

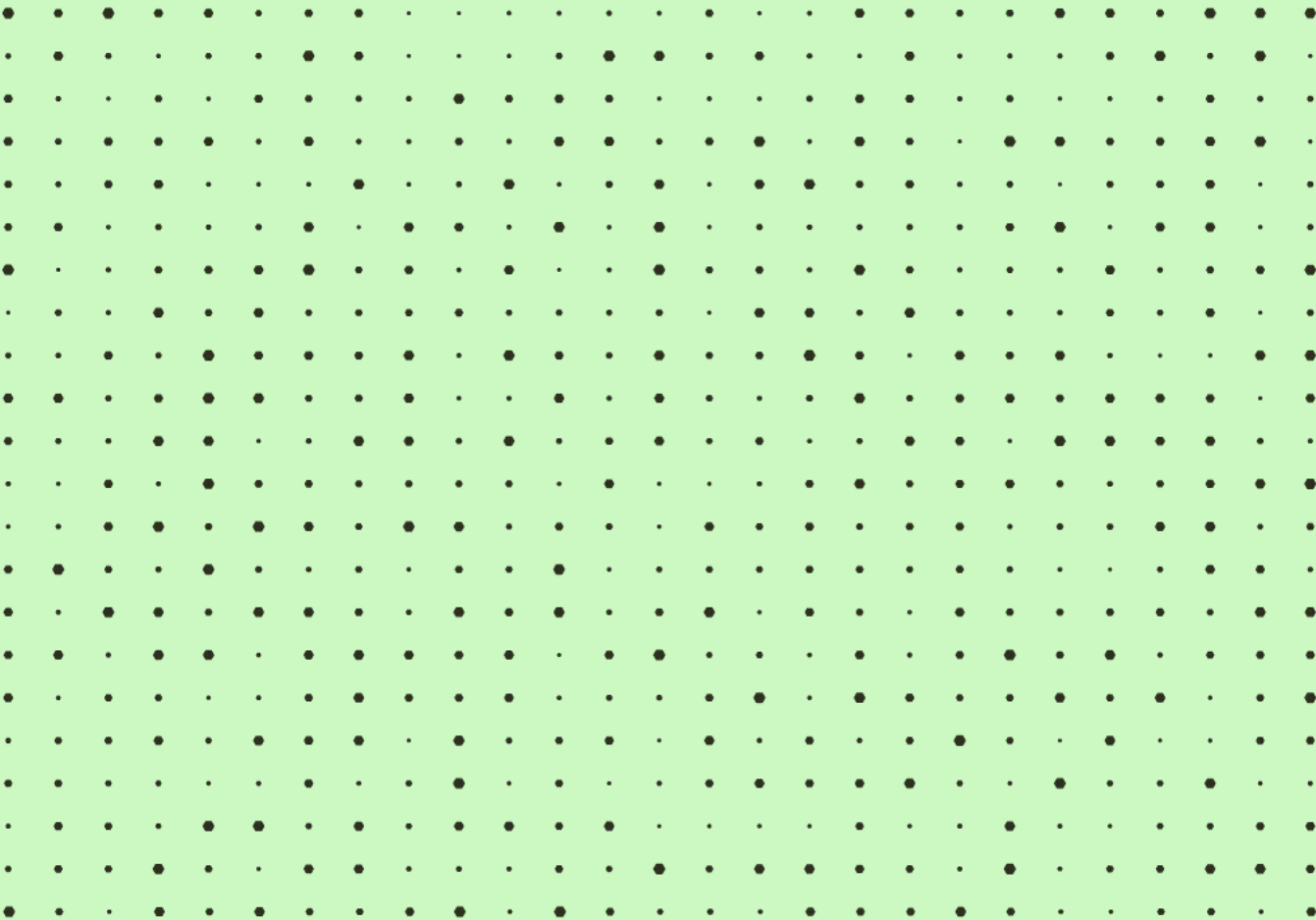
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Givinostat (Duvyzat)

Til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider.

ID2024_022

02.09.2026



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) og 21 (2024-2025), og vedtatt av Stortinget. 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 legemiddeldkostnad 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 fagekspert. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fagekspert 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 fagekspert 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 hjemmesider (www.dmp.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Duvyzat (givinostat). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av givinostat ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at givinostat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Italfarmaco. De regionale helseforetakene har oppnevnt 1 medisinsk fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Fageksperten har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av givinostat i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen [1]	
Bestilling	ID2024_022 : En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for givinostat (Duvyzat) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Italfarmaco
Preparat	Duvyzat
Virkestoff	Givinostat
ATC-kode	M09AX14
Aktuell indikasjon	Givinostat er indisert for behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	N/A
Virkningsmekanisme	Givinostat er en klasse I og II histondeacetylase (HDAC)-hemmer som modulerer den ukontrollerte HDAC-aktiviteten i dystrofiske muskler. Hemming reduserer skade på muskelfibre, kronisk muskelinflammasjon, fibrose og fettavleiring, og fremmer mitokondriell biogenese.
Dosering	Mikstur 8,86 mg/ml. Den anbefalte dosen med givinostat er basert på kroppsvekt og skal administreres oralt to ganger daglig, se preparatomtalen for nærmere informasjon. Langvarig behandling.

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	DMP har vurdert den innsendte dokumentasjonen, men vurderer at det ikke er tilstrekkelig datagrunnlag for en kostnad-nytte-analyse og har utført en metodevurdering uten kostnad-nytte-analyse.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et av legemidlene som inngår i kostnadssammenstillingen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil komme frem av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Som en del av den betingede MTen har EMA satt følgende betingelser for givinostat [1]:

- For å bekrefte langtidseffekten og -sikkerheten til givinostat i behandling av DMD hos ambulerende pasienter i alderen 6 år og eldre, og med samtidig kortisonbehandling, skal Italfarmaco gjennomføre og sende inn de endelige resultatene av:
 - En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med ambulerende pasienter med DMD. Frist juli 2033
 - En ikke-intervensjonell studie basert på data fra studiesteder og/eller pasientregistre. Frist desember 2037

Sykdom

Duchenne muskeldystrofi (DMD)
Om sykdommen Duchenne muskeldystrofi skyldes en recessiv mutasjon i dystrofingenet (DMD-genet) som sitter på X-kromosomet. Derfor rammes nesten bare gutter. Den motoriske utviklingen ved DMD flater vanligvis ut ved fire- til seksårs alder. Nedsatt muskelkraft fører til redusert gangfunksjon. Etter hvert rammes musklene i armer og overkropp. Manglende gangfunksjon og tap av muskelstyrke i overkroppen gir økt risiko for å utvikle skoliose. Hjertermuskelen svekkes over tid og kan føre til hjertesvikt. Lungefunksjonen reduseres, spesielt etter tap av gangfunksjon, og gir økt risiko for alvorlige infeksjoner. Omtrent en tredjedel har kognitive vansker, særlig med språk og læring.
Pasientgrunnlag i Norge Godt over 100 norske gutter og menn antas å ha DMD, med seks nye tilfeller hvert år. Det estimeres at om lag 25 pasienter er aktuelle for behandling med givinostat det første året etter innføring, og at 3-4 nye pasienter årlig vil starte behandling deretter.
Behandling i norsk klinisk praksis Det finnes foreløpig ingen helbredende kur for DMD. Et omfattende tverrfaglig behandlings- og støtteapparat er nødvendig. Daglig administrasjon av glukokortikoidet deflazakort, med oppstart i 4-6 års alder, er anbefalt i norsk klinisk praksis. Glukokortikoider kan forlenge gående fase og bremse sykdomsutviklingen. Det ser også ut til at behandlingen reduserer utviklingen av skoliose betydelig, og det er holdepunkter for at sykdommens negative påvirkning på pustefunksjon og eventuelt også på hjerterfunksjon bremses.
Plassering av givinostat i behandlingsalgoritmen Givinostat vil være en tilleggsbehandling til glukokortikoider

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

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av DMD for pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

DMD er en alvorlig og fremadskridende muskelsykdom. Historisk har DMD blitt diagnostisert klinisk ved tap av gangfunksjon før 13 års alder. Med dagens behandling med glukokortikoider utsettes tap av gangfunksjon med 2-4 år. Det er relativt stor variasjon i alder ved tap av gangfunksjon.

Forventet levealder ved DMD har bedret seg mye de siste årene. Mange pasienter blir nå opp mot 30-35 år. Median forventet levealder var 26 år for franske pasienter født før 1970, mens den er 41 år for pasienter født etter 1970. Den økte levealderen skyldes i hovedsak bedre behandling ved hjerte-lungesvikt [2].

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av givinostat for behandling av DMD ble evaluert i EPIDYS studien, en fase 3, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, multisenter studie, med en 18 måneder lang behandlingsperiode. Pasientene (N=120) ble randomisert i forholdet 2:1 til å motta givinostat + glukokortikoider eller placebo + glukokortikoider.

Effekt:

Studiepopulasjonen i EPIDYS besto av gutter ≥ 6 år med en genetisk bekreftet DMD diagnose, som sto på behandling med glukokortikoider og hadde gangfunksjon/var ambulerende ved inklusjon. Pasientene i målpopulasjonen hadde en VL MFF¹ $>5\%$ og $\leq 30\%$. Dette er en prognostisk faktor for «tilstrekkelig» progresjon på placebo, men samtidig uten risiko for plutselig tap av gangfunksjon i løpet av 18 måneder. Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring på 4SC (fire trinns standardisert trappetest) mellom baseline og måned 18. Ved baseline brukte pasientene i målpopulasjonen (gruppe A) tiden 3,39 sekunder i givinostatarmen og 3,48 sekunder i placeboarmen på 4SC. Etter 18 måneders behandling var gjennomsnittstiden henholdsvis 4,64 sekunder og 6,51 sekunder på 4SC testen, en forskjell på 1,78 sekunder. Ingen av de sekundære endepunktene oppnådde statistisk signifikans, men alle punktestimatene pekte i favør av givinostat.

I oppfølgingsstudien (OLE) ble samtlige pasienter behandlet med givinostat. Det var ikke forskjell i alder for tap av motoriske funksjoner slik som gangfunksjon, evne til å gå i trapp eller reise seg fra gulvet mellom pasienter som startet behandlingen med givinostat «tidlig» (behandlingsstart i EPIDYS eller fase II studie), og pasienter som startet behandlingen «forsinket» (behandlingsstart i OLE). Dette er grupper som hadde lignende baseline karakteristika, og hvor eneste forskjell var 18+ måneder lengre eksponering for givinostat. Det foreligger ikke direkte sammenlignende data som kan informere om langtidseffekten av givinostat vs. placebo.

Sikkerhet:

De hyppigste hendelsene var diaré (38,1 % i givinostat armen vs. 18 % i placeboarmen), abdominalsmerte (33,9 % vs. 23 %), trombocytopeni (32,2 % vs. ingen hendelser), oppkast (28,8 % vs. 13 %) og hypertriglyseridemi (22,9 % vs. 7 %).

¹ VL MFF = muskel/fettfraksjon i vastus lateralis (den store lårmuskelen)

DMPs vurdering av ressursbruk:

Behandlingen med givinostat er langvarig. Årskostnaden for behandling avhenger av pasientens vekt og toleranse for behandlingen.

Tabell 1. Årlige behandlingskostnader for givinostat (Duvyzat), per pasient, ved ulike vektclasser og med/uten eventuell dosejustering for bivirkninger (maks AUP eks. mva.)

Kroppsvekt	Årskostnad ved anbefalt dose	Årskostnad ved første dosejustering	Årskostnad ved andre dosejustering
15 kg til < 20 kg	2,5 millioner NOK	2,0 millioner NOK	1,5 millioner NOK
20 kg til < 40 kg	3,6 millioner NOK	2,5 millioner NOK	2,0 millioner NOK
40 kg til < 60 kg	5,1 millioner NOK	3,6 millioner NOK	3,0 millioner NOK
60 kg eller mer	6,1 millioner NOK	4,4 millioner NOK	4,1 millioner NOK

For en pasient med vekt 20 kg er årskostnaden ved anbefalt startdose med deflazakort (0,9 mg/kg/dag) om lag 27 000 NOK (maks AUP ekskl. mva).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk givinostat ved behandling av DMD vil være om lag 106,9 millioner NOK i det første budsjettåret. Det er lagt til grunn at 25 pasienter vil behandles.

Preparatomtalen for Duvyzat anbefaler at behandlende lege basert på skjønn skal avgjøre om behandlingen skal fortsette hos pasienter som mister gangfunksjon. Basert på innspill fra medisinsk fagekspert, har DMP lagt til grunn at pasientene ikke avslutter behandlingen ved tap av gangfunksjon, men at 2 pasienter årlig avslutter behandling av andre årsaker. Budsjettvirkningen for å behandle 32 pasienter i det femte budsjettåret er estimert til om lag 133,4 millioner NOK. Budsjettberegningene er basert på maks AUP inkludert mva., og er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

I analysen som EMA vektla ved innvilgelse av betinget MT var behandlingsfordelen av givinostat og placebo for 4SC så vidt statistisk signifikant (øvre verdi i konfidensintervallet var 0,989) for målpopulasjonen i EPIDYS. Forskjell i LS² gjennomsnitt var -1,78 sekunder i favør av givinostat. Det er ikke vist statistiske signifikant effekt på de sekundære endepunktene. Det ble diskutert i EMAs utredning om effekten på det primære endepunktet var klinisk signifikant. Grunnet usikkerheten i estimatet for relativ effekt ble det ikke innvilget en full markedsføringstillatelse (MT), men en betinget MT med krav om at en ny randomisert, kontrollert studie skal utføres.

Statistisk signifikans av primært endepunkt i EPIDYS:

I målpopulasjonen hadde 8 av 81 pasienter i givinostat-gruppen og 5 av 39 pasienter i placebo-gruppen manglende verdier for tid til 4SC ved 18 måneder. Årsakene ble klassifisert som «type 1» eller «type 2» mangler. Eksempler på «type 1» manglende data er trukket samtykke, COVID-19, brudd/skade eller ikke

² LS = Minste kvadraters metode

samarbeidsvillig pasient. Eksempel på «type 2 mangel» er manglende gangfunksjon eller uegnet for å gjennomføre test av andre fysiske årsaker.

EPIDYS resultatene er følsomme for håndteringen av manglende verdier. Den primære analysen (utført av EMA) forutsetter «missing at random», noe som resulterer i en overestimering av effekten dersom de manglende verdiene skyldes sykdomsforverring. Dersom sensitivitetsanalyser med alternative antagelser legges til grunn, er ikke effekten på 4SC lengre statistisk signifikant. Grunnet usikkerheten i estimatet for relativ effekt ble det ikke innvilget en full markedsføringstillatelse (MT), men en betinget MT med krav om at en ny randomisert, kontrollert studie skal utføres.

EPIDYS var ikke designet for å vise om pasienter inkludert i en «off-target» populasjon (høyere eller lavere VL MFF enn målpopulasjonen) hadde statistisk signifikant behandlingseffekt. Pasienter behandlet med givinostat i «off-target» populasjonen hadde imidlertid en numerisk bedre effekt på det primære og de sekundære endepunktene sammenlignet med placebo pasientene. Markedsført indikasjon omfatter pasienter uavhengig av hvilken VL MFF de har ved behandlingsstart.

Oppfølgingsstudien OLE og indirekte sammenligninger:

MT-innehaver, Italfarmaco, har levert inn flere indirekte sammenligninger hvor langtidseffekten av behandling med givinostat sammenlignes med historiske naturlig forløp kohorter behandlet med glukokortikoider alene. DMP mener at relativ effekt av givinostat er overestimert i disse sammenligningene. DMP vurderer likevel at det kan se ut til at behandling med givinostat kan ha effekt og utsette tapet av gangfunksjon, men at dette er svært usikkert fordi:

- Det er stor risiko for skjevheter i de indirekte sammenligningene. DMD er en heterogen sykdom og grunnbehandlingen har blitt bedre de seneste årene, og dette er det ikke kontrollert for i tilstrekkelig grad i sammenligningene. Det er derfor vanskelig å avgjøre hvorvidt observerte forskjeller i effekt skyldes behandling med givinostat eller forhold ved pasientene, studiesettingen eller grunnbehandlingen.
- Medianverdier (og ikke gjennomsnittsverdier) for alder ved tap av gangfunksjon inngår i de indirekte sammenligningene. For givinostat har resultater fra senere datakutt, med lengre oppfølgingstid og mer modne data, vist lavere medianverdier enn ved tidligere datakutt. Det har enda ikke vært 50 % hendelser i datasettene, og dette betyr at medianverdiene for givinostat fremdeles kan endre seg.
- Tap av gangfunksjon defineres ulikt i givinostatstudiene, naturlig forløp kohorter og norsk klinisk praksis.
- Den kliniske betydningen av å behandle en bredere populasjon enn «målpopulasjonen» fra EPIDYS er uklar.
- OLE studien var åpen, og DMP vurderer at dersom pasienter og studiepersonell har hatt tro på at givinostat virker, så kan dette ha påvirket vurderingen av funksjonelle endepunkt i favør av givinostat.
- Det var 17,4 % av pasientene fra foreldrestudiene som ikke ble inkludert i oppfølgingsstudien for givinostat. Det er ikke kjent hva som var årsakene til at de ikke ble inkludert. DMP vurderer at det er en fare for at det er de sykeste pasientene, eller pasienter som ikke opplevde en gunstig balanse mellom effekt og bivirkninger som uteble fra OLE. Dette kan overestimere effekten i OLE.

I den samlede vurderingen av foreliggende resultater vektlegger DMP direkte sammenlignende data. DMP vurderer at behandlingseffekten som ble vist i EPIDYS er beskjedent. Videre er det ikke vist mereffekt hos pasienter behandlet 18+ måneder lengre med givinostat i OLE. DMP mener at de indirekte sammenligningene er svært usikre av flere årsaker. I fravær av en robust behandlingseffekt vs. placebo i EPIDYS og vs. forsinket start i OLE, vurderer DMP at de indirekte sammenligningene bør tolkes med forsiktighet.

Oppsummert konkluderer DMP med at man ikke kan utelukke at langtidsbehandling med givinostat utsetter tapet av gangfunksjon og andre motoriske endepunkt, men at det foreløpig kun er vist en beskjedent og lite

robust effekt på det primære endepunktet 4SC. DMP anerkjenner samtidig at dette er en pasientgruppe som har et stort medisinsk behov for behandling, og at en liten forbedring kan være av betydning i klinisk praksis.

Medisinsk fagekspert vurderer at givinostat har en klinisk betydningsfull effekt, men at det ser ut til at effekten er overestimert i sammenligninger med historiske data. Bivirkningene vurderes som håndterbare.

Medisinsk fagekspert mener det er grunn til å tro at givinostat, slik som glukokortikoider, kan ha nytte også etter at pasientene har mistet gangfunksjon, og mener man i klinisk praksis vil ønske å fortsette behandlingen hos ikke-ambulerende pasienter. Tap av gangfunksjon er derfor ikke et ønskelig stopp-kriterium. Utover dette er det likevel behov for å definere start- og stoppkriterier dersom behandlingen innføres i norsk klinisk praksis. Disse bør utformes i dialog med fagmiljøet.

Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand:

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand, dersom den forventede nytten er stor. Det er tre veiledende kriterier og alle skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP har vurdert hvorvidt givinostat oppfyller kriteriene.

1: DMP antar at under 50 pasienter vil behandles med givinostat årlig de fem første årene etter innføring. Ved langvarig behandling kan det hende at flere enn 50 pasienter etter hvert vil behandles årlig. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe trolig er oppfylt.

2: Alvorlighet er ikke kvantifisert i denne metodevurderingen, men tilgjengelig informasjon om prognose ved dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på mer enn 30 QALY (gode leveår). DMP vurderer at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt.

3: Stor nytte i denne sammenhengen er definert som en forventet gevinst på over 2 QALY. DMP vurderer at dersom effekten av givinostat hadde vært over 2 QALY, ville man trolig ha sett en indikasjon på utsettelse av tap av motorisk funksjon hos pasienter som startet givinostatbehandling tidlig versus de som startet senere. Pasientene som hadde stått på givinostat i 1,5 år lengre enn de andre pasientene, burde vært eldre ved tap av motorisk funksjon dersom effekten var stor. Dette er ikke vist i tilgjengelig dokumentasjon.

DMP vurderer basert på foreliggende dokumentasjon at nytten av givinostat er begrenset, og sannsynligvis under 2 QALY. DMP vurderer at kriterium 3 om stor forventet nytte trolig ikke er oppfylt.

DMP vurderer at evidensgrunnlaget i denne saken kan styrkes når det tilkommer nye placebokontrollerte data.

Innholdsfortegnelse

Forord	2
Sammendrag	4
Metode	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	6
Innholdsfortegnelse	10
Liste over tabeller	12
Liste over figurer	13
Logg.....	14
Forkortelser.....	16
1. Bakgrunn	18
1.1 Oversikt over oppdraget.....	18
1.1.1 Intervensjon.....	18
1.1.2 Oppdragsramme	19
1.1.3 Endring av oppdragsrammen	19
1.2 Duchennes muskeldystrofi	19
1.3 Behandling av Duchennes muskeldystrofi i norsk klinisk praksis	20
1.4 Forventet plassering av givinostat i behandlingsalgoritmen.....	20
2. Klinisk evidensgrunnlag	21
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	21
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier som undersøker effekt og sikkerhet av givinostat ved DMD ..	21
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	27
3. PICO	33
3.1 Pasientpopulasjon	33
3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon.....	33
3.1.2 Norsk klinisk praksis.....	36
3.1.3 DMPs vurdering.....	36
3.2 Intervensjon	37
3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	37
3.2.2 Norsk klinisk praksis.....	38
3.2.3 DMPs vurdering.....	39
3.3 Komparator	39
3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.....	39
3.3.2 Norsk klinisk praksis.....	39
3.3.3 DMPs vurdering.....	39
3.4 Kliniske utfallsmål.....	40

3.4.1 Relativ effekt	40
3.4.2 Uønskede medisinske hendelser	56
3.4.3 Livskvalitet	57
4. Legemiddelkostnader	58
5. Budsjettberegninger	59
Referanser	63
Appendiks 1: NSAA	64
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	65
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent	66

Liste over tabeller

Tabell 1. Årlige behandlingskostnader for givinostat (Duvyzat), per pasient, ved ulike vektclasser og med/uten eventuell dosejustering for bivirkninger (maks AUP eks. mva.)	7
Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder	18
Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	19
Tabell 4. Beskrivelse av studiene fra innsendt dokumentasjon	22
Tabell 5. Baselinekarakteristika for EPIDYS, OLE og Pietruzs (UK RWE) sammenstilt. Kilde Italfarmaco	28
Tabell 6. Tilgjengelige utfallsmål for studiene inkludert i den indirekte sammenligningen. Utformet av Italfarmaco	30
Tabell 7. Baselinekarakteristika for matchet populasjon OLE/studie 51 og fra naturlig forløp kohorten fra CINRG/ImagingDMD. alle GC og undergruppen kun deflazakort Kilde McDonald 2025	31
Tabell 8. Baseline karakteristika EPIDYS [14], [11]	33
Tabell 9. Pasientfordeling utfra VL MFF ved baseline i opprinnelig studie	35
Tabell 10. Utvalgte pasientkarakteristika OLE (Italfarmaco)	35
Tabell 11. Dosering oppsummert i EPIDYS [11]	37
Tabell 12. Startdosering givinostat i EPIDYS [14] og anbefaling i preparatomtalen [1]	37
Tabell 13. Fordeling av pasienter per vektkategori i EPIDYS. N (%). (Kilde: Italfarmaco)	38
Tabell 14. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: preparatomtale og EPIDYS)	38
Tabell 15. Karakteristikker ved komparator	39
Tabell 16. Tid (sekunder) til 4SC, endring fra baseline til 18 måneder (gruppe A, målpopulasjonen) [1]	41
Tabell 17. Alder ved LoA i OLE, 2023 datakutt. Kilde Italfarmaco	46
Tabell 18. Alder ved L4SC i OLE, 2023 datakutt. Kilde Italfarmaco	49
Tabell 19. Alder ved LRFF i OLE, 2023 datakutt. Kilde Italfarmaco	50
Tabell 20. Legemiddelkostnader for (Duvyzat) givinostat og deflazakort (Deflazacort XGX Pharma). Priser med maksimal AUP uten mva.	58
Tabell 21. Anbefalt dosering for givinostat (Duvyzat) som beskrevet i preparatomtalen [1]	58
Tabell 22. Årlige behandlingskostnader for givinostat (Duvyzat), per pasient, ved ulike vektclasser og med/uten eventuell dosejustering (maks AUP eks. mva.)	58
Tabell 23. DMPs estimer for vekt med økende alder for norske DMD pasienter	59
Tabell 24. DMPs estimat av gjennomsnittlig årlig dose givinostat (Duvyzat) (ml) i EPIDYS (mikstur 8,86 mg/ml) for år 1 etter innføring	60
Tabell 25. DMPs estimerte samlede årskostnader for givinostat (Duvyzat) år 1 etter innføring (maks AUP inkl. mva.)	60
Tabell 26. DMPs estimat av gjennomsnittlig årlig dose givinostat (Duvyzat) (ml) i EPIDYS (mikstur 8,86 mg/ml) for år 2-5 etter innføring	61
Tabell 27. Fordeling vektklasse og dose givinostat (Duvyzat) år 2-5 etter innføring	61
Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av givinostat (Duvyzat) til behandling av DMD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	62

Liste over figurer

Figur 1. Studiedesign OLE (studie 51), datakutt desember 2021 [12]	34
Figur 2. Endring fra baseline (sekunder) over 72 uker for 4SC, målpopulasjonen i EPIDYS [14].....	42
Figur 3. Forestplot for 4SC, målpopulasjon (gruppe A) i EPIDYS ved 18 måneder [14]	42
Figur 4. Forestplot for primære og sekundære endepunkter for effekt for målpopulasjon (gruppe A) i EPIDYS ved 18 måneder	43
Figur 5. Forestplot for det primære endepunktet og utvalgte sekundære endepunkter for effekt for off-target populasjon (gruppe B) i EPIDYS ved 18 måneder (Italfarmaco).....	43
Figur 6. Forestplot for det primære endepunktet og utvalgte sekundære endepunkter for effekt for ITT populasjonen (gruppe A og B) i EPIDYS ved 18 måneder (Italfarmaco)	43
Figur 7. Kaplan-Meier data for alder LoA i OLE, datakutt 2023. Kilde Italfarmaco	47
Figur 8. Swimmer plot for alder ved LoA, pasienter som startet i målpopulasjonen (gruppe A) i OLE studien, datakutt 2023 (Italfarmaco).....	48
Figur 9. Kaplan-Meier data for alder L4SC i OLE. Kilde Italfarmaco	50
Figur 10. Kaplan-Meier data for alder LRFF i OLE. Kilde Italfarmaco	51
Figur 11. Endring sekunder fra baseline i 4SC (venstre) og meter fra baseline i 6MWT (høyre), ambulerende pasienter i OLE [12]	51
Figur 12. Endring NSAA totalscore (venstre), og endring sekunder TRFF (høyre) ambulerende pasienter i OLE [12].....	52

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	06-06-2025
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27-05-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30-01-2026
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	04-06-2026
Saken tildelt saksutreder(e)	30-01-2026
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	04-06-2026
Rapport ferdigstilt	02-09-2026
Total tid hos DMP ³	213 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	121 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ⁴	94 dager
Herunder ⁵ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	124 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁵ 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
Ingrid Voktor Svinvik	Helse Nord
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
Reidun Husteli	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Kirsti Hjelme	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Definisjon
4SC	Four Stair Climb Test
6MWT	6 Minute Walk Test
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk klassifikasjonssystem
AUP	Apotekenes utsalgspris
BMD	Becker muskeldystrofi
CK	Kreatinin Kinase
DMD	Duchenne muskeldystrofi
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EMA	European Medicines Agency
FVC	Forced vital capacity
FEV1	Forsert ekspiratorisk volum i første sekund
GC	Glukokortikoid
G-G	Givinostat-Givinostat
HDAC	Histondeacetylase
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
KMI	Kroppsmasseindeks
KM	Kaplan-Meier
L4SC	Loss of ability to perform 4SC
LoA	Loss of Ambulation
LRFF	Loss of rise from floor
MT	Markedsføringstillatelse
NF-kB	Nuclear factor-kappa B
NIV	Non-Invasive Ventilation
NSAA	North Star Ambulatory Assessment
NYHA	New York Heart Association
OLE	Oppfølgingsstudien/ Open Label Extension
OUS	Oslo universitetssykehus
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory

PEF	Peak Expiratory Flow
P-G	Placebo-Givinostat
RCT	Randomised controlled trials
RHF	Regionale helseforetak
RFF	Rose from floor
TTCLIMB	Time to climb 4 steps
TTRF	Timed to rise from floor
TTRW	Time to Run/Walk 10 meters
TTSTAND	Time to Stand Test
SOC	Standard of care
VL MFF	Vastus lateralis muskel/fettfraksjon
QALY	Kvalitetsjusterte leveår

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at givinostat har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det 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 Italfarmaco.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 2. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Givinostat (Duvyzat)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Givinostat er indisert for behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos ambulerende pasienter i alderen 6 år og eldre, og med samtidig kortisonbehandling. Det er innvilget betinget markedsføringstillatelse*
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	N/A
Virkningsmekanisme	Klasse I og II histondeacetylase (HDAC)-hemmer som modulerer den ukontrollerte HDAC-aktiviteten i dystrofiske muskler. Hemming reduserer skade på muskelfibre, kronisk muskelinflammasjon, fibrose og fettavleiring, og fremmer mitokondriell biogenese.
Dosering ved relevant indikasjon	Mikstur 8,86 mg/ml. Den anbefalte dosen med givinostat er basert på kroppsvekt og skal administreres oralt to ganger daglig, 22,2 mg – 53,2 mg x 2, se preparatomtalen for nærmere informasjon. Langvarig behandling. I henhold til godkjent indikasjon kan behandlingen gis så lenge pasienten samtidig mottar kortisonbehandling. Behandlende lege skal gjøre en nytte-/risikovurdering angående fortsatt behandling hos pasienter som mister gangfunksjonen.

*Som en del av den betingede MTen har EMA satt følgende betingelser for givinostat [1]:

- For å bekrefte langtidseffekten og -sikkerheten til givinostat i behandling av DMD hos ambulerende pasienter i alderen 6 år og eldre, og med samtidig kortisonbehandling, skal Italfarmaco gjennomføre og sende inn de endelige resultatene av:
 - En randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med ambulerende pasienter med DMD. Frist juli 2033
 - En ikke-intervensjonell studie basert på data fra studiesteder og/eller pasientregistre. Frist desember 2037

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 06.06.2025. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 3. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_022: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for givinostat (Duvyzat) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 6 år og eldre med bevart gangfunksjon, og som samtidig behandles med kortikosteroider. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY analyse	
PICO		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Ambulerende pasienter med DMD i alderen 6 år og eldre, som står på samtidig behandling med glukokortikoider	3.1
Intervensjon	Givinostat + glukokortikoider	3.2
Komparator	Placebo + glukokortikoider	3.3
Utfallsmål	Endring på 4SC, alder ved tap av gangfunksjon, sikkerhet og ressursbruk	3.4

Effekt og sikkerhetsresultater som inngår i analysen baserer seg på den pivotale EPIDYS studien og oppfølgingsstudien OLE. EPIDYS var en 18-måneders randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie. For langtidseffekt (utover 18 måneder) er data fra OLE studien, hvor alle pasienter mottok givinostat, sammenlignet med historiske data for naturlig forløp ved indirekte sammenligning.

1.1.3 Endring av oppdragsrammen

DMP mottok dokumentasjonspakke fra Italfarmaco første gang 2. mai 2025. DMP vurderte at innsendt dokumentasjon ikke oppfylte kravene i DMPs retningslinjer for metodevurdering, og at utredningen derfor ikke kunne starte. Italfarmaco fikk tilbakemelding om vurderingen, sammen med en utfyllende begrunnelse. DMP avholdt i tillegg et veiledningsmøte i juni 2025.

Den 30. januar 2026 leverte Italfarmaco en ny dokumentasjonspakke. DMP vurderte imidlertid at det heller ikke i denne innsendelsen ble presentert data som kunne brukes til å kvantifisere et troverdig estimat for relativ effekt av givinostat sammenlignet med dagens standardbehandling. DMP konkluderte med at det ikke er tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en kostnad-nytte-analyse.

Den 13. februar 2026 ble Italfarmaco informert om at den innsendte dokumentasjonen vil bli beskrevet og vurdert, men at DMP utfører metodevurderingen uten en kostnