen indikerer at UCB må gi en ekstremt høy rabatt for at behandling med rozanoliksizumab, slik den er benyttet i MycarinG, skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Etersom den helseøkonomiske modellen ble forkastet i denne saken, har DMP sett hen til metodevurderingen av efgartigimod alfa ved generalisert myasthenia gravis (ID2022_036) for å belyse alvorlighetsgraden.

I metodevurderingen av efgartigimod alfa estimerte DMP at pasienter med generalisert myasthenia gravis, behandlet med dagens standardbehandling, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY. Etersom rituksimab ikke var en del av dagens standardbehandling i utregningen av APT, antar DMP at APT kan være lavere enn 9 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent NOK 240 millioner i det femte budsjettåret, basert på estimert maksimal AUP inkludert mva. UCB har lagt til grunn at 40 pasienter vil behandles med Rystiggo per år. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av hvordan Rystiggo vil bli brukt i norsk klinisk praksis og antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

DMPs vurdering av usikkerhet:

MycarinG er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for relativ effekt av rozanoliksizumab i kombinasjon med standardbehandling i første behandlingssyklus (6 uker + 8 uker observasjon, totalt 14 uker), sammenlignet med standardbehandling alene, ettersom disse sammenlignes direkte i en randomisert, dobbeltblindet studiefase. Relativ effekt utover første behandlingssyklus er usikker på grunn av stort frafall av pasienter og manglende kontrollgruppe i den åpne oppfølgingsstudien. Det er også usikkerhet knyttet til hvor mange behandlingssykluser som er nødvendig per år, hvor lenge pasientene bør stå på behandlingen, samt sikkerhet av rozanoliksizumab utover 2 år.

De medisinske fagekspertene som er rekruttert til dette oppdraget, mener at rozanoliksizumab er aktuell for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens standardbehandling alene, inkludert rituksimab. Effekt av rozanoliksizumab hos pasienter som er tidligere behandlet med rituksimab er ikke studert.

De medisinske fagekspertene mener at start- og stoppkriterier bør utarbeides ved en eventuell innføring av rozanoliksizumab.

UCB har ikke rapportert om pågående studier av rozanoliksizumab som kan redusere denne usikkerheten.

DMP vurderer at det samlet sett er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Innholdsfortegnelse

Forord	1
Sammendrag	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden.....	4
Innholdsfortegnelse	7
Liste over tabeller	9
Liste over figurer	10
Logg	11
Forkortelser	13
1. Bakgrunn	14
1.1 Oversikt over oppdraget	14
1.1.1 Intervensjon.....	14
1.1.2 Oppdragsramme	14
1.1.3 Endring av oppdragsrammen.....	15
1.2 Generalisert myasthenia gravis	17
1.2.1 AChR og MuSK antistoffer	17
1.2.2 Sykdomsforløp	17
1.2.3 Forverring og myasten krise.....	18
1.2.4 Forekomst	18
1.2.5 Alvorlighet.....	18
1.3 Behandling av generalisert myasthenia gravis i norsk klinisk praksis	19
1.4 Forventet plassering av rozanoliksizumab i behandlingsalgoritmen.....	20
2. Klinisk evidensgrunnlag	22
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	22
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	22
3. PICO	26
3.1 Pasientpopulasjon	26
3.1.1 Innsendt dokumentasjon i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	26
3.1.2 Norsk klinisk praksis.....	27
3.1.3 DMPs vurdering.....	28
3.2 Intervensjon	28
3.2.1 DMPs vurdering.....	29
3.3 Komparator	29
3.3.1 Innsendt dokumentasjon	29
3.3.2 Norsk klinisk praksis.....	30

3.3.3 DMPs vurdering av komparator	30
3.4 Kliniske utfallsmål	30
3.4.1 Relativ effekt.....	31
3.4.2 DMPs vurdering av relativ effekt	36
3.4.3 Påfølgende behandlingssykluser	37
3.4.4 Ikke-kontrollert evidens	37
3.4.5 Livskvalitet.....	39
3.4.6 Sikkerhet	39
4. Helseøkonomisk modell.....	40
4.1 Innsendt helseøkonomisk modell	40
4.1.1 DMPs vurdering.....	43
4.2 Sammenligning med efgartigimod alfa for å belyse et estimat for kostnadseffektivitet av rozanoliksizumab	43
5. Ressursbruk	46
5.1.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	46
6. Budsjettberegninger	47
6.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Rystiggo ved generalisert myasthenia gravis i Norge	47
6.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	47
6.3 Budsjettkonsekvenser	48
Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett	48
7. Konklusjoner fra andre land	48
Referanser	50
Vedlegg 1: Relevante pågående studier for rozanoliksizumab	52
Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	55
Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent.....	56

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	14
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	14
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. Kilde: EPAR (1) og preparatomtalen (10).	22
Tabell 4. Beskrivelse av den åpne, ikke-kontrollerte studien, MG0007.....	24
Tabell 5. Pasientkarateristika fra MycarinG. Kilde: UCB og EPAR (1).	26
Tabell 6. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: UCB, preparatomtale)	28
Tabell 7. Oversikt over bakgrunnsbehandling i MycarinG.	30
Tabell 8. Endring i ulike symptomskårer fra studiestart til dag 43 (slutten av behandlingssyklus). Kilde: Tabell 2 i preparatomtalen (10).....	33
Tabell 9. Sekundærendepunktet andel respondere målt som forbedring ≥ 2 MG-ADL ved dag 43. Kilde: EPAR, tabell 39 (1).	34
Tabell 10. Endring fra baseline i MG-ADL-skår på tvers av behandlingssyklus 1-4. Kilde: EPAR, tabell 58 (1).	37
Tabell 11. Median tid mellom behandlingssyklus 1-5. Kilde: EPAR, Tabell 63 (1).....	38
Tabell 12. EQ-5D-5L ved baseline og endring fra baseline til dag 43 fra MycarinG. Tall er presentert som gjennomsnitt (standardavvik). Kilde: UCB.	39
Tabell 13. Oversikt over uønskede hendelser i MycarinG. Kilde: UCB.	40
Tabell 14. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	41
Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon. Basert på UCBs estimerte pris uten mva.	46
Tabell 16. Forventet antall pasienter som forventes behandlet med Rystiggo per år ved en eventuell innføring.....	47
Tabell 17. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Rystiggo og relevante komparatorer. Estimert maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	48
Tabell 18. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Rystiggo til behandling av generalisert myasthenia gravis (NOK, estimert maksimal AUP inkludert mva.).....	48

Liste over figurer

Figur 1. Gjennomsnittlig endring fra baseline i MG-ADL, MG-C og QMG gjennom hele den kontrollerte studieperioden (6 uker med behandling + 8 uker med oppfølging). Kilde: EPAR, Figur 22 (1).	35
Figur 2. Oversikt over den innsendte helseøkonomiske modellen av rozanoliksizumab.	41
Figur 3. Andel pasienter i hvert helsestadium for pasienter behandlet med rozanoliksizumab eller standardbehandling fra den forkastede helseøkonomiske modellen. Kilde: UCB.	42
Figur 4. Oversikt over modellerte kostnader i den innsendte helseøkonomiske modellen.	43
Figur 5. Endring i MG-ADL (til venstre) og EQ-5D-5L (til høyre) for pasienter som fikk behandling med efgartigimod alfa versus placebo. Kilde: Metodevurdering av efgartigimod alfa (2).	44
Figur 6. Prosent bedring i MG-ADL og EQ-5D-5L for pasienter som fikk behandling med efgartigimod alfa versus placebo. Kilde: Metodevurdering av efgartigimod alfa (2).	45
Figur 7. Oversikt over antatt EQ-5D-5L ved behandling med rozanoliksizumab eller placebo (nederst) ekstrapolert ut ifra MG-ADL-respons basert på sammenheng vist for efgartigimod alfa og de to målepunktene ved baseline og dag 43 for EQ-5D-5L fra MycarinG. Nytteverdiene er justert med felles baseline ved start.	46

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for første indikasjon	17-05-2024
Tidspunkt for MT for den aktuelle indikasjonsutvidelsen	11-04-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26-05-2025
Dokumentasjon mottatt hos DMP	14-10-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-08-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	14-10-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	24-10-2025
Rapport ferdigstilt	03-03-2026
Total tid hos DMP ²	140 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	56 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	84 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Anna Benterud	Helse Sør-Øst
Christian Alexander Vedeler	Helse Vest

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Christine Sommer-Jacobsen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksutreder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Ida Kommandantvold	Har godkjent endelig rapport	Fungerende enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AChR	Acetylkolinreseptor
ADAPT	Pivotalstudien for efgartigimod alfa
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
CDA-AMC	Canada's drug agency/ Canadas legemiddelbyrå
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	European Medicines Agency - Det europeiske legemiddelbyrået
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimensjoner, 5-nivåer (mål for helserelatert livskvalitet)
FcRn	Neonatal Fc-reseptor
gMG	Generalisert myasthenia gravis
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IVIg	Intravenøst immunglobulin
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MG-C	Myasthenia gravis Composite
MG-PRO	Myasthenia Gravis Patient-Reported Outcomes
MuSK	Muskelspesifikk tyrosinkinase
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NEL	Norsk elektronisk legehåndbok
NICE	National Institute for Health and Care Excellence (Storbritannia)
PLEX	Plasma exchange/plasmautskifting
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QMG	Quantitative myasthenia gravis
RHF	Regionale helseforetak
SCIg	Subkutant mmmunglobulin

Bakgrunn

I.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at rozanoliksizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av UCB.

I.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Rozanoliksizumab (Rystiggo)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Rozanoliksizumab er indisert som et tillegg til standardbehandling for behandling av generalisert myasthenia gravis (generalisert MG) hos voksne pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR) eller muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK).
Andre godkjente indikasjoner for rozanoliksizumab	Ingen. Studier med rozanoliksizumab i andre indikasjoner er pågående, blant annet for myelin oligodendrocytt glykoprotein (MOG)-antistoff assosiert sykdom (MOGAD).
Virkningsmekanisme	Rozanoliksizumab er et humanisert IgG4 monoklonalt antistoff som hemmer bindingen av IgG til FcRn, et protein som forlenger levetiden til immunglobulin G (IgG)-antistoffene i kroppen. Ved å binde seg til og blokkere FcRn, øker rozanoliksizumab fjerningen av IgG-antistoffer, og reduserer konsentrasjonen av patogene IgG-autoantistoffer som er forbundet med generalisert myasthenia gravis.
Dosering ved relevant indikasjon	Rozanolixizumab gis i behandlingssykluser. Dosering i henhold til kroppsvektintervaller fra 280 mg (2 ml á 140 mg) til 840 mg (6 ml á 140 mg) tilsvarende ≈7 mg/kg, i form av subkutan infusjon en gang i uken i 6 uker per behandlingssyklus. Påfølgende behandlingssykluser skal administreres i henhold til klinisk vurdering. Behandlingen antas å være langvarig.

I.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff som fikk markedsføringstillatelse 5.1.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Bestilling	<p>ID2025_022 Rozanoliksizumab (Rystiggo) som tillegg til standardbehandling for behandling av generalisert myasthenia gravis (generalisert MG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor eller muskelspesifikk tyrosinkinase.</p> <p>En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</p> <p>Det er leverandørens ansvar å levere dokumentasjon. Det skal gjennomføres en helseøkonomisk analyse som tar utgangspunkt i hele den godkjente indikasjonen. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) bes innhente faglige råd fra rekrutterte fageksperter vedrørende forekomsten av eventuelle subgrupper som er relevante i norsk</p>

	klinisk praksis. Dersom dokumentasjon er tilgjengelig, kan DMP også gjennomføre subgruppeanalyser.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	I.7
Intervensjon	Rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg (doserer i vektintervaller) ukentlig i 6 uker, etterfulgt av behandlingsfri periode. Påfølgende behandlingssykluser administrert i henhold til klinisk vurdering.	I.8
Komparator	Standardbehandling i norsk klinisk praksis	I.9
Utfallsmål	Forbedring i myasthenia gravis (MG-ADL, MG-C, QMG), helserelatert livskvalitet, ressursbruk	I.10, 0

Metodevurderingen baserer seg på resultater fra den randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindede fase 3 studien MycarinG som studerte effekt og sikkerhet av 6 uker behandling med rozanoliksizumab sammenlignet med placebo hos pasienter med generalisert myasthenia gravis etterfulgt av 8 ukers observasjonsperiode (totalt 14 ukers studievarighet). I tillegg har DMP vurdert resultater fra den åpne, ikke-kontrollerte forlengelsesstudien av MycarinG; MG0007.

I.1.3 Endring av oppdragsrammen

I [egnethetsvurderingen](#) av rozanoliksizumab (Rystiggo) konkluderte DMP med at den begrensede informasjonen i anmodningen fra UCB ga liten mulighet til å vurdere om dokumentasjonen var egnet for en metodevurdering med tilhørende helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse). I bestillingen fra Bestillerforum ble leverandør derfor bedt om å kontakte DMP for å avtale et formøte før de sendte inn dokumentasjon. UCB valgte å ikke avtale et formøte, men bekreftet per e-post at de ville levere dokumentasjon for hele indikasjonen i henhold til bestillingen.

Under valideringen av innsendt dokumentasjon fant DMP strukturelle feil i den innsendte helseøkonomiske modellen som gjorde at den ikke kunne godtas (se kapittel 0. Helseøkonomisk modell), i tillegg til flere mangler i henhold til DMPs retningslinjer for innsending av dokumentasjon. Via e-postkorrespondanse, samt et telefonmøte mellom UCB og DMP den 26.09.2025, ga DMP veiledning og presenterte mulige løsninger. Oppsummert ga DMP UCB tre valg:

1. UCB kan levere en ny helseøkonomisk modell som må;
 - a. gjenspeile sykdommen og sykdomsforløpet bedre
 - b. inkludere standardbehandling uten monoklonale antistoffer og IVIg som komparator (som gjenspeiler bakgrunnsbehandling i studien)
 - c. bygge på den faktisk observerte relative effekten fra studien
2. DMP kan vurdere innsendt dokumentasjon, noe som da vil innebære at DMP må forkaste modellen,
3. UCB kan trekke innleveringen, hvor saken på dette grunnlag kan bli tatt til beslutning.

DMP oppfordret UCB til å utvikle en ny modell (alternativ 1). UCB har imidlertid bekreftet til DMP at det ikke er aktuelt å sende inn en ny modell, og at de ønsket å gå videre med alternativ 2 hvor DMP vurderer den innsendte dokumentasjonen og forkaster den innsendte helseøkonomiske modellen.

DMP har supplert innsendt dokumentasjon fra UCB med opplysninger fra EMA sin public assessment report (EPAR) (1) og andre eksterne kilder, samt innspill fra medisinske fageksperter. DMP har også etterspurt ytterligere dokumentasjon fra UCB.

I 2024 metodevurderte DMP legemiddelet Vyvgart (efgartigimod alfa) for generalisert myasthenia gravis ([ID2022_036](#)). Efgartigimod alfa har en liknende virkningsmekanisme som rozanoliksizumab, og har vist en liknende effekt som rozanoliksizumab på det sykdomsspesifikke måleverktøyet MG-ADL (se kapittel 0). I metodevurderingen av efgartigimod alfa skrev DMP at «modellen, med input og antagelser, er ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.» (2). I metodevurderingen av efgartigimod alfa gjorde DMP en støtteanalyse av kostnad-nytte der kun dokumentert effekt var inkludert. DMP har bedt UCB om å levere tilsvarende studiedata for rozanoliksizumab for å kunne belyse et estimat for kostnadseffektivitet av rozanoliksizumab med samme type støtteanalyse som for efgartigimod alfa.

I.2 Generalisert myasthenia gravis

Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun, antistoffmediert sykdom der impulsoverføringen fra nerve til muskel er forstyrret. Immunglobulin G (IgG)-autoantistoffer mot for eksempel acetylkolinreseptorer (AChR) eller muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK) binder seg til essensielle komponenter av den nevro-muskulære forbindelsen og svekker signaloverføringen til muskelen. Dette fører til fluktuerende svakhet og tretthet i tverrstripet muskulatur. Mest alvorlig er affeksjon av muskulatur som medfører puste- eller svelgevansker, da disse pasientene raskt kan gå i respirasjonssvikt (myasten krise) (3). Sykdommen kan ramme okulært med symptomer kun i øyemuskulaturen (ca 10-15 %), eller generalisert (3).

I.2.1 AChR og MuSK antistoffer

Antistoffer mot acetylcholinreseptor (AChR) er viktige i diagnostikken av MG, og påvises hos 70-90 % av pasientene. Antistoffer mot muskelspesifikk kinase (MuSK) undersøkes hos AChR-negative pasienter og påvises hos få av pasientene i Norge. Ved MG med kun okulære symptomer påvises antistoffer hos om lag halvparten, og da alltid mot AChR. Klart positivt prøvesvar anses å være nær 100 % spesifikt, og gjør at man kan ha en svært lav terskel for å ta denne testen (3).

MG klassifiseres i ulike subgrupper basert på alder ved sykdomsdebut, tilstedeværelse av thymom, antistoffer (AChR, MuSK, seronegativ), og klinisk fenotype (okulær eller generalisert). Ifølge de medisinske fagekspertene rekruttert til denne metodevurderingen er aldersfordelingen ved diagnosetidspunkt for MG bimodal; de fleste som får MG er over 60 år, men noen får sykdommen i ung alder. MG som debuterer mellom 19 og 50 årsalder betegnes som «early-onset MG» og er vanligere hos kvinner, mens MG som debuterer > 50 årsalder betegnes som «late-onset MG» og er noe vanligere blant menn. Klassifiseringen i de ulike subgruppene har betydning for behandling, forventet respons av behandling og prognose (3).

Mange av pasientene har forandringer i thymus, og en del pasienter har thymushyperplasi eller thymom. Thymektomi kan lette eller fjerne symptomene hos en del pasienter, spesielt hos pasienter med lav debutalder (3).

I.2.2 Sykdomsforløp

AChR-seropositive pasienter starter oftest med okulære symptomer, som utvikler seg til generalisert myasthenia gravis hos omtrent 85 % av pasientene. MuSK-seropositive pasienter starter oftest med bulbære symptomer.

I følge UpToDate (4) kan sykdomsforløpet deles inn i tre stadier:

Aktiv fase – En aktiv fase kjennetegnes av alvorlige symptomer og markante svingninger i symptomer, som vanligvis oppstår i løpet av de fem til syv første årene etter sykdomsdebut. De fleste myastene kriser forekommer i denne tidlige perioden.

Stabil fase – Den aktive fasen etterfølges typisk av en mer stabil andre fase. I denne fasen er symptomene stabile, men vedvarer. De kan forverres ved infeksjon, nedtrapping av medisiner eller andre ytre påvirkninger.

Remisjonsfase – De fleste pasienter blir bedre med behandling, og mange oppnår remisjon. I denne fasen kan pasienten være symptomfri mens de er på immunterapi, eller i noen tilfeller helt uten medisiner.

Disse fasene har imidlertid blitt betydelig endret av nyere immunterapi, der pasientene oftest er i en remisjonsfase (4). Dette samsvarer godt med de medisinske fagekspertenes erfaring med at de fleste pasientene er godt kontrollert på dagens behandling, og at myastene kriser er sjeldne.

Noen pasienter i remisjon kan ha vedvarende faste funksjonsnedsettelse (f.eks. ansiktslammelse, svakhet i lemmer, ptose) som ikke svinger og ikke responderer på behandling (4). Disse kroniske symptomene kan skyldes komplementmediert skade på den postsynaptiske muskelmembranen og har en tendens til å oppstå sent i sykdomsforløpet (4).

I.2.3 Forverring og myasten krise

Ved markert forverring er det viktig med effektiv behandling som virker raskt. Intravenøst immunglobulin (IVIg) eller plasmautskifting (plasma exchange [PLEX]) har tilnærmet lik effekt og gir markert bedring i muskelstyrke i løpet av 2-6 dager hos 80 % av pasientene (3). Ved truende krise bør pasienten innlegges på intensivhet grunnet risiko for raskt innsettende respirasjonssvikt (3).

De medisinske fagekspertene forteller at myastene kriser skjer relativt sjeldent i norsk klinisk praksis fordi dagens behandling stort sett virker godt.

I.2.4 Forekomst

En registerbasert studie utført av UCB (7), estimerte antall pasienter med myasthenia gravis i Norge i 2020 til å være 1100 basert på reseptdata og 1150 basert data fra sykehus. Basert på økningen i forekomst over tid fra 2014-2020 som vist i denne studien, estimerer DMP at det er omtrent 1450 personer med myasthenia gravis i 2025.

De medisinske fagekspertene anslår at det finnes ca. 1200 AChR-seropositive og ca. 15 MuSK-seropositive pasienter i Norge.

Antall nye tilfeller i Norge har ligget relativt stabilt på omtrent 90 (fra 87-100) pasienter per år mellom 2015-2019 ifølge tall fra registerstudien (7), med noe usikre tall for 2020 og 2021 grunnet COVID-19 pandemien.

I.2.5 Alvorlighet

Prognosen ved MG varierer avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad og respons på behandling (4). Pasienter med alvorlige eller refraktære symptomer, inkludert de som er innlagt for myasten krise, har høyere risiko for komplikasjoner sammenlignet med pasienter som har milde eller ikke-bulbære symptomer.

Faktorer som er assosiert med dårligere prognose hos pasienter med MG inkluderer (4):

- Hyppige forverringer
- Alvorlige bulbære symptomer
- Myasten krise
- Tilstedeværelse av thymom
- Sykdomsdebut etter 50 årsalder

Forventet levealder er i dag lik for personer med og uten myasthenia gravis (3), sannsynligvis grunnet god respons av nyere immunterapi og færre myastene kriser.

I metodevurderingen av efgartigimod alfa beregnet DMP absolutt prognosetap for pasienter behandlet med dagens standardbehandling til å være ca 9 QALY (2). Ettersom rituksimab ikke var en del av dagens standardbehandling i utregningen av APT, antar DMP at APT kan være lavere enn 9 QALY.

I.3 Behandling av generalisert myasthenia gravis i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen norske retningslinjer for behandling av generalisert myasthenia gravis, men behandling av sykdommen er beskrevet i Norsk elektronisk legehåndbok (NEL)(8). Valg av behandling avhenger av alvorlighetsgraden av symptomene. Behandlingsmålet ved myasthenia gravis er minimalisering av symptomer, enten i form av symptomfrihet, alternativt mild og stabil svakhet uten funksjonell begrensning (5).

Førstevalg er symptomatisk behandling med acetylkolinesterase hemmer (pyridostigmin). Hos noen pasienter er dette tilstrekkelig behandling.

Ved tidlig debut av sykdommen (under 50 år) gjøres det ofte en thymektomi.

Ved sen debut (over 50 år) er det ofte nødvendig med kronisk immunosuppressiv behandling med steroider eller andre immunmodulerende behandlinger.

Immunmodulerende midler som benyttes til behandling av generalisert myasthenia gravis i Norge ifølge NEL (8):

- Glukokortikoider
- Immunosuppressiva (azatioprin, mykofenolatmofetil, og evt. ciklosporin og metotreksat)
- Biologiske medisiner (førstevalg ved MuSK-antistoffer (8))

Ved alvorlige og akutte symptomer, for eksempel ved truende eller myasten krise, er det aktuelt med IVIg eller PLEX for rask, men temporær immunmodulerende behandling (8, 9). Både IVIg og PLEX gir markert bedring i muskelstyrke i løpet av 2 - 6 dager hos 80 % av pasientene og effekten varer i 2 – 3 måneder (3). Ettersom IVIg og PLEX har tidsbegrenset effekt, er det nødvendig med intensivert immunosuppressiv behandling i etterkant av den akutte behandlingen. Kortikosteroider og azatioprin er førstevalg, og må gis i tilstrekkelig høye doser.

Omtrent 10 prosent av pasientene med generalisert myasthenia gravis (MG) oppnår ikke remisjon av konvensjonell terapi og kategoriseres som å ha refraktær MG ifølge UpToDate (5). Ifølge UpToDate kan disse pasientene for eksempel behandles med rituksimab. Ifølge UpToDate har vedlikeholdsterapi med IVIg i noen grad blitt benyttet tidligere til behandling av refraktære pasienter, men en nyere studie viste at vedlikeholdsterapi med IVIg hver tredje uke ikke hadde noen steroidsparende effekt (6).

De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget forteller at dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er steroider, azatioprin, mykofenolatmofetil og rituksimab. De forteller at rituksimab er en del av dagens standardbehandling både for AChR-seropositive pasienter som har utilstrekkelig effekt på andre immunterapier, og for MuSK-seropositive pasienter.

Thymektomi betraktes som en del av standardbehandling for generalisert myasthenia gravis. En av de medisinske fagekspertene sier at de har lav terskel for thymektomi hos sine pasienter, og at også pasienter i 70-årsalderen kan ha nytte av thymektomi hvis de ellers er friske. Den andre fageksperten påpeker at de vanligvis thymektomerer pasienter med tidlig debut av sykdommen (< 50 år).

De medisinske fagekspertene forteller at IVIg brukes til å stabilisere forverring, og at de har svært god erfaring med det. I noen tilfeller benyttes IVIg som en broterapi (for eksempel tre serier av IVIg) i påvente av innsettende effekt av annen immunterapi.

Ifølge tall levert av UCB har 20 pasienter mottatt IVIg i tre eller flere serier, og 13 pasienter har fått subkutant immunglobulin (SCIg), i løpet av det siste året i norsk klinisk praksis. DMP har imidlertid ikke

mulighet til å validere disse tallene da det ikke er forelagt metodebeskrivelse, svarprosent på undersøkelsen og representativitet på landsbasis, etc.

Av legemidler til behandling av generalisert myasthenia gravis er pyridostigmin, glukokortikoider, azatioprin, mykofenolatmofetil, rituksimab, ciklosporin, metotreksat, IVIg og PLEX tilgjengelige og i bruk i norsk klinisk praksis.

Av legemidlene med MT for generalisert myasthenia gravis, er foreløpig kun pyridostigmin innført i Nye metoder.

- [ID2017_020/ID2019_021 Ekulizumab \(Soliris\)](#) – metodevurdert og ikke innført
- [ID2022_035 Ravulizumab \(Ultomiris\)](#) – dokumentasjon ikke mottatt, metodevurdering avbestilt
- [ID2022_036 Efgartigimod alfa \(Vyvgart\)](#) – metodevurdert og ikke innført
- [ID2023_057 Zilukoplan \(Zilbrysq\)](#) – metodevurdering bestilt
- [ID2025_074 Nipokalimab \(Imaavy\)](#) – metodevurdering bestilt

Efgartigimod alfa og nipokalimab er også FcRn-hemmere, slik som rozanoliksizumab. Efgartigimod alfa er tidligere metodevurdert av DMP (2).

1.4 Forventet plassering av rozanoliksizumab i behandlingsalgoritmen

Rozanoliksizumab er et humanisert IgG4 monoklonalt antistoff som reduserer IgG-konsentrasjonen i serum ved å hemme bindingen av IgG til FcRn, en reseptor som under fysiologiske forhold beskytter IgG mot intracellulær nedbryting og resirkulerer IgG tilbake til celleoverflaten. Med samme mekanisme reduserer rozanoliksizumab konsentrasjonen av patogene IgG-autoantistoffer som er forbundet med generalisert MG. Kliniske data med rozanoliksizumab har ikke vist noen klinisk relevant innvirkning på albuminnivåer, som bindes til et annet sete på FcRn (10).

Rozanoliksizumab er indisert som et tillegg til standardbehandling for behandling av generalisert myasthenia gravis (generalisert MG) hos voksne pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR) eller muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK).

De medisinske fagekspertene forteller at de ikke har erfaring med bruk av FcRn-hemmere i sin kliniske praksis. De forteller at internasjonalt er rozanoliksizumab tenkt som en tilleggsbehandling ved moderat/alvorlig sykdom for pasienter som har prøvd to steroidsparende behandlinger uten symptomkontroll.

Ifølge medisinske fagekspertene vil rozanoliksizumab kunne brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med generalisert MG som er AChR- eller MuSK-seropositive som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med dagens standardbehandling. Det vil si at rozanoliksizumab kan være aktuell for å stabilisere pasienter som er muskelsvake til tross for standardbehandling med thymektomi (særlig ved tidlig debut av MG), pyridostigmin og immunmodulerende behandling med steroider og steroidsparende immunsuppressiva, herunder rituksimab.

De medisinske fagekspertene forteller at rozanoliksizumab kan redusere effekt av IVIg. Ettersom IVIg kan være nødvendig ved myasten krise vil rozanoliksizumab ikke kunne benyttes hos pasienter som kan få behov for den raskt innsettende effekten av IVIg. De påpeker også at rozanoliksizumab ikke vil fortrenge annen behandling, men komme i tillegg til eksisterende behandling.

For rozanoliksizumab står det i preparatomtalen (10) at behandling med rozanoliksizumab hos pasienter med forestående eller manifest myasten krise ikke er undersøkt. Ettersom rozanoliksizumab forstyrrer mekanismen for resirkulering av immunoglobulin G (IgG) via Fc-reseptoren (FcRn), forventes

det at serumkonsentrasjonene til IgG-baserte legemidler (f.eks. monoklonale antistoffer og IVIg) og Fc-peptidfusjonsproteiner blir redusert hvis de administreres samtidig med eller innen 2 uker etter administrering av rozanoliksizumab.

UCB argumenterer i innsendt dokumentasjon for at vedlikeholdsterapi med immunglobuliner er relevant komparator. Ifølge de medisinske fagekspertene DMP har vært i kontakt med benytter ingen pasienter ved Haukeland Universitetssykehus eller Akershus universitetssykehus per i dag langvarig vedlikeholdsbehandling med immunglobulin. Vedlikeholdsterapi med immunglobuliner (IVIg eller SCIg) er heller ikke tidligere metodevurdert ved myasthenia gravis, og tilfredsstillende dermed ikke kravene til komparator som beskrevet i DMPs retningslinjer (11). Vedlikeholdsterapi med immunglobuliner tilfredsstillende heller ikke unntaksregelen: «Hvis komparatoren har blitt ansett som etablert praksis over lengre tid, har dokumentert effekt for den aktuelle populasjonen relevant for metodevurderingen, og har lave tilknyttede kostnader, kan den bli akseptert som den eneste komparatoren i analysen» (11).

Basert på dette vurderer DMP at IVIg eller PLEX ikke er relevante komparatorer i denne metodevurderingen.

De medisinske fagekspertene mener det bør være start- og stoppkriterier for bruk av rozanoliksizumab. Startkriterium bør være at pasienten er behandlingsrefraktær på dagens standardbehandling i Norge (inkludert thymektomi og behandling med rituksimab). Effekt av behandlingen bør også vurderes, men beste tidspunkt for vurdering av effekt er uklart.

Se for øvrig kriterier satt av Canada's legemiddelbyrå (CDA-AMC) i sin konklusjon om innføring av rozanoliksizumab til generalisert myasthenia gravis i kapittel 0.

DMPs konklusjon om komparator

DMP vurderer at relevant komparator er dagens standardbehandling alene, i form av thymektomi pyridostigmin, glukokortikoider og immunmodulerende behandling, inkludert rituksimab. Rozanoliksizumab vil kunne gis i tillegg til dagens standardbehandling, slik den var brukt i studiene som ligger til grunn for MT.

Klinisk evidensgrunnlag

I.5 Identifikasjon av relevante kliniske studier

UCB har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

I.6 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. Kilde: EPAR (1) og preparatomtalen (10).

MycarinG	
Studie ID	NCT03971422
Design	Randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, adaptiv fase 3-studie.
Studielokasjon	Global, 112 lokasjoner
Populasjon	<p>Inklusjonskriterier ved screening (10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • alder på minst 18 år, kroppsvekt på minst 35 kg • diagnosen generalisert MG og autoantistoffer mot AChR eller MuSK • MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) klasse II til IVa, • MG-ADL-skår (MG-Activities of Daily Living (MG-aktiviteter i dagliglivet) på minst 3 (med ≥ 3 poeng fra ikke-okulære symptomer) • QMG (Quantitative Myasthenia Gravis)-skår på minst 11 • eventuell behandling for generalisert MG skal holdes stabil før baseline og så lenge studien varer (unntatt kolinesterasehemmere) • vurdert for ytterligere behandling som intravenøst immunglobulin (IVIg) og/eller plasmautskifting <p>Viktigste eksklusjonskriterier (10):</p> <ul style="list-style-type: none"> • et totalt IgG-nivå i serum på $\leq 5,5$ g/liter eller et absolutt nøytrofiltall $< 1,5 \times 10^9$/liter • klinisk relevant aktiv infeksjon eller alvorlige infeksjoner, mykobakterieinfeksjoner, hepatitt B, hepatitt C, hiv-infeksjoner • har gjennomgått en tymektomi i løpet av de siste 6 månedene eller hadde en tymom på et tidspunkt som krevde kjemoterapi og/eller strålebehandling før besøk 1 • blitt behandlet med plasmautskifting, IVIg i løpet av den siste måneden eller med monoklonale antistoffer i løpet av de siste 3 til 6 månedene før oppstart av behandling • har alvorlig svakhet som påvirker orofaryngeale eller respiratoriske muskler, eller som har myastenisk krise eller nært forestående krise ved besøk 1 eller besøk 2 (1) <p>Pasientene ble stratifisert etter AChR eller MuSK antistoffstatus til Placebo (n=67), rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg (n=66) eller rozanoliksizumab ≈ 10 mg/kg (ikke godkjent av EMA og ekskludert i denne metodevurderingen).</p>
Intervensjon	Subkutane infusjoner én gang i uken i 6 uker med enten rozanoliksizumab 7 mg/kg eller rozanoliksizumab 10 mg/kg.
Komparator	Subkutane infusjoner av placebo én gang i uken i 6 uker.
Primærendepunkt	Endring fra baseline til dag 43 i MG-ADL skår
Viktige sekundære endepunkter	Endring fra baseline til dag 43 i MG-C skår Endring fra baseline til dag 43 i QMG skår

	Endring fra baseline til dag 43 i MG Symptoms PRO "Muscle Weakness Fatigability" skår Endring fra baseline til dag 43 i MG Symptoms PRO "Physical Fatigue" skår Endring fra baseline til dag 43 i MG Symptoms PRO "Bulbar Muscle Weakness" skår MG-ADL respondere (≥ 2 poeng forbedring fra baseline)
Relevante eksplorative endepunkter	Endring fra baseline til dag 43 i 5-nivå Euro Quality of Life 5 Dimension (EQ-5D-5L)
Observasjonstid	1 dag randomisering + 42 dager behandling + 56 dager observasjon (99 dager/14 uker)
Datakutt	12.11.2021
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

AChR – acetylkolinreseptor, MG – Myasthenia gravis, MG-ADL – Myasthenia gravis activities of daily living, MG-C – Myasthenia gravis composite, MuSK – muskelspesifikk kinase, PRO – patient-reported outcomes, QMG – Quantitative Myasthenia gravis.

UCB har i tillegg sendt inn evidens fra én fase 2 studie (MG0002), samt to ikke-kontrollerte, åpne forlengelsesstudier av rozanoliksizumab etter deltakelse i MycarinG, MG0004 (NCT04124965) (12) og MG0007 (NCT04650854) (13). Det var imidlertid variasjoner i dosestyrke (≈ 4 mg/kg vs. ≈ 7 mg/kg i MG0002), doseringshyppighet (3 gjentatte behandlingsdoser i MG0002, ≈ 7 eller ≈ 10 mg/kg ukentlig i 52 uker i MG0004, eller behovsprøvd redosering i MG0007). Ettersom EMA har godkjent dosering 7 mg/kg i behandlingssykluser á 6 uker, og anbefalt redosering av ny behandlingssyklus etter behov, ansees MG0002- og MG0004-studiene som ikke relevante for denne metodevurderingen. UCB har i tillegg levert en samlet analyse av studiene MycarinG, MG0004 og MG0007 som er publisert (14), men den samlede dataanalysen av disse studiene vil ikke presenteres her.

MG0007 er beskrevet i Tabell 4.

Tabell 4. Beskrivelse av den åpne, ikke-kontrollerte studien, MG0007.

Åpen forlengelsesstudie MG0007 (13)	
Studie ID	NCT04650854
Design	Symptomdrevet, åpen forlengelsesstudie for å vurdere effekt og sikkerhet av rozanoliksizumab hos voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis.
Studielokasjon	Multinasjonal studie av pasienter som deltok i MycarinG (og MG0004).
Populasjon	<p>Studien inkluderte 157 pasienter, fordelt til rozanoliksizumab \approx7 mg/kg eller \approx10 mg/kg. Rekrutterte pasienter hadde enten fullført MycarinG eller MG0004, eller fikk forverring med behov for ytterligere behandling i en av disse studiene.</p> <p>Inklusjonskriterier (15):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fullført MycarinG (NCT03971422), eller forverring med behov for ytterligere behandling i observasjonsperioden i MycarinG, eller fullført minst 6 besøk i MG0004 (NCT04124965) • Alder \geq18 år, kroppsvekt \geq 35 kg <p>Viktigste eksklusjonskriterier (15):</p> <ul style="list-style-type: none"> • har oppfylt obligatoriske kriterier for tilbaketrekking eller avslutning av studiemedisin i MG0003 eller MG0004, eller har permanent avsluttet studiemedisin i en av disse studiene • har alvorlig svakhet som påvirker orofaryngeale eller respiratoriske muskler, eller har en pågående eller nært forestående myasten krise.
Intervensjon	<p>Symptomdrevne 6-ukers behandlingssykluser: Rozanolixizumab \approx7 mg/kg eller \approx10 mg/kg subkutant en gang per uke i 6 uker</p> <p>Ny behandlingssyklus ble initiert kun ved klinisk forverring, minimum 4 uker etter forrige syklus (med visse unntak)</p>
Komparator	Ingen
Primærendepunkt	<p>Sikkerhet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prosentandel pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) fra studiestart til studieslutt (opptil 34 måneder) (15) • Prosentandel pasienter med behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) som førte til seponering av rozanoliksizumab fra studiestart til studieslutt (opptil 34 måneder) (15)
Viktige sekundære endepunkter	<ul style="list-style-type: none"> • Endring fra studiestart til dag 43 i syklus 1,2 og 3 i MG-ADL, QMG, MG-C, samt de ulike domeneene av MG symptoms PRO • MG-ADL responsrate fra studiestart til dag 43 i syklus 1,2 og 3 • Tid til MG-ADL-respons i en behandlingssyklus (syklus 1-3) • Tid mellom behandlingssykluser
Observasjonstid	Opptil 34 måneder
Datakutt	Interimanalyse 08.07.2022 (sammenslått med MycarinG); endelig datakutt 25.01.2024 (ikke forelagt DMP)

Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja
---	----

Relevante pågående studier

To pågående studier av sikkerhet og effekt av rozanoliksizumab hos barn er pågående (Vedlegg 1).

DMPs vurdering

MycarinG ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av rozanoliksizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra MycarinG kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse av rozanoliksizumab for hele den godkjente indikasjonen.

EMA har ikke godkjent dosering med rozanoliksizumab ≈ 10 mg/kg grunnet sikkerhetsvurderinger, og denne doseringen er derfor ikke inkludert i metodevurderingen.

DMP vurderer at den åpne, ikke-kontrollerte studien MG0007 med symptombasert redosering i noen grad kan informere forventet langtidseffekt.

PICO

I.7 Pasientpopulasjon

I.7.1 Innsendt dokumentasjon i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 5. Pasientkarakteristika fra MycarinG. Kilde: UCB og EPAR (1).

	Placebo	Rozanolixizumab 7 mg/kg
	n=67	n=66
Age, years	50.4 (17.7)	53.2 (14.7)
Age category		
≤18 years	1 (1%)	0
19 to <65 years	50 (75%)	49 (74%)
>65 years	16 (24%)	17 (26%)
Sex		
Female	47 (70%)	39 (59%)
Male	20 (30%)	27 (41%)
Body weight		
Mean (SD)	81 (23)	80 (26)
<50 kg	4 (6%)	7 (11%)
50 to <70 kg	16 (24%)	19 (29%)
70 to <100 kg	35 (52%)	26 (39%)
≥100 kg	12 (18%)	14 (21%)
Geographical region		
Europe	41 (61%)	36 (55%)
North America	21 (31%)	21 (32%)
Japan	4 (6%)	5 (8%)
Asia excluding Japan	1 (1%)	4 (6%)
Race		
White	46 (69%)	41 (62%)
Asian	5 (7%)	9 (14%)
Black	1 (1%)	0
Native Hawaiian or other Pacific Islander	1 (1%)	0
Missing*	14 (21%)	16 (24%)
Age at initial myasthenia gravis diagnosis, years	41.4 (19.1)	46.6 (16.0)
Duration Of disease, years	6.8 (2.6-13.4)	5.3 (2.1-8.3)

Myasthenia Gravis Foundation of America disease class		
Class IIa	11 (16%)	13 (20%)
Class 11b	12 (18%)	16 (24%)
Class IIIa	28 (42%)	21 (32%)
Class 111b	13 (19%)	13 (20%)
Class IVa	2 (3%)	3 (5%)
Class IVb	1 (1%)	0
Myasthenia crisis in the past, n (%)	23 (34%)	19 (29%)
Missing	0	1 (2 %)
Medications		
Corticosteroids for systemic use	38 (57%)	43 (65%)
Immunosuppressants	33 (49%)	32 (48%)
Parasympathomimetics	60 (90%)	55 (83%)
Thymectomy	31 (46%)	32 (48%)
MG-ADL score	8.4 (3.4)	8.4 (3.8)
Q-MG score	15.8 (3.5)	15.4 (3.7)
Total IgG, g/L	10.2 (2.6)	10.2 (3.2)
Historical MuSK autoantibody-positive	8 (12%)	5 (8%)
Historical AChR autoantibody-positive	59 (88%)	60 (91%)

I MycarinG hadde 42 % av alle deltakerne gjennomgått thymektomi tidligere. For å bli inkludert måtte det være minimum 6 måneder siden thymektomien. Ingen pasienter var tidligere behandlet med rituksimab, og det var ikke tillatt med bruk av IVIg/PLEX, rituksimab eller andre monoklonale antistoffer innenfor gitte tidsrammer før studiestart.

Bakgrunnsbehandling i MycarinG er diskutert i kapittel I.9 Komparator.

I.7.2 Norsk klinisk praksis

I en norsk registerstudie sponset av UCB, rapporterer Bugge og medarbeidere (16) at 50 % av pasientene med myasthenia gravis var kvinner, og at majoriteten var over 60 år ved diagnostidspunktet i studieperioden 2010-2021.

De medisinske fagekspertene forteller at studiepopulasjonen i MycarinG stort sett er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis.

Fagekspertene påpeker imidlertid at en relativt lav andel av pasientene i MycarinG er thymektomert (42 %) i forhold til deres relativt lave alder ved diagnostidspunkt (gjennomsnitt 43,5 år).

Andel pasienter med tidligere myastene kriser er høyt i studien sammenlignet med i norsk klinisk praksis, noe som kan tyde på mer alvorlig sykdom hos studiepasientene, alternativt at definisjonen av myasten krise i studien er annerledes enn i norsk klinisk praksis, eller at studiepasientene ikke får optimal bakgrunnsbehandling.

I norsk klinisk praksis har en lavere andel pasienter MuSK-seropositiv myasthenia gravis enn i MycarinG. MuSK-antistoffer er mer utbredt hos pasienter i Sør-Europa.

I.7.3 DMPs vurdering

DMP bemerker at sykdomsdebut i gjennomsnitt er senere hos norske pasienter sammenlignet med i studien MycarinG, og at norske pasienter med generalisert myasthenia gravis er eldre enn pasientene som deltok i MycarinG. Basert på pasientkarakteristika har MycarinG sannsynligvis en overvekt av early-onset MG, sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Andelen menn i norsk klinisk praksis er noe større enn i MycarinG, spesielt sammenlignet med placebo-armen. Det var noe ubalanse i andelen kvinner mellom armene i MycarinG, med 70 % i placebo-armen og 59 % i rozanoliksizumab 7 mg/kg-armen. Det er kjent at kvinner oftere har en mer alvorlig sykdom.

Andel MuSK-seropositive pasienter var høyere i MycarinG sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Betydning av disse forskjellene for relativ effekt diskuteres i kapittel I.10 Kliniske utfallsmål, spesielt i underkapittelet I.10.1 «Subgrupper av relevans for norsk klinisk praksis» og «DMPs vurdering av relativ effekt».

I.8 Intervensjon

Tabell 6. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: UCB, preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	En behandlingssyklus bestående av ≈ 7 mg/kg eller ≈ 10 mg/kg rozanoliksizumab basert på vektintervaller en gang ukentlig i 6 uker. Symptomatisk behov for gjentatt behandlingssyklus á 6 uker ikke studert i RCT	Det antas at rozanoliksizumab vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er ≈ 7 mg/kg basert på vektintervaller en gang ukentlig i 6 uker.
Administrasjonsform	Subkutan infusjon	Subkutan infusjon Kan administreres av pasienten selv eller av en omsorgsperson, etter opplæring av helsepersonell
Behandlingsvarighet	6 uker, etterfulgt av behandlingsfri observasjonsperiode. Påfølgende behandlingssykluser ble i åpne, ikke-kontrollerte forlengelsesstudier gitt både kontinuerlig i opptil et år, samt symptom-drevet.	6 uker etterfulgt av behandlingsfri periode. Påfølgende behandlingssykluser skal administreres i henhold til klinisk vurdering. Hyppigheten av behandlingssykluser kan variere fra pasient til pasient. I det kliniske utviklingsprogrammet hadde de fleste pasientene behandlingsfrie

		intervaller på 4–13 uker mellom sykluser. Ca. 10 % av pasientene hadde et behandlingsfritt intervall på mindre enn 4 uker mellom to sykluser.
Relativ doseintensitet (%)	95 %	Ukjent
Samtidig behandling	Standardbehandling (ekskludert rituksimab, IVIg, PLEX etc.)	Preparatomtalen angir at rozanoliksizumab skal gis som et tillegg til standardbehandling.

I.8.1 DMPs vurdering

DMP mener at intervensjonen i MycarinG i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, men understreker at pasientene i norsk klinisk praksis sannsynligvis vil behandles med rozanoliksizumab i flere enn én behandlingssyklus som var den placebokontrollerte varigheten i MycarinG. Videre var det i de åpne, ikke-kontrollerte studiene av påfølgende behandlingssykluser med rozanoliksizumab endringer underveis i studieløpet fra ukentlig dosering til symptombasert og behovsprøvd dosering, noe som gir stor usikkerhet rundt forventet dosering per år i norsk klinisk praksis.

I.9 Komparator

I.9.1 Innsendt dokumentasjon

I MycarinG var det tillatt med bakgrunnsbehandling i både intervensjons- og placebo-armen. Det var ikke tillatt med rituksimab (samt andre biologiske legemidler/monoklonale antistoffer). Ved forverring kunne pasientene få redningsterapi med IVIg/PLEX, med konsekvensen at man ikke lengre fikk delta i MycarinG eller i de åpne forlengelsesstudiene.

Tabell 7. Oversikt over bakgrunnsbehandling i MycarinG.

Pharmacological Subgroup Preferred Term	Placebo N=67 n (%)	RLZ ≈7mg/kg N=66 n (%)	RLZ ≈10mg/kg N=67 n (%)	All Participants N=200 n (%)
Corticosteroids for Systemic Use, Plain	38 (56.7)	43 (65.2)	48 (71.6)	129 (64.5)
Prednisone	19 (28.4)	28 (42.4)	25 (37.3)	72 (36.0)
Prednisolone	13 (19.4)	11 (16.7)	16 (23.9)	40 (20.0)
Methylprednisolone	4 (6.0)	4 (6.1)	7 (10.4)	15 (7.5)
Deflazacort	2 (3.0)	0	0	2 (1.0)
Immunosuppressants	33 (49.3)	32 (48.5)	38 (56.7)	103 (51.5)
Azathioprine	19 (28.4)	17 (25.8)	20 (29.9)	56 (28.0)
Mycophenolate mofetil	7 (10.4)	8 (12.1)	5 (7.5)	20 (10.0)
Tacrolimus	4 (6.0)	4 (6.1)	6 (9.0)	14 (7.0)
Ciclosporin	3 (4.5)	2 (3.0)	4 (6.0)	9 (4.5)
Methotrexate	0	0	2 (3.0)	2 (1.0)
Mycophenolic acid	0	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.0)
Leflunomide	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)
Parasympathomimetics	60 (89.6)	55 (83.3)	57 (85.1)	172 (86.0)
Pyridostigmine bromide	43 (64.2)	39 (59.1)	41 (61.2)	123 (61.5)
Pyridostigmine	14 (20.9)	13 (19.7)	15 (22.4)	42 (21.0)
Ambenonium chloride	4 (6.0)	2 (3.0)	1 (1.5)	7 (3.5)
Ambenonium	0	2 (3.0)	0	2 (1.0)
Distigmine	0	1 (1.5)	0	1 (0.5)
Distigmine bromide	1 (1.5)	0	0	1 (0.5)

≈=equivalent dose; gMG=generalised myasthenia gravis; n=number of study participants; N=total number of study participants in

I.9.2 Norsk klinisk praksis

De medisinske fagekspertene forteller at legemidlene som ble brukt i studien er de samme som benyttes i norsk klinisk praksis, men i norsk klinisk praksis benyttes i tillegg rituksimab, og IVIg (ved forverring). I norsk klinisk praksis benyttes steroidsparende immunsuppressiv behandling i noe høyere grad enn i studien.

I.9.3 DMPs vurdering av komparator

DMP vurderer at bakgrunnsbehandlingen i MycarinG stort sett speiler norsk klinisk praksis, med unntak av at norske pasienter behandles i noe større utstrekning med steroidsparende immunsuppressiv behandling, samt med rituksimab, i tillegg til tillatt bakgrunnsbehandling i MycarinG. I MycarinG skulle pasientene stå på stabil dose med bakgrunnsbehandling til tross for forverring, mens i norsk klinisk praksis vil dosejustering og tilleggsbehandling være tilgjengelig. DMP vurderer derfor at pasientpopulasjonen i MycarinG kan være underbehandlet sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Betydning av disse forskjellene for relativ effekt diskuteres i underkapittel I.10.1 «DMPs vurdering av relativ effekt».

I.10 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet for rozanoliksizumab sammenlignet med dagens standardbehandling med pyridostigmin, kortikosteroider eller andre immunsuppressiva (ekskudert

blant annet nyere biologiske legemidler) er basert på resultater for ITT populasjonen i MycarinG. Studien er presentert i kapittel 0.

Alle resultater presentert under er hentet fra EMAs EPAR av rozanoliksizumab ved generalisert myasthenia gravis (1), hvis ikke annet er oppgitt.

I.10.1 Relativ effekt

Første behandlingssyklus (første 14 uker)

Totalt 52/66 (81,3 %) studiedeltakere i rozanolixizumab \approx 7 mg/kg-gruppen, og 56/67 (83,6 %) i placebogruppen mottok alle 6 infusjoner.

Totalt 48/132 (36 %) pasienter avsluttet studien, hvorav 25 (37 %) i placebo-armen, og 23 (35 %) i rozanoliksizumab \approx 7 mg/kg armen. Hovedårsaken var sykdomsforverring som førte til avslutning av studien og videreføring til en av de åpne, ikke-kontrollerte forlengelsesstudiene. Totalt 35/132 (27 %) pasienter fikk forverring under den blindede studieperioden og trengte behandling i observasjonsperioden før studiens slutt. Pasientene kunne da velge overføring til en åpen, ikke-kontrollert forlengelsesstudie for å få rozanoliksizumab, eller å avslutte studiedeltagelsen og få behandling med IVIg. Av de 35 pasientene som fikk forverring, valgte 17/67 (25 %) i placebo-armen og 14/66 (21 %) i rozanoliksizumab \approx 7 mg/kg-armen å gå direkte over i en av de åpne forlengelsesstudiene for å motta behandling med rozanoliksizumab (Tabell 28 i EPAR (1)). Totalt 4 pasienter valgte redningsterapi med IVIg, hvorav 3/67 pasienter i placebo-armen og 1/66 pasienter i rozanoliksizumab \approx 7 mg/kg armen (Tabell 28 i EPAR (1)).

Det er ikke rapportert tid til forverring i en Kaplan-Meier analyse.

I.10.1.1 Primære og sekundære utfallsmål fra MycarinG

Resultater for primærendepunktet og viktige sekundære endepunkter i MycarinG er vist i

Tabell 8. Etter 6 uker med ukentlig subkutan infusjon med rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg eller placebo, var primærutfallet MG-ADL redusert med -2,6 [-4,1 til -1,2], $p < 0,001$ for rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg vs. placebo (ITT populasjonen).

Sekundærutfallene MG-C og QMG fulgte samme mønster. MG-C var redusert med -3,9 [-6,6 til -1,2], $p < 0,001$ for rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg vs. placebo (ITT populasjonen). QMG var redusert med -3,5 [-5,6 til -1,6], $p < 0,001$ for rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg vs. placebo (ITT populasjonen).

Tabell 8. Endring i ulike symptomskårer fra studiestart til dag 43 (slutten av behandlingssyklus). Kilde: Tabell 2 i preparatomtalen (10).

	Placebo (N = 67)	Rozanoliksizumab ca. 7 mg/kg (N = 66)
MG-ADL		
Baselineverdi, gjennomsnitt	8,4	8,4
Endring fra baseline LS mean (SE)	-0,784 (0,488)	-3,370 (0,486)
Forskjell vs. placebo	-2,586	
95 % KI for forskjell	-4,091, -1,249	
P-verdi for forskjell	< 0,001	
MG-C		
Baselineverdi, gjennomsnitt	15,6	15,9
Endring fra baseline LS mean (SE)	-2,029 (0,917)	-5,930 (0,916)
Forskjell vs. placebo	-3,901	
95 % KI for forskjell	-6,634, -1,245	
P-verdi for forskjell	< 0,001	
QMG		
Baselineverdi, gjennomsnitt	15,8	15,4
Endring fra baseline LS mean (SE)	-1,915 (0,682)	-5,398 (0,679)
Forskjell vs. placebo	-3,483	
95 % KI for forskjell	-5,614, -1,584	
P-verdi for forskjell	< 0,001	

KI= konfidensintervall; N=totalt antall pasienter i behandlingsgruppen; LS mean=gjennomsnitt ved minste kvadraters metode; SE=standardfeil; MG-ADL= MG-Activities of Daily Living; MG-C=Myasthenia Gravis Composite score; QMG= Quantitative Myasthenia Gravis; MG=Myasthenia Gravis.

Respons var definert som ≥ 2 poeng forbedring fra baseline på MG-ADL. På dag 8 opplevde 34,8 % i rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg-gruppen og 23,9 % av pasientene i placebogruppen MG-ADL-respons ≥ 2 . På dag 43 (siste måling i behandlingsperioden) var det 45 (68,2 %) respondere i rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg-gruppen, sammenlignet med 19 (28,4 %) i placebo-gruppen (Tabell 9). Høyeste andel respondere i placebogruppen ble oppnådd på dag 85 med 20 (31,3 %) respondere.

I placebogruppen var 48 pasienter (72 %) definert som MG-ADL non-respondere sammenlignet med 21 (32 %) av pasientene som fikk rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg. Det er ikke oppgitt andel non-respondere for endepunktet QMG, som rapporteres av opplært helsepersonell.

Median tid til MG-ADL ≥ 2 var 16 dager i rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg-gruppen, og kunne ikke beregnes for placebogruppen fordi Kaplan-Meier-kurven ikke nådde 50 %.

Tabell 9. Sekundærendepunktet andel respondere målt som forbedring ≥ 2 MG-ADL ved dag 43. Kilde: EPAR, tabell 39 (1).

Statistic	Placebo N=67	RLZ ≈ 7 mg/kg N=66
n	67	66
Responder, n (%)	19 (28.4)	45 (68.2)
Nonresponder, n (%)	48 (71.6)	21 (31.8)
Odds Ratio vs Placebo ^a	-	5.765
95% CI for Odds Ratio ^b	-	2.100, 14.882
Wald p-value ^b	-	<0.001

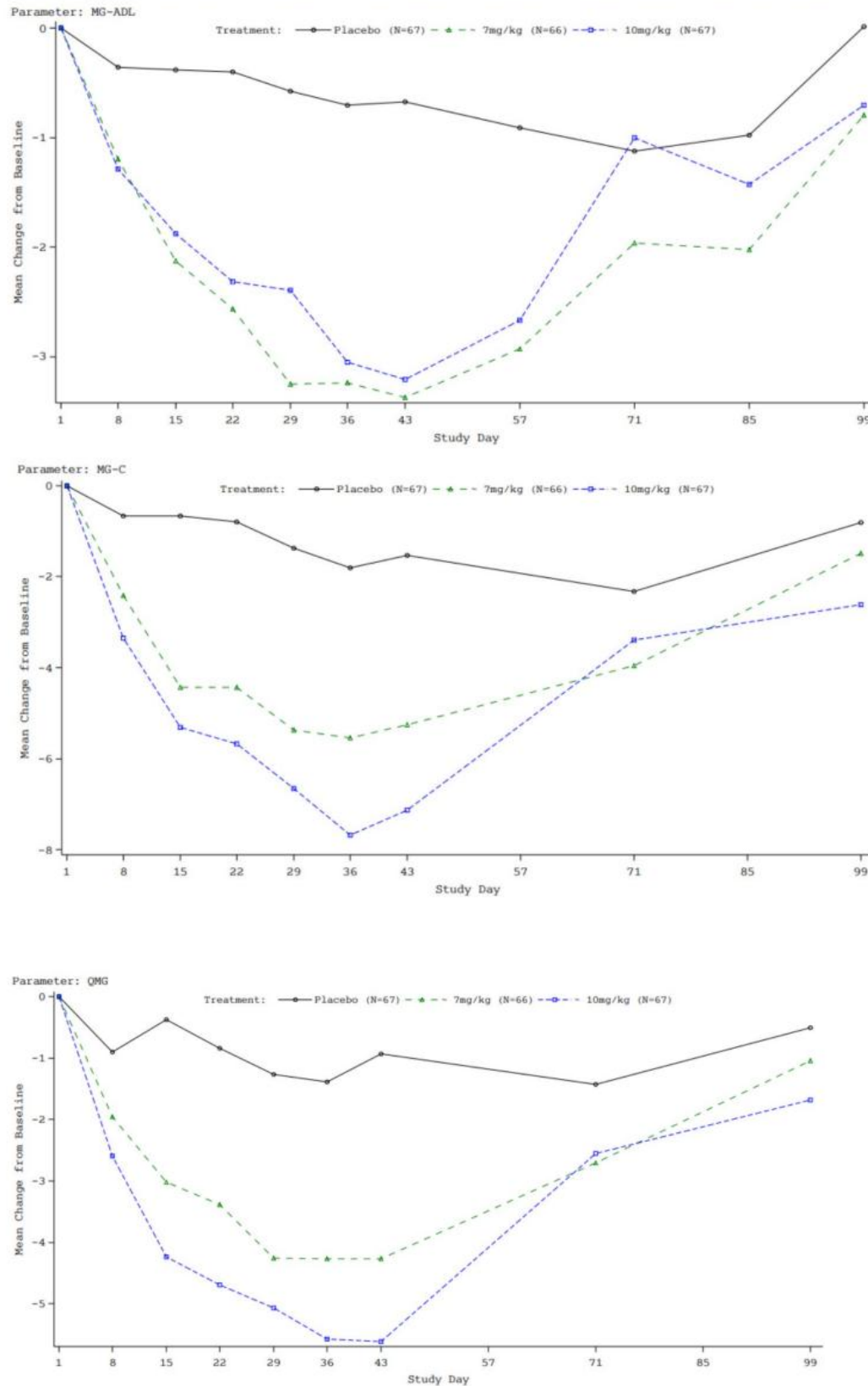
På dag 43 hadde 2 (3,0 %) studiedeltakere i rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg-gruppen, og 3 (4,5 %) i placebogruppen manglende MG-ADL-score. Andelen studiedeltakere med manglende data under behandlingsperioden var <10,5 % for alle behandlingsgrupper ved ethvert besøk; andelen studiedeltakere med manglende data under observasjonsperioden var $\leq 34,8$ % for alle behandlingsgrupper ved ethvert besøk.

De ulike skåringsverktøyene viste alle tydelig bedring med rozanolixizumab ≈ 7 mg/kg sammenlignet med placebo, men andel pasienter med bedring varierte noe avhengig av verktøy (Tabell 49 i EPAR (1)).

I.10.1.2 Effektvarighet

Effekten av rozanoliksizumab avtok gradvis etter siste infusjonsdose (dag 43), og var sammenlignbar med placebo ved slutten av observasjonsperioden, det vil si etter 14 uker (Figur 1).

Figure 22: Mean change from Baseline in MG-ADL, MG-C, QMG by treatment (Randomised Set)



- Mean Change from Baseline in MG-ADL, QMG, MG-C by Administered Dose (Randomised Set)

Figur 1. Gjennomsnittlig endring fra baseline i MG-ADL, MG-C og QMG gjennom hele den kontrollerte studieperioden (6 uker med behandling + 8 uker med oppfølging). Kilde: EPAR, Figur 22 (1).

I.10.1.3 Immunogenisitet

I den samlede analysen av MG0003 og MG0007 utviklet 27 % pasienter antistoffer mot legemiddelet, og 10 % nøytraliserende antistoffer etter én behandlingssyklus med 6 ukentlige doser rozanoliksizumab.

I.10.1.4 Subgrupper av relevans for norsk klinisk praksis

Subgruppeanalyser viste ingen forskjell i effekt mellom kvinner og menn, eller på tvers av alder, men en mulig høyere effekt hos pasienter med tidligere eller nåværende påviste MuSK antistoffer (Figur 19 i EPAR (1)). Tolkningen av effekt på tvers av etnisitet var begrenset av svært få deltakere i mange av subgruppene.

Det var heller ingen forskjell i effekt på tvers av type bakgrunnsbehandling, eller antall bakgrunnsbehandlinger (Tabell 42 og tabell 43 i EPAR (1)).

I.10.2 DMPs vurdering av relativ effekt

Dosering 10 mg/kg fikk ikke MT grunnet liten ekstra nyttegevinst over 7 mg/kg dosering, kombinert med alvorlige bivirkninger. DMP har derfor ikke vurdert resultatene for gruppen som fikk 10 mg/kg rozanoliksizumab.

MG-ADL skåres av pasienten selv, og måler pasientens egen opplevelse av funksjonssvikt i hverdagen. Studier har vist at det kan være forskjeller i subjektiv rapportering av MG-ADL, for eksempel mellom kvinner og menn (17). QMG skåres av opplært helsepersonell og gir en mer objektiv vurdering. Resultatene var relativt konsistente på tvers av måleverktøy/utfall.

Medisinske fagekspertter forteller at utfallsmålene MG-ADL, MG-C, QMG, MG-PRO ikke benyttes i norsk klinisk praksis, men er mye brukt i kliniske studier. I norsk klinisk praksis vurderes hovedsakelig muskulære symptomer. De medisinske fagekspertene påpeker at objektive og validerte verktøy er viktig.

Subgruppeanalysene viste ingen forskjell i effekt mellom kvinner og menn dersom man legger den mer objektive QMG til grunn. Det var heller ingen forskjell i effekt mellom ulike aldersgrupper i resultatene for QMG. Forskjell i alder og kjønnsfordeling mellom norsk klinisk praksis og pasientene i studien antas derfor å ha liten betydning for overførbareheten av effektresultatene til norsk klinisk praksis.

UCB har foreslått behandling med rozanoliksizumab til pasienter med refraktær generalisert myasthenia gravis. Subgruppeanalyser viste lik effekt på tvers av ulike standardbehandlinger og antall tidligere behandlinger. Ingen av pasientene i MycarinG var imidlertid tidligere behandlet med rituksimab. Subgruppeanalyser er derfor ikke mulig å gjennomføre for å vurdere om effekten av rozanoliksizumab også er lik for pasienter som er tidligere behandlet med rituksimab.

Effekten av rozanoliksizumab sammenlignet med placebo kan være overestimert i MycarinG sammenlignet med forventet effekt i norsk klinisk praksis, ettersom aktuell populasjon for rozanoliksizumab i norsk klinisk praksis vil være tidligere behandlet med rituksimab, samt at oppjustering eller endring av bakgrunnsbehandling ikke var tillatt i MycarinG.

Oppsummert vurderer DMP at:

- Rozanoliksizumab sammenlignet med dagens standardbehandling (ekskludert rituksimab) har en troverdig effekt på myasthenia gravis symptomer i den første behandlingssyklusen som vedvarer i 6 uker, før symptomene gradvis går tilbake løpet av de neste 8 ukene og er sammenlignbare med placebo i uke 14.

- Relativ effekt for første behandlingssyklus er altså dokumentert, men det finnes ikke kontrollert evidens for relativ effekt utover dette.
- Det var et relativt stort frafall i studien som fordelte seg noenlunde likt i behandlingsarmene.
- Det er grunn til å anta en noe lavere relativ effekt i norsk klinisk praksis enn det som er vist i studien, ettersom pasientene i MycarinG skulle stå på stabil dose med bakgrunnsbehandling, mens i norsk klinisk praksis vil dosejustering og tilleggsbehandling være tilgjengelig ved forverring.
- Det finnes ingen data på effekt av rozanoliksizumab hos pasienter med manglende effekt av rituksimab.

I.10.3 Påfølgende behandlingssykluser

Det finnes ingen kontrollert studie av rozanoliksizumab i påfølgende behandlingssykluser, og dermed ingen dokumentasjon for relativ effekt av rozanoliksizumab utover 14 uker.

I.10.4 Ikke-kontrollert evidens

MG0007 inkluderte 165 pasienter totalt, enten direkte fra MycarinG (n=105, hvorav 35 var randomisert til placebo) eller fra MG0004 (n=60, som tidligere hadde deltatt i MycarinG). I MG0007 fikk pasientene behandling med rozanoliksizumab i behandlingssykluser av 6 uker med ukentlige infusjoner, etterfulgt av en observasjonsperiode, og igangsetting av en ny behandlingssyklus basert på klinisk evaluering av symptomer. Det skulle være et 4 ukers opphold mellom behandlingssykluser, men hvis IgG-nivåer returnerte til < 2g/L kunne ny behandlingssyklus initieres tidligere.

Pasientene ble delt i to grupper som skulle få enten ≈7 mg/kg (n=88) eller ≈10 mg/kg (n=77). DMP har, som nevnt tidligere, sett bort ifra gruppen som fikk 10 mg/kg da denne dosen ikke fikk MT.

Ved datakutt 8. juli 2022 hadde 79/88 (89,8 %) fått rozanoliksizumab ≈7 mg/kg. Av de 79 som mottok minst en dose rozanoliksizumab ≈7 mg/kg, var det 16/79 (20,3 %) pasienter som avsluttet behandlingen (1). Totalt 6/79 (7,6 %) av pasientene trengte redningsterapi, og 8/79 (10,1 %) pasienter seponerte grunnet bivirkninger (1).

Endring fra baseline til dag 43 i MG-ADL-skår var stabil i de ulike behandlingssykluserne. For tredje behandlingssyklus informerte 35/79 (44 %) pasienter endring fra baseline i MG-ADL-skår for gruppen som fikk 7 mg/kg rozanoliksizumab (1). Det var lignende funn for andre sykdomsspesifikke symptomskårer (MG-C, QMG).

Tabell 10. Endring fra baseline i MG-ADL-skår på tvers av behandlingssyklus 1-4. Kilde: EPAR, tabell 58 (1).

Treatment group	Statistic	Cycle 1		Cycle 2		Cycle 3		Cycle 4	
		Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline	Baseline Observed Result	Change from Baseline
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	73	54	50	41	35	31	29
	Mean	8.4	-3.6	7.9	-3.0	8.0	-3.4	7.6	-4.2
	SD	4.2	3.4	3.6	3.1	4.0	2.7	3.1	2.9
	Median	8.0	-3.0	7.0	-3.0	6.0	-3.0	7.0	-3.0
	Min, Max	0, 17	-14, 4	1, 19	-12, 5	2, 20	-10, 1	3, 14	-12, 1

≈=equivalent dose; IMP=investigational medicinal product; max=maximum; MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; min=minimum; n=number of study participants; N=total number of study participants in treatment group; RLZ=rozanolixizumab; SD=standard deviation Note: Study participants were grouped according to the actual dose level received within the study cycle. Note: Baseline values were defined as the last available value prior to or on the same date of first administration of IMP at each cycle (ie, Baseline [Day 1]) value for that cycle.

Note: The total MG-ADL score ranges from 0 to 24 with a higher score indicating more severe disability

Tabell 11. Median tid mellom behandlingssyklus 1-5. Kilde: EPAR, Tabell 63 (1).

Treatment group	Statistic	Between Cycle 1 and 2	Between Cycle 2 and 3	Between Cycle 3 and 4	Between Cycle 4 and 5
RLZ ≈7mg/kg (N=79)	n	79	54	41	31
	Median (days)	64.0	57.0	37.0	35.0
	95% CI	50.0, 86.0	43.0, 67.0	35.0, 50.0	30.0, 47.0
	% Censored	22.8	20.4	29.3	25.8

Det er ikke oppgitt median sykluser initiert det første året for gruppen som fikk rozanoliksizumab ≈7 mg/kg i EPAR (1).

I en samlet analyse av MycarinG og MG0007(13) som inkluderte alle pasienter med begge doser rozanoliksizumab (≈7 og ≈10 mg/kg) (13), frem til datakutt 8. juli 2022, hadde 678 behandlingssykluser med rozanoliksizumab blitt initiert hos 188 pasienter (13). Total tid i studiene var 174,71 pasientår (13). Totalt hadde 24 av 188 pasienter (12,8 %) startet minst 7 sykluser, og 3 av 188 pasienter (1,6 %) hadde startet 9 sykluser. 97 av de 188 pasientene (51,6 %), med en samlet eksponering på 121,1 pasient-år, hadde deltatt i studien i mer enn 1 år (median sykluser initiert innen det første året: 4 [intervall: 1–7]). Blant disse 97 pasientene hadde 51 (52,6 %) initiert ≥5 sykluser og 37 (38,1 %) initiert ≥6 sykluser med rozanoliksizumab-behandling i løpet av hele perioden de deltok i studien.

Etter 5 behandlingssykluser i MG0007 utviklet 13 av 20 (65 %) pasienter antistoffer mot legemiddelet og 10 av 20 (50 %) pasienter nøytraliserende antistoffer. Ifølge EMA var det en liten, ikke-klinisk relevant effekt av antistoffer mot legemiddelet på farmakokinetikk og farmakodynamikk, men ingen påvirkning på effekt.

DMPs vurdering av ikke-kontrollert evidens

DMP påpeker at det er få pasienter som informerer analysen allerede etter tredje behandlingssyklus. Dette gir stor usikkerhet om effekt av rozanoliksizumab over tid. Dette påpekes også av forfatterne i publikasjonen:

“Finally, there was a potential for enrichment of the rozanolixizumab-responder population because patients who did not respond to rozanolixizumab are more likely to have discontinued the study (as would be the case in clinical practice)” (14).

Basert på resultatene er det grunn til å anta konsistent effekt ved gjentatte sykluser for enkelte pasienter, men det er knyttet svært stor usikkerhet til faktisk effekt for hver ytterligere behandlingssyklus ettersom få pasienter informerer analysen for hver ytterligere syklus.

I en samlet analyse av MycarinG og MG0007 (13), ble det gjennomført totalt 678 behandlingssykluser fordelt på 174,71 personår, noe som i gjennomsnitt tilsvarer 3,9 behandlingssykluser per person per år. Dette tallet er imidlertid for begge de to dosene ≈7 og ≈10 mg/kg rozanoliksizumab samlet, og det er ikke oppgitt tall for kun den godkjente dosen ≈7 mg/kg. Basert på median tid mellom behandlingssyklus 1-5 for gruppen som fikk rozanoliksizumab ≈7 mg/kg (**Feil! Fant ikke referanse kilden.**, har DMP beregnet at median antall behandlingssykluser per år var 4 + 1 dose (42 dager for hver behandlingssyklus + median dager mellom hver syklus = 361 dager, som betyr at pasienten starter på behandlingssyklus 5 før det er gått et år).

De medisinske fagekspertene påpekte at bivirkningsprofilen ser relativt mild ut, men at frafallet kan skyldes at pasientene opplever at behandlingen ikke gir stabil nok sykdomskontroll med tanke på forverring mellom hver behandlingssyklus.

EMA påpeker i sin vurdering av rozanoliksizumab at den høye andelen av pasienter som utvikler antistoffer mot legemiddelet og nøytraliserende antistoffer er bekymringsverdig. EMA påpeker at det er usikkerhet knyttet til om immunogenisitet vil påvirke effekt og sikkerhet på lang sikt.

Oppsummert er det få pasienter som informerer analysen for hver ytterligere behandlingssyklus, blant annet grunnet behov for ytterligere terapi eller bivirkninger, som vanskeliggjør vurderingen av rozanoliksizumab sin effekt utover første behandlingssyklus.

I.10.5 Livskvalitet

Livskvalitet ble målt med EQ-5D-5L ved studiestart og ved dag 43 etter 6 ukers behandling med rozanoliksizumab/placebo. Britisk tariff ble benyttet for å kunne sammenligne EQ-5D-5L resultater for rozanoliksizumab med DMPs støtteanalyser fra metodevurderingen av efgartigimod alfa (se kapittel 0).

Det var ingen forskjell i helserelatert livskvalitet ved studiestart (baseline) mellom gruppene som fikk placebo og rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg. Gruppen som fikk rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg hadde en endring fra studiestart til dag 43 på 0,10 poeng, sammenlignet med 0,04 poeng hos placebogruppen.

Tabell 12. EQ-5D-5L ved baseline og endring fra baseline til dag 43 fra MycarinG. Tall er presentert som gjennomsnitt (standardavvik). Kilde: UCB.

	n	Baseline gj.snitt (SD)	Endring fra baseline gj.snitt (SD)
Placebo	66/65*	0,6262 (0,2261)	0,042 (0,1564)
Rozanoliksizumab ≈ 7 mg/kg	65/64*	0,6305 (0,2304)	0,0992 (0,1683)

* n for henholdsvis baseline og endring fra baseline.

DMPs vurdering

DMP vurderer at rozanoliksizumab gir en bedring av livskvalitet målt ved EQ-5D-5L på slutten av behandlingssyklusen ved dag 43 i MycarinG. Det er imidlertid kun målt ved to tidspunkter (baseline og ved dag 43).

I.10.6 Sikkerhet

EMA har vurdert at rozanoliksizumab har en nytte som overstiger risikoen.

Sikkerhetsdatabasen omfatter 152 pasienter behandlet i minst 6 måneder og 109 pasienter i minst 12 måneder med rozanoliksizumab (1).

De hyppigst rapporterte bivirkningene i MycarinG var hodepine (48,4 %), diaré (25,0 %) og feber (12,5 %) (10).

Rozanoliksizumab kan i tillegg øke risikoen for infeksjoner, og immunogenisitet (både nøytraliserende antistoffer og antistoffer mot legemiddelet). Det finnes ingen data om sikkerhet utover to år. Ettersom rozanoliksizumab er ment å brukes i gjentatte sykluser, er langtidssikkerhet inkludert i risikohåndteringsplanen som manglende informasjon.

I MycarinG måtte 4 pasienter (3 %) seponere behandlingen grunnet bivirkninger (2 i rozanoliksizumab \approx 7 mg/kg og 2 pasienter i placebo-armen). Ingen dødsfall ble rapportert i MycarinG (1).

I MG0007 måtte 8/133 (6%) seponere rozanoliksizumab \approx 7 mg/kg permanent grunnet bivirkninger, og 16/133 (12 %) måtte seponere \approx 7 mg/kg midlertid grunnet bivirkninger (Tabell 73 i EPAR (1)). Det var et infeksjonsrelatert dødsfall i gruppen som fikk rozanoliksizumab \approx 7 mg/kg (1).

Tabell 13. Oversikt over uønskede hendelser i MycarinG. Kilde: UCB.

Category	Placebo, N=67 n (%)	Rozanolixizumab \approx 7 mg/kg, N=64 n (%)
Any TEAEs	45 (67.2)	52 (81.3)
Treatment-related TEAEs ^a	22 (32.8)	32 (50.0)
Severe TEAEs ^b	3 (4.5)	3 (4.7)
Serious TEAEs	6 (9.0)	5 (7.8)
Permanent discontinuation of IMP due to TEAEs	2 (3.0)	2 (3.1)
Deaths	0	0

Footnotes: Patients were permitted to receive concomitant conventional treatment for gMG (standard therapy).

^aAll deaths^a is based on all patients screened and refers to all deaths occurring on study.

^aBased on Investigator assessment.

^bSevere TEAEs are those with CTCAE Grade 3 or above, or those with "severe" intensity as assessed by the Investigator.

Abbreviations: \approx : approximate dose; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; IMP: investigational medicinal product; TEAEs: treatment emergent adverse events.

Source: Data on file, MYCARING Clinical Study Report.(18)

DMPs vurdering av sikkerhet

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til rozanoliksizumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. EMA påpeker imidlertid at sikkerhetsdatabasen anses som liten og oppfyller knapt gjeldende retningslinjer, som normalt anbefaler 300–600 pasienter totalt og at minst 100 pasienter er fulgt i ett år.

Helseøkonomisk modell

For å estimere kostnadseffektiviteten av rozanoliksizumab, har UCB levert en kostnad-per-QALY analyse hvor rozanoliksizumab sammenlignes standardbehandling inkludert IVIg og PLEX for behandling av pasienter med generalisert myasthenia gravis.

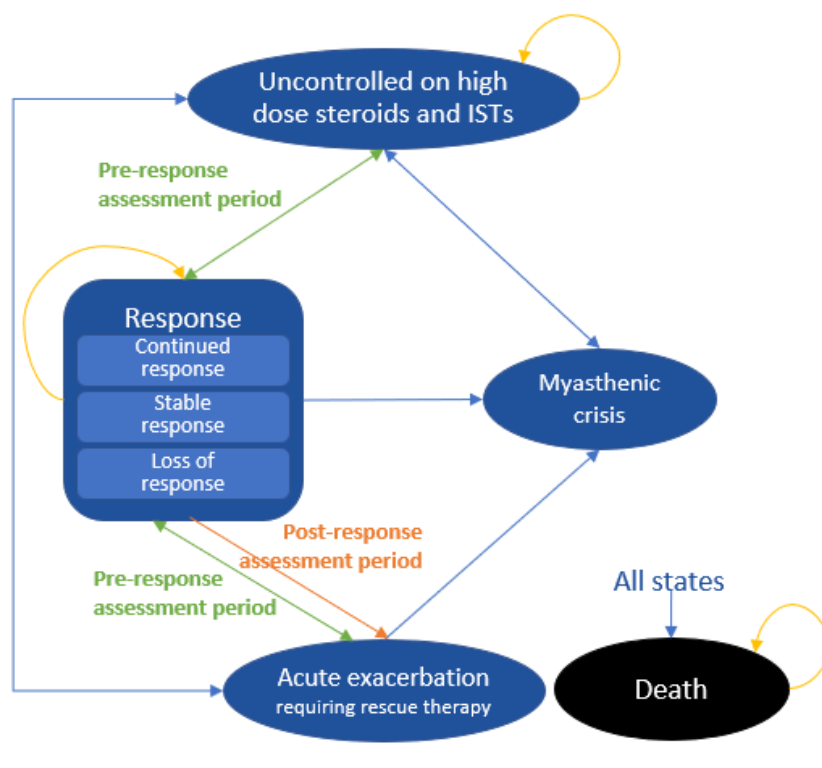
Som beskrevet i kapittel I.1.3, kunne DMP ikke godta den innsendte helseøkonomiske modellen. DMP har veiledet UCB, og oppfordret til å levere en ny helseøkonomisk modell. UCB har imidlertid bekreftet at de ikke vil levere en ny helseøkonomisk modell.

I.11 Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen cohort state transition. Modellen (Figur 2) består av tre helsetilstander som representerer ulike stadier av behandlingsrespons ved generalisert myasthenia gravis;

- *Uncontrolled*: Ukontrollert sykdom, MG-ADL 10+
- *Response*:
 - *Stable response*: 2-3 punkt bedring fra baseline, MG-ADL 5-9
 - *Continued response*: >3 punkt bedring fra baseline, MG-ADL 0-4
 - *Loss of response*: overgang til ukontrollert

- *Acute exacerbation*: Forverring av symptomer
- *Myasthenic crisis*: Forverring som krever assistert respirasjon (ventilasjonsstøtte)
- *Død*

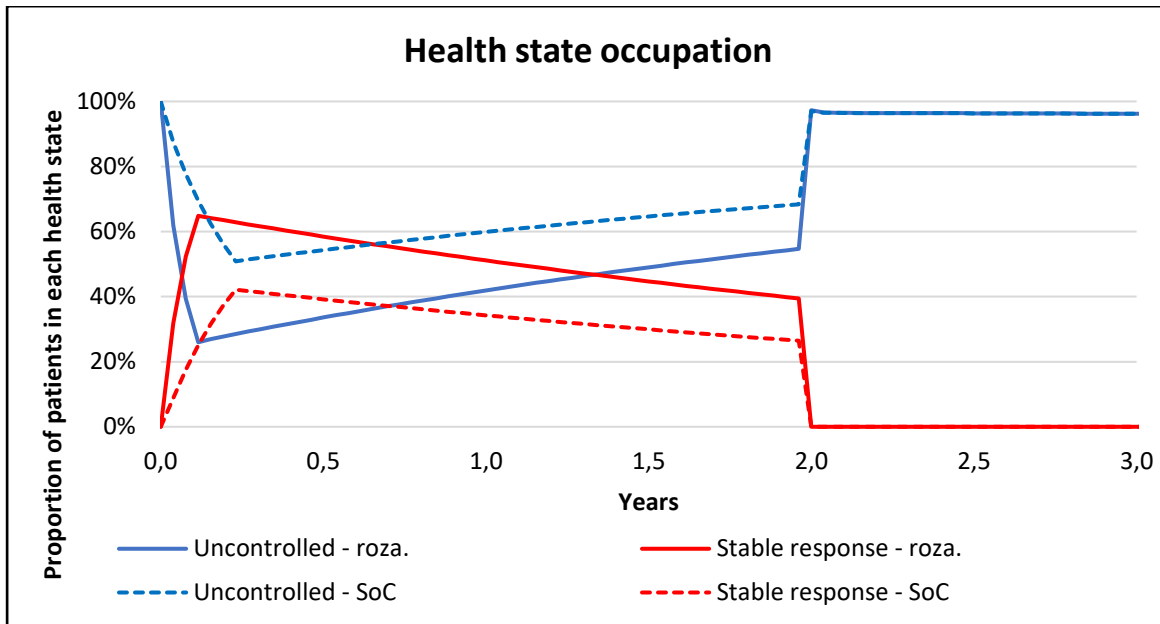


Figur 2. Oversikt over den innsendte helseøkonomiske modellen av rozanoliksizumab.

Tabell 14. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Markov-model
Halvsykluskorrigerings	Nei
Sykluslengde	2 uker
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Norsk helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	48 år

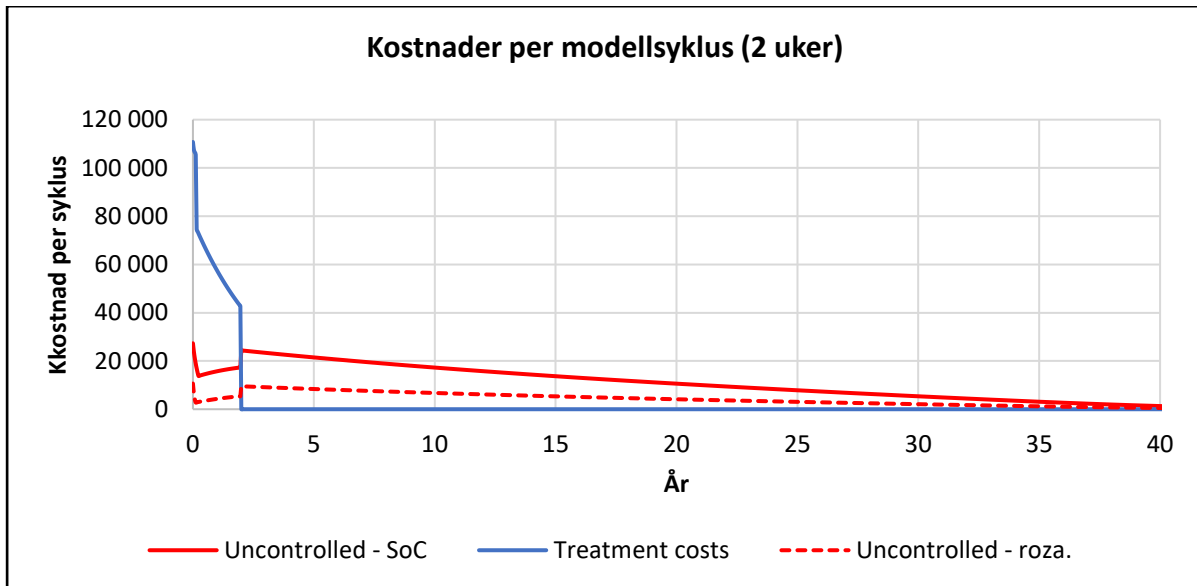
Behandlingseffekten i modellen er basert på en vurdering av behandlingsrespons, som er definert som ≥ 2 poengs bedring på MG-ADL skalaen. I den innsendte modellen oppgir UCB at MycarinG studien viste at 73,1 % fikk en bedring på ≥ 2 poeng i rozanoliksizumab-armen, sammenlignet med 46,1 % i placeboarmen.



Figur 3. Andel pasienter i hvert helsestadium for pasienter behandlet med rozanoliksizumab eller standardbehandling fra den forkastede helseøkonomiske modellen. Kilde: UCB.

UCB antar i modellen at behandlingseffekten (eller respons) er kontinuerlig, mens behandlingstidspunktene er basert på en gjennomsnittskostnad per syklus, basert på 6 uker på behandling med rozanoliksizumab og 8 uker uten behandling. Respons av behandling og kostnaden av behandling er derfor mer eller mindre frakoblet hverandre. Pasienter antas å vekselvis stå på/av behandling med rozanoliksizumab over 2 år, og tilsvarende antagelse gjøres for dagens standardbehandling (SoC). Deretter antar UCB at pasienter avslutter behandling, som flytter alle pasienter over til helsestadiet «uncontrolled». Alle pasienter antas derfor å befinne seg i «uncontrolled MG» eller ha periodevise myastene kriser for resten av modellens tidshorisont.

Til tross for at UCB antar at pasienter i begge armer vil avslutte behandling og oppholde seg i den samme helsetilstanden etter 2 år og i resten av modellens tidshorisont, antar de vidt forskjellige kostnader mellom armene tilknyttet det samme helsestadiet. I modellens SoC-arm har UCB antatt at pasienter vil trenge behandling med IVIg og PLEX flere ganger i året resten av modellens tidshorisont. UCB antar imidlertid at pasienter som har fått 2 år behandling med rozanoliksizumab (eller har avsluttet behandling tidlig), ikke vil behandles med IVIg eller PLEX på noe som helst tidspunkt i resten av modellens tidshorisont. Dette til tross for at pasienter er i samme helsetilstand. Dette fører til at behandlingstidspunktene i modellen SoC-arm er vesentlig høyere enn i intervensjonsarmen ved slutten av modellens tidshorisont, til tross for at legemiddelkostnaden for rozanoliksizumab alene antas å være i overkant av 3 millioner kroner de to første årene. I UCBs modellering av kostnader etter 2 år antas det også at pasienter som aldri responderte på rozanoliksizumab, og avsluttet behandling tidlig, heller ikke vil behandles med IVIG eller PLEX. Dette medfører at kostnadene i rozanoliksizumab-armen vil være betydelig lavere enn i SoC-armen også for disse pasientene, og at modellen produserer gode kostnadseffektivitetsresultater i favør rozanoliksizumab selv når behandlingen ikke har effekt.



Figur 4. Oversikt over modellerte kostnader i den innsendte helseøkonomiske modellen.

I.11.1 DMPs vurdering

Under validering av innsendt dokumentasjon oppdaget DMP at modellen hadde store svakheter/begrensninger som gjorde at vi ikke kunne gå videre med den. Modellen reflekterer ikke sykdommens fluktuerende natur, reflekterer ikke hvordan legemiddelet faktisk vil bli brukt, reflekterer ikke resultatene fra den randomiserte kontrollerte studien, samt at nytten modelleres basert på et relativt responskriterium.

Myasthenia gravis er en sykdom med fluktuerende symptombylde. Pasienter vil ha behov for periodevis behandling og vil ha behov for behandling hele livet. Det foreligger ingen evidens for det modellerte scenarioet; at rozanoliksizumab vil være en kur som etter to år gjør at videre behandlingsbehov for gMG opphører. Inndelingen i helsestadier basert på respons (≥ 2 poeng bedring fra baseline) sier svært lite om livskvalitet, kostnader eller behandlingsbehov, ettersom dette vil avhenge av pasientens utgangspunkt før behandling.

UCB har gjort fullstendig urealistiske antagelser i den innsendte helseøkonomiske modellen, som fører til et dominant resultat, dvs. at rozanoliksizumab er billigere og bedre enn SoC. Uten at DMP har fullstendig gjennomgått alle deler av den innsendte modellen er det tydelig at den innsendte helseøkonomiske modellen er uegnet som et beslutningsgrunnlag for innføring av rozanoliksizumab.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen ikke er egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av rozanoliksizumab, for pasienter med generalisert myasthenia gravis. UCB ble oppfordret til å levere en ny modell, men har bekreftet til DMP at dette ikke er aktuelt.

DMP har derfor valgt å benytte støtteanalysene fra metodevurderingen av efgartigimod alfa, for å belyse et sannsynlig kostnadseffektivt nivå for rozanoliksizumab.

I.12 Sammenligning med efgartigimod alfa for å belyse et estimat for kostnadseffektivitet av rozanoliksizumab

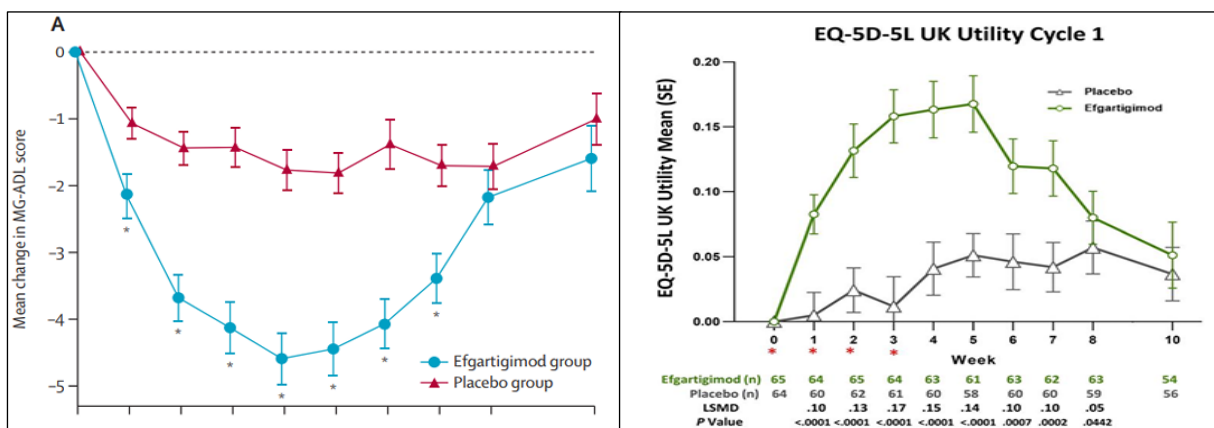
Rozanoliksizumab har en liknende virkningsmekanisme som efgartigimod alfa. Begge er FcRn-hemmere som reduserer nivået av patogene IgG-antistoffer. Efgartigimod alfa er et modifisert Fc-fragment av humant IgG1 som kompetitivt blokkerer FcRn, mens rozanoliksizumab er et monoklonalt antistoff som binder direkte til FcRn (19). Indikasjonen er også tilsvarende for de to legemidlene: som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis som er AChR-antistoffpositive (rozanoliksizumab er i tillegg indisert for pasienter som er MuSK-antistoffpositive). Begge gis i behandlingssykluser: 1 dose per uke i 6 uker for rozanoliksizumab og 1 dose per uke i 4 uker for efgartigimod alfa.

Canadas legemiddelbyrå, CDA-AMC, konkluderte i sin metodevurdering av rozanoliksizumab (20) med at den innsendte indirekte sammenligningen av rozanoliksizumab og efgartigimod alfa var beheftet med usikkerheter grunnet problemer med residual konfundering, liten effektiv utvalgsstørrelse og lav presisjon.

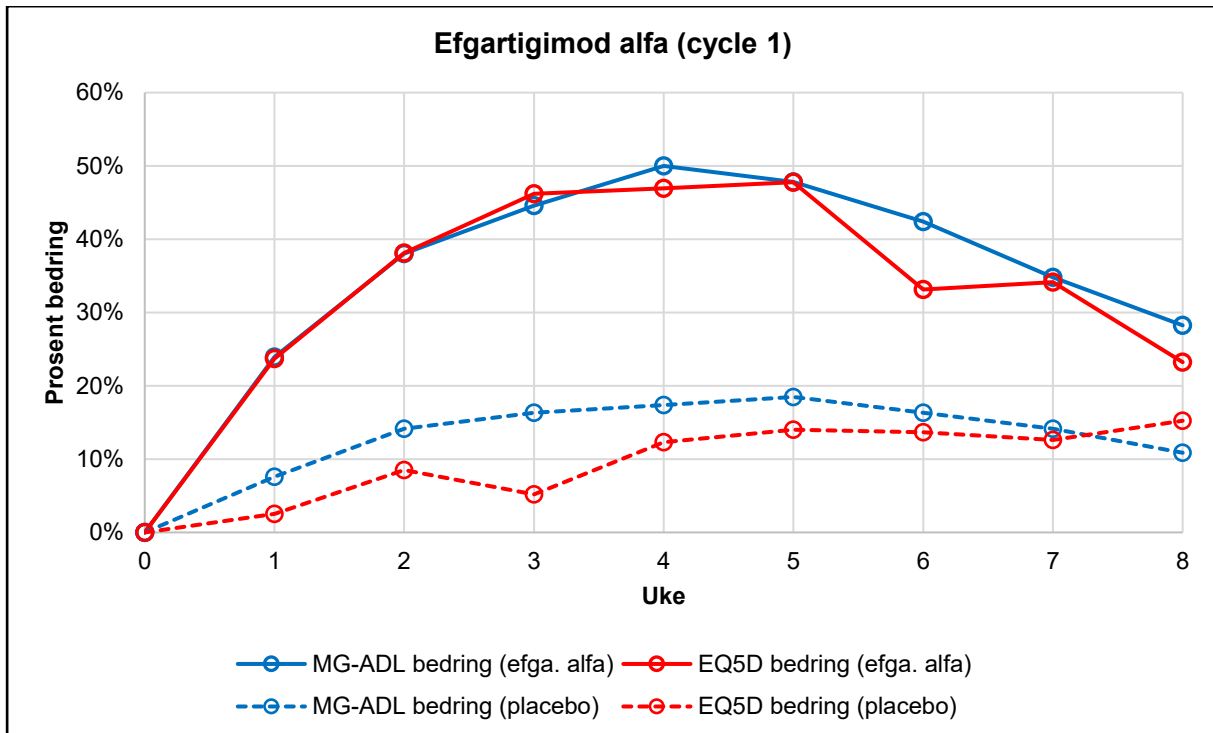
Angående bruken av EQ-5D-5L i myasthenia gravis, har UCB og Legemiddelindustriforeningen (LMI) (i [Dagens Medisin](#)) hevdet at EQ-5D som instrument er uegnet i vurdering av nyttegevinst ved MG. DMP finner imidlertid at EQ-5D er tilsynelatende godt egnet til å fange opp størrelsen på forventede helsegevinster ved behandling av myasthenia gravis på aggregert nivå.

Under har vi presentert prosent bedring fra baseline med efgartigimod alfa målt med MG-ADL og EQ-5D-5L (engelsk tariff) i ADAPT-studien. Ved topp-punktet (uke 4-5) opplevde pasienter på efgartigimod alfa en bedring fra baseline på om lag 50 % målt med MG-ADL (fra om lag 9,2 til 4,6). Tilsvarende opplevde pasienter på efgartigimod alfa en bedring fra baseline på om lag 50 % målt med EQ-5D-5L (fra om lag 0,66 til 0,824).

Ved bruk av prosentvis endringen fra baseline uke-til-uke finner vi en nesten perfekt proporsjonalitet og korrelasjon i intervensjonsarmen ($r = 0,98$) og en moderat/sterk korrelasjon i placeboarmen ($r = 0,72$) mellom MG-ADL og EQ-5D-5L. Dersom man antar at pasienter ikke ville oppnådd en EQ-5D skår på 1 (perfekt helse) dersom man kurerte deres MG, men at man maksimalt kan oppnå en skår på f.eks. 0,9 (nært snittet i norsk befolkning), vil det tilsvare at pasienter i efgartigimod alfa-armen oppnådde en 68 % bedring av maksimal plausibel bedring. Friske pasienter vil trolig skåre 0 på MG-ADL skalaen.



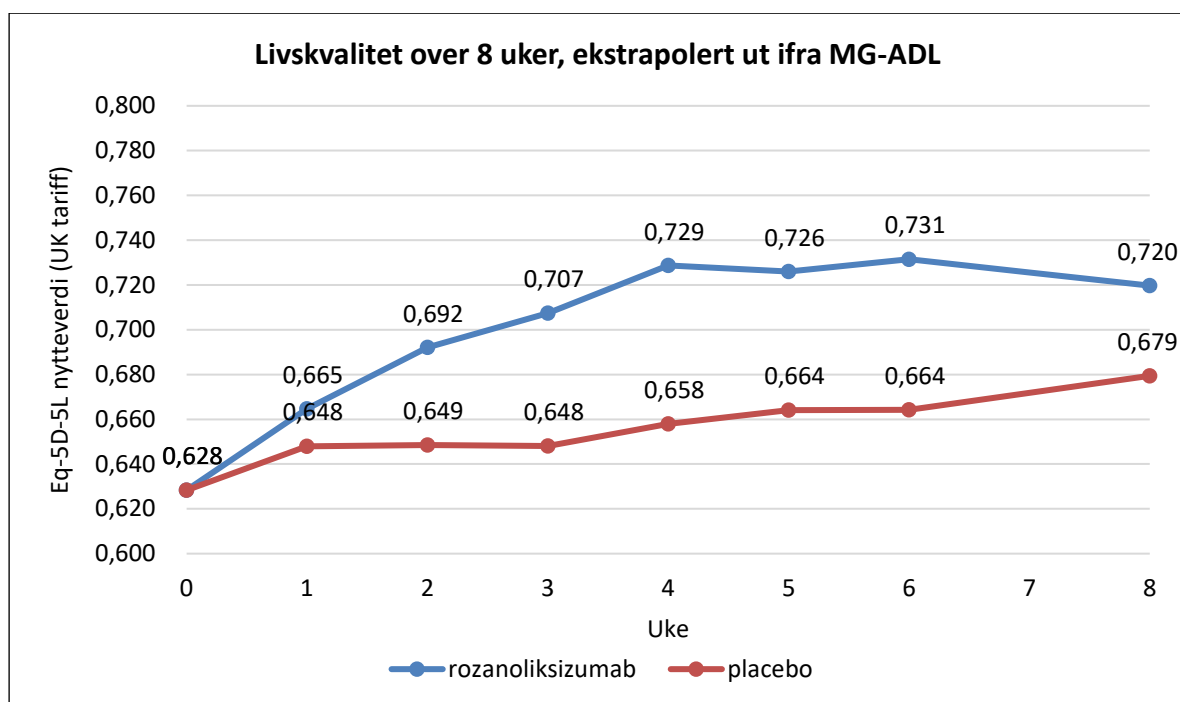
Figur 5. Endring i MG-ADL (til venstre) og EQ-5D-5L (til høyre) for pasienter som fikk behandling med efgartigimod alfa versus placebo. Kilde: Metodevurdering av efgartigimod alfa (2).



Figur 6. Prosent bedring i MG-ADL og EQ-5D-5L for pasienter som fikk behandling med efgartigimod alfa versus placebo. Kilde: Metodevurdering av efgartigimod alfa (2).

For rozanoliksizumab har vi ikke like gode data for EQ-5D som for efgartigimod alfa (ADAPT), da dette kun ble samlet inn ved baseline og ved dag 43 (uke 6) i MycarinG. Samlet EQ-5D nytteverdi (UK tariff) ved baseline i MycarinG var 0,628 (ekskludert 10 mg/kg), sammenlignet med 0,632 ved baseline i ADAPT. MG-ADL score var også relativt lik mellom de to studiene, men pasientene hadde noe høyere score i ADAPT på 9,2, sammenlignet med 8,4 i MycarinG. Det vil si at pasienter i ADAPT hadde noe større potensiale for forbedring på MG-ADL skalaen enn pasienter i MycarinG, mens potensialet for forbedring var relativt likt mellom studiene på EQ-5D-5L skalaen.

Ved uke 6 i MycarinG var EQ-5D nytteverdi 0,734 for pasienter i intervensjonsarmen, sammenlignet med 0,662 i placeboarmen. Da det ikke finnes data for ukene mellom uke 0 og 6, må vi gjøre en antagelse for EQ-5D verdiene mellom disse målepunktene. DMP mener at EQ-5D verdiene trolig vil følge MG-ADL skår proporsjonalt, slik de gjorde for efgartigimod alfa (Figur 6) og legger dette til grunn, da en lineær interpolering trolig vil underestimere den samlede forskjellen i nytte mellom armene. Over til sammen 8 uker estimerer vi en samlet forskjell i nytte (justert med felles baseline) på om lag 0,008 kvalitetsjusterte leveår, tilsvarende 2,8 kvalitetsjusterte levedager, mellom pasienter i intervensjons- og placebo-armen av MycarinG (Figur 7).



Figur 7. Oversikt over antatt EQ-5D-5L ved behandling med rozanoliksizumab eller placebo (nederst) ekstrapolert ut ifra MG-ADL-respons basert på sammenheng vist for efgartigimod alfa og de to målepunktene ved baseline og dag 43 for EQ-5D-5L fra MycarinG. Nytteverdiene er justert med felles baseline ved start.

Ressursbruk

I.12.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Tabell 15 under oppsummerer forutsetningene UCB har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av rozanoliksizumab. Rozanoliksizumab har ikke en offisiell pris, men i innsendt dokumentasjon oppgir UCB en pris på rozanoliksizumab på 200 271,76 (AUP uten mva.) per infusjon/pakning (4 ml x 140 mg/ml = 560 mg). Rozanoliksizumab kommer i flere forskjellige pakningsstørrelser, men per i dag er ingen markedsført.

Dersom vi legger til grunn at pasienter skal ha en ukentlig dose på 560 mg (gjennomsnittlig vektbasert dosering i MycarinG tilsvarte 547 mg), vil en full behandlingssyklus (6 doser) koste om lag 1,2 millioner kroner. I studien mottok pasienter 94,3% av tiltenkte infusjoner den første syklusen, som ville redusere kostnaden til 1,13 millioner kroner per behandlingssyklus.

Tabell 15. Legemiddelkostnader for intervensjon. Basert på UCBs estimerte pris uten mva.

Behandling	Kostnad per administrasjon (NOK)	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Kostnad pr. behandlingssyklus på 6 uker (NOK)
Rozanoliksizumab	200 272	560 mg ¹	50 068	94,3 %	1 133 139

¹ Dosering for vektintervall 70-100 kg (4 ml * 140 mg)

Gitt en behandlingssyklus på 1,13 millioner kroner og en QALY gevinst på 0,008, vil IKER per behandlingssyklus bli om lag 150 millioner kroner per QALY. Dette indikerer at med prisen som er lagt til grunn i metodevurderingen, må UCB gi en ekstremt høy rabatt, for at behandling med rozanoliksizumab slik den er benyttet i MycarinG skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene.

Budsjettberegninger

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

I.13 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Rystiggo ved generalisert myasthenia gravis i Norge

DMP anslår at 1450 pasienter har myasthenia gravis i Norge (se kapittel I.2.4). Hos ca. 15 % av pasientene holder symptomene seg begrenset til øynene, slik at omtrent 1230 (ca. 85 % av 1450) pasienter anslås å ha generalisert myasthenia gravis. Ifølge UpToDate er ca. 10 % av pasientene med generalisert myasthenia gravis refraktære til konvensjonell standardbehandling (5), 10-15 % ifølge NEL (8), som tilsvarer 123-184 pasienter.

De medisinske fagekspertene rekruttert til dette oppdraget forteller imidlertid at de per i dag ikke har noen pasienter som kan være aktuelle for behandling med Rystiggo ved sine sykehusavdelinger ved Haukeland universitetssykehus og Akershus universitetssykehus. De utelukker imidlertid ikke at Rystiggo kan være aktuell for enkelte pasienter i norsk klinisk praksis.

UCB har lagt til grunn at 40 pasienter vil behandles med Rystiggo det første året, etterfulgt av 10 nye pasienter per år. I MG0007 var det et stort frafall av pasienter for hver ytterligere behandlingssyklus. DMP har derfor lagt til grunn at 40 pasienter er aktuelle for behandling med Rystiggo hvert år, uten at pasientantallet akkumulerer. Vi antar her at 100 % av mulige pasienter får behandlingen, men påpeker at det er en forenkling.

Estimert antall pasienter som vil bli behandlet med Rystiggo er imidlertid svært usikkert, da det ikke er tydelig hvordan Rystiggo vil bli brukt i klinisk praksis.

Tabell 16. Forventet antall pasienter som forventes behandlet med Rystiggo per år ved en eventuell innføring.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Behandlingsrefraktær subgruppe	40	40	40	40	40

I.14 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har beregnet kostnader per pasient per år basert på innsendte tall fra UCB kombinert med annen tilgjengelig informasjon. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Legemiddelkostnaden for én behandlingssyklus med Rystiggo er omtrent NOK 1 500 000 per pasient. Basert på 4 behandlingssykluser (kapittel I.10.4), blir prisen for et års behandling med Rystiggo omtrent NOK 6 millioner.

Av legemidler med MT for generalisert myasthenia gravis er kun Vyvgart metodevurdert (se kapittel 0). I DMPs hovedscenarior i metodevurderingen av Vyvgart, var kostnadene for standard behandling

(SoC) ca. NOK 18 000 per pasient det første året, deretter ca. NOK 17 000 de påfølgende årene. DMP har benyttet disse tallene i tabellen under for å belyse kostnaden for standardbehandling.

Tabell 17. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Rystiggo og relevante komparatorer. Estimert maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	Kostnad per år første året (NOK)	Kostnad per år påfølgende år (NOK)
Rozanoliksizumab	6 000 000 ¹	6 000 000 ¹
Konvensjonell standardbehandling (ekskludert rituksimab og vedlikeholdsterapi med IVIg/SCIg)	18 000 ²	17 000 ²

¹ Basert på 4 behandlingssykluser per år.

² Hentet fra metodevurderingen av efgartigimod alfa (2).

I.15 Budsjettkonsekvenser

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 16. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 18.

Rystiggo er indisert som et tillegg til standardbehandling, og har ikke dokumentert lavere behov for bruk av andre terapier. DMP har derfor ikke lagt til noen kostnadskonsekvens for konvensjonell standardbehandling dersom Rystiggo ikke innføres.

Tabell 18. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Rystiggo til behandling av generalisert myasthenia gravis (NOK, estimert maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Rystiggo blir innført	240 000 000	240 000 000	240 000 000	240 000 000	240 000 000
Rystiggo blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	240 000 000	240 000 000	240 000 000	240 000 000	240 000 000

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 240 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på estimert maksimal AUP inkludert mva. oppgitt av UCB. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Konklusjoner fra andre land

NICE

NICE har ikke foretatt endelig beslutning om rozanoliksizumab. I utkastet som var på høring til 5. oktober 2024, anbefales det imidlertid at rozanoliksizumab ikke innføres. Anbefalingen begrunnes med at langtidseffekten er usikker. Videre er effekten av rozanoliksizumab ikke sammenlignet med PLEX, og en indirekte sammenligning med IVIg gir usikre resultater. Derfor er det uklart hvor godt rozanoliksizumab virker sammenlignet med disse behandlingene. Det finnes også usikkerheter i den

økonomiske modellen og kostnadseffektivitetsvurderingene for rozanoliksizumab. De mest sannsynlige estimatene ligger betydelig over det NICE anser som akseptabel ressursbruk.

Canadas legemiddelbyrå (CDA-AMC)

CDA-AMC anbefaler refusjon av rozanoliksizumab med en rekke kriterier (21).

Utvalgte kriterier presenteres her:

- 1) Rystiggo bør kun refunderes dersom det er forskrevet av, eller i samråd med, en nevrolog med ekspertise i behandling av pasienter med gMG.
- 2) Rystiggo bør refunderes for voksne pasienter med gMG som har positiv serologi for AChR eller MuSK antistoffer, MG-ADL skår ved start ≥ 3 (med minst 3 poeng fra ikke-okulære symptomer), MGFA klasse II til IV, og vedvarende symptomer tross stabile doser med konvensjonell terapi i form av pyridostigmin, kortikosteroider og/eller steroidsparende immunsuppressiv behandling.
- 3) Rystiggo bør ikke refunderes når det gis under en forverring av gMG (det vil si et tidspunkt hvor pasienten opplever svakhet i noen eller alle muskler, uten behov for pustehjelp) eller under en krise (det vil si et tidspunkt hvor respirasjonsmusklene er for svake til å opprettholde tilstrekkelig luftstrøm inn og ut av lungene, og pasienten derfor ikke klarer å puste), eller innen 6 måneder etter thymektomi.
- 4) Rystiggo bør ikke brukes samtidig med rituksimab, efgartigimod alfa og/eller komplementhemmere som eculizumab.
- 5) Grunnet usikkerheten rundt komparativ klinisk evidens, bør den totale kostnaden for Rystiggo ikke overstige den totale legemiddelkostnaden for de rimeligste avanserte behandlingene for gMG.
- 6) Respons skal vurderes etter 6 ukers behandling, og dersom pasienten har en klinisk meningsfull respons, dvs. en reduksjon i MG-ADL-skår på minst 2 poeng, kan behandlingen fortsette. Deretter bør det gjøres en vurdering hver 12. måned.

Andre relevante land som benytter sammenlignbar metode for vurdering av nye behandlinger (kostnad-nytte-analyser) har foreløpig ikke ferdigstilt sine metodevurderinger av rozanoliksizumab.

Referanser

1. EMA. Rystiggo - public assessment report. 2023.
2. DMP. Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten: Efgartigimod alfa (Vyvgart). Oslo; 2024 06.05.2024.
3. Gilhus NE, Kerty E, Løseth S, Mygland Å, Tallaksen C. [Myasthenia gravis - optimal treatment and accurate diagnosis]. Tidsskr Nor Laegeforen. 2016;136(12-13):1089-94.
4. UpToDate. Clinical manifestations of myasthenia gravis2025 03.11.2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis%20prognosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H11.
5. UpToDate. Overview of the treatment of myasthenia gravis2025 03.11.2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis%20prognosis&topicRef=5170&source=see_link.
6. UpToDate. Chronic immunotherapy for myasthenia gravis2025 03.11.2025. Available from: https://www.uptodate.com/contents/chronic-immunotherapy-for-myasthenia-gravis?search=myasthenia%20gravis%20prognosis&topicRef=5157&source=see_link.
7. Engebretsen I, Gilhus NE, Kristiansen IS, Sæther EM, Lindberg-Schager I, Arneberg F, et al. The epidemiology and societal costs of myasthenia gravis in Norway: A non-interventional study using national registry data. Eur J Neurol. 2024;31(5):e16233.
8. NEL. Myasthenia gravis2022 03.11.2025. Available from: <https://legehandboka.no/premium/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/muskelskjelett/myasthenia-gravis>.
9. NEL. Myasten krise - akuttveileder2023 03.11.2025. Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/premium/handboken/akuttveileder-2016/sykdommer--akuttveileder/myasthen-krise---akuttveileder>.
10. EMA. Rystiggo - produktinformasjon2025 04.11.2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_no.pdf.
11. DMP. Submission guidelines; For single technology assessment of medicinal products2025. Available from: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-november-2025.pdf>.
12. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Kaminski HJ, Mantegazza R, et al. Safety and efficacy of chronic weekly rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: the randomized open-label extension MG0004 study. J Neurol. 2025;272(4):275.
13. Habib AA, Drużdż A, Grosskreutz J, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, et al. Long-term safety of cyclical rozanolixizumab in patients with generalized myasthenia gravis: Results from the Phase 3 MycarinG study and an open-label extension. J Neuromuscul Dis. 2025;12(2):231-43.
14. Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, et al. Rozanolixizumab in generalized myasthenia gravis: Pooled analysis of the Phase 3 MycarinG study and two open-label extensions. Journal of neuromuscular diseases. 2025;12(2):218-30.
15. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Rozanolixizumab in Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis2020 14.01.2026. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04650854>.
16. Bugge C, Engebretsen I, Kristiansen IS, Sæther EM, Lindberg-Schager I, Arneberg F, et al. Medical costs of treating myasthenia gravis in patients who need intravenous immunoglobulin (IVIg) - a register-based study. J Neurol. 2024;272(1):15.
17. Thomsen JLS, Vinge L, Harbo T, Andersen H. Gender differences in clinical outcomes in myasthenia gravis: A prospective cohort study. Muscle Nerve. 2021;64(5):538-44.
18. Inc. U. Data on file. [Clinical Study Report MG0003]. 2022.
19. EMA. Vyvgart - produktinformasjon2025 04.11.2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_no.pdf.
20. CDA-AMC. Reimbursement Review: Rozanolixizumab (Rystiggo). 2025.
21. CDA-AMC. Reimbursement recommendation; Rozanolixizumab (Rystiggo).2025; 5(6). Available from: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0846-FINAL_Recommendation.pdf.
22. ClinicalTrials.gov. An Extension Study Evaluating 6-week Treatment Cycles of Rozanolixizumab in Pediatric Study Participants With Generalized Myasthenia Gravis. NCT06540144:

National Library of Medicine; 2025 [updated 2025-07-04. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06540144>.

23. ClinicalTrials.gov. A Study of Rozanolixizumab in Pediatric Study Participants With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis (roMyG): NCT06149559: National Library of Medicine; 2025 [updated 2025-08-29. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06149559>.

Vedlegg 1: Relevante pågående studier for rozanolixizumab

Table 1. Summary of relevant ongoing studies.

Study NCT06540144 (22)	
Study ID (NCT number) (MG0008)	NCT06540144
Study design	An extension study evaluating 6-week treatment cycles of Rozanolixizumab
Study location(s)	Italy, Poland.
Population <i>important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n</i>	<p>Pediatric study participants with gMG.</p> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <p>Study participant must meet one of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Study participant completed MG0006 according to the protocol • Study participant completed the MG0006 Treatment Period and has a worsening of generalized myasthenia gravis (gMG) symptoms in the Observation Period of MG0006 <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Study participant met any mandatory withdrawal or mandatory permanent investigational medicinal product (IMP) discontinuation criteria in MG0006 or permanently discontinued IMP • Study participant has a known hypersensitivity to any components of the IMP or other neonatal Fc receptor (FcRn) drugs • Study participant has any laboratory abnormality that, in the opinion of the Investigator, is clinically significant, has not resolved at Baseline, and could jeopardize or compromise the study participant's ability to participate in this study
Intervention	Rozanolixizumab
Comparator	No comparator
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Occurrence of serious Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) up to the End of Study/ leading to permanent withdrawal of IMP from baseline up to 52 weeks.
Key secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Percent change and in total Immunoglobulin G (IgG) from Baseline to the end of Week 6 of each Treatment Period (TP). • Absolute change in total IgG from Baseline to the end of Week 6 of each TP • Change from Baseline in MG ADL total score at the end of Week 6 of each TP. • Change from Baseline in QMG total score at the end of Week 6 of each TP.

Primary data cut	up to 52 weeks
Estimated completion date	31 December 2027
Relevance of this study for the decision problem	This study may be considered important for authorities evaluating the potential expansion of this intervention within the pediatric population.
Study NCT06149559 (23)	
Study design	The purpose of the study is to assess the safety and tolerability of subcutaneous administration of rozanolixizumab.
Study location(s)	USA, Italy, Poland, Taiwan.
Population <i>important inclusion and exclusion criteria, stratification factors, n</i>	<p>Pediatric study participants with moderate to severe gMG.</p> <p><u>Inclusion Criteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> I. Study participant must be ≥ 2 to < 18 years of age inclusive, at the time of signing the informed consent/assent according to local regulation II. Study participant must have a documented diagnosis of generalized Myasthenia Gravis (gMG) at Screening that includes a record confirming the presence of MG specific autoantibodies to acetylcholine receptor (AChR) or muscle-specific kinase (MuSK) prior to Screening III. Study participant has Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) Clinical Classification II to IVa at Screening IV. Study participant has received existing conventional treatment(s) for gMG (eg, pyridostigmine, corticosteroids, and/or immune suppressants) prior to Screening V. Study participant has had an unsatisfactory clinical response or worsening of gMG symptoms and is in need of additional therapy (for example, plasma exchange (PEX) or treatment with intravenous immunoglobulin (IVIg)) <p><u>Exclusion Criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Study participant with severe weakness affecting oropharyngeal or respiratory muscles, or who has myasthenic crisis or impending crisis at Screening or Baseline • Study participant has a known hypersensitivity to any components of the Investigational Medicinal Product (IMP) or other anti-neonatal-Fc receptor (FcRn) medications • Study participant with any active or untreated thymoma • Study participant has a history of thymectomy within 6 months prior to Screening • Study participant has a clinically relevant active infection (eg, sepsis, pneumonia, or abscess) in the opinion of the Investigator, or had a serious infection (resulting in hospitalization or requiring parenteral antibiotic treatment) within 6 weeks prior to the first dose of IMP

	<ul style="list-style-type: none"> • Study participant has received a live vaccination within 4 weeks prior to Baseline or intends to have a live vaccination during the course of the study
Intervention	Rozanolixizumab
Comparator	No comparator
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Occurrence of serious Treatment-Emergent Adverse Events (TEAEs) up to the End of Study (EOS) Visit. • Occurrence of TEAEs leading to permanent withdrawal of IMP up to the EOS Visit. • Occurrence of Adverse Event(s) of Special Monitoring (AESM) up to the EOS Visit (up to 18 weeks)
Key secondary endpoints	<ul style="list-style-type: none"> • Percent change and in total IgG from Baseline to the end of Week 6 of each TP. • Absolute change in total IgG from Baseline to the end of Week 6 of each TP. • Change from Baseline in MG ADL total score at the end of Week 6 of each TP. • Change from Baseline in QMG total score at the end of Week 6 of each TP. • Occurrence of other TEAEs (including headache, nausea, and infusion site reactions) during Treatment Period 1 (TP1) and Observation Period 1 (OP1).
Primary data cut	Up to 18 weeks
Estimated completion date	17 August 2026
Relevance of this study for the decision problem	This study may be considered important for authorities evaluating the potential expansion of this intervention within the pediatric population.

Vedlegg 2: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 2 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av rozanoliksizumab i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 3: Kommentarer fra produsent

Innspill fra UCB til metodevurderingen ID2025_22

UCB takker for muligheten til å gi innspill på DMPs metodevurdering ID2025_022. Vi ønsker å peke på fem forhold:

I. Overforenklet «helseøkonomisk vurdering» som utelater livslange fordeler

DMP har gjennomført en overforenklet analyse som ikke følger DMPs egne retningslinjer og som ikke tar hensyn til et livsløpsperspektiv: DMP har modellert EQ5D basert på MG-ADL ved baseline og uke 6, og ekstrapolerer dataene til uke 8 ved uklare metoder (for å samsvare med efgartigimods data). Kostnaden for en behandlingssyklus deles rett og slett på estimert QALY-gevinsten over 8 uker. Det er flere begrensninger ved denne forenklingen, og særlig problematisk er at den utelater de akkumulerte livslange fordelene ved behandlingen og ignorerer eventuelle kostnadsbesparelser ved ny behandling.

II. Langtidsdata på Rystiggo hensyntas ikke og fremstår misforstått

DMP understreker høy usikkerhet og derav lavere prioritet til Rystiggo jamfør Prioriteringsmeldingen: Dette, delvis på grunn av manglende placebokontroll etter uke 14: Den innledende MycarinG (MG0003) studien startet som en kontrollert studie første behandlingssyklus (14 uker). Å forlenge den kontrollerte studien ville vært etisk uakseptabelt, da det ville eksponert pasienter for ineffektiv behandling og potensielt svekket deres helse. De åpne forlengelsesstudiene (OLE) (MG0004 og MG0007) gir relevant og nødvendig langtidsdokumentasjon, inkludert dokumentert effekt over gjentatte behandlingssykluser og konsistent sikkerhetsprofil, som ikke kan innhentes på en etisk forsvarlig måte gjennom videre placeboeksponering.

DMP fremhever usikre langtids sikkerhetsdata når 97 pasienter følges over ett år: I 7 mg/kg behandlingsarmen i

MG0003 avbrøt 23/66 studien, hvorav 14/23 fordi de gikk over til OLE-studier hvor de fortsatte behandling med Rystiggo. I den samlede analysen av OLE (MG0004 og MG0007), deltok 188 pasienter i det primære sikkerhetsdatasettet, hvorav 97 ble fulgt i over ett år. Kortere oppfølgingstid eller frafall skyldtes sjelden bivirkninger (n=12) eller manglende effekt (n=3). Noen (n=18) avsluttet på grunn av overgang til vår egenadministrasjonsstudie.

DMP virker å misforstå frafallsraten i både MycarinG (MG0003) og OLE-studien (MG0007): Pasienter med kortere oppfølging enn den planlagte observasjonsperioden (8 uker) bør ikke anses som manglende etterlevelse eller frafall. Dynamikken gjenspeiler det symptombaserte studiedesignet, der pasienter som ikke hadde behov for en ny behandlingssyklus grunnet vedvarende klinisk effekt ble kategorisert som «non-continuing» for den aktuelle syklusen i hht. studieprotokoll. Tilsvarende ble pasienter som trengte tidligere rebehandling registrert som «drop-out» for kun den aktuelle syklusen, men de kvalifiserte fortsatt til å gå inn i senere sykluser.

Den individualiserte og symptomstyrte behandlingen reduseres til «usikkerhet rundt behandlingsintervall»: Dynamikken i pasientflyten i OLE (MG0007)-studien informerer nettopp om antallet behandlingssykluser man kan forvente i klinisk praksis ved symptomstyrt behandling.

III. Behandling med immunglobulin (Ig) utelates, tross tydelig plass i norsk klinisk praksis

DMP påpeker korrekt at intraveøs immunglobulin (IVIg) ikke var inkludert som komparator i Rystiggo-studiene, og at det dermed ikke foreligger direkte sammenlignende data. Likevel er IVIg en sentral del av norsk og internasjonal klinisk praksis ved gMG, noe som gjør behandlingen relevant ved vurdering av nye terapier. IVIg brukes ved akutte forverringer og som broterapi, og for en begrenset pasientgruppe som vedlikeholdsbehandling.

Basert på ekspertinnspill til UCB er en subgruppe relevant for behandling med Rystiggo refraktære pasienter med ukontrollert sykdom som vurderes for eller allerede får vedlikeholdsbehandling med IVIg eller PLEX. Samt pasienter som ikke tolererer IVIg. Et av inklusjonskriteriene til den kliniske studien innebar nettopp at pasienter kvalifiserte hvis de var vurdert for ytterligere terapi slik som IVIg eller PLEX. DMP anerkjenner at Rystiggo er mest aktuell for de «som er refraktære til standardbehandling. Det vil si hos pasienter som er muskelsvake til tross for behandling». Uenigheten gjelder om IVIg er standardbehandling og om Rystiggo kan erstatte eller redusere IVIg-bruk.

UCB har mottatt data om bruk av vedlikeholdsimmunoglobulin samlet inn (høsten 2025) av professor emeritus NilsErik Gilhus gjennom en undersøkelse sendt til alle nevrologiske avdelinger i Norge. Svar ble mottatt fra avdelinger som dekker 75 % av den norske befolkningen, og gjennom faktisk opptelling av Ig-pasienter og dosering i journalene. Fra dette vet vi at 20 pasienter i Norge fått IVIg og 13 pasienter fått SCIG i tre eller flere behandlingssykluser siste år.

DMP underkjenner verdien av denne undersøkelsen, som er basert på faktisk opptelling av IVIg-bruk hos nevrologiske avdelinger som dekker 75 % av den norske befolkningen, til fordel for innspill fra to klinikere/sykehus. Viser og til metodevurdering ID2022_036 hvor argumentasjon rundt relevans av IVIg også fremlegges.

IV. EQ-5D-5L og MG-ADL korrelasjon bekrefter ikke egnethet til å fange behandlingsgevinst

En grunnleggende misforståelse som har konsekvenser for DMPs konklusjoner: DMP viser til høy korrelasjon mellom gjennomsnittlige endringer i MG-ADL og EQ-5D-score over tid i ADAPT-studien (efgartigimod) som støtte for at EQ5D-instrumentet er egnet til å vurdere størrelsen på forventet helsegevinst fra MG-behandling. Dette er ikke korrekt. Tilsvarende relative endringer over tid mellom to instrumenter er ikke bevis for at størrelsen på behandlingsgevinsten er riktig fanget opp. Det støtter ikke gyldigheten av den absolutte størrelsen på disse verdiene på 0–1 QALY-skalaen, eller om disse faktisk representerer den kliniske betydningen av behandlingen nøyaktig.

EQ-5D kan undervurdere den reelle helsebyrden ved MG, som er utgangspunktet for å estimere sykdommens alvorlighetsgrad og betalingsvillighet: MG kjennetegnes av uttalt utmattbarhet, betydelig variasjon i symptomstyrke over tid og episoder med forverring. EQ-5D måler helsetilstand på et gitt tidspunkt. Den samlede effekten av symptomvariasjon, som gjør pasientens helse uforutsigbar, vil dermed ikke fanges opp av et slikt instrument. Dette indikerer en sentral svakhet ved verktøyet: et begrenset tidsperspektiv ignorerer symptomvariasjon som et problem.

Det finnes metodologisk begrunnede årsaker til å tro at størrelsen på både baseline og behandlingsgevinst målt med EQ-5D undervurderer den reelle verdien MG-behandling gir. Denne undervurderingen påvirker ikke bare ICER, men også «absolutt shortfall»-målet som brukes til å vurdere sykdommens alvorlighetsgrad og betalingsvillighet.

V. Status i andre land

Mange europeiske land har gitt positive refusjonsbeslutninger for Rystiggo. Dette inkluderer ikke bare store EUMarkeder som Tyskland, Frankrike, Spania og Italia, men også Nederland, Belgia og land med betydelig lavere kjøpekraft enn Norge, som Bulgaria og Hellas. Disse avgjørelsene viser at andre helsevesen anerkjenner verdien innovative behandlinger for gMG tilfører pasientene.

Nye målrettede behandlinger for MG har imidlertid konsekvent møtt utfordringer i systemer som primært benytter EQ5D-baserte kost-nytteanalyser. Dette indikerer at i tilfeller der det er gode grunner til å stille spørsmål ved verktøyets følsomhet er en mer nyansert tilnærming riktig, slik også DMP og NICE sine retningslinjer for HTA påpeker. For eksempel i Canada er standard kost-nytteanalyser av nye MG-behandlinger supplert med strukturert kliniker- og pasientinvolvering, betinget innføring eller bruk av data over tid, noe som har gjort det mulig å finne løsninger for tilgang. Vi oppfordrer DMP til å la seg inspirere.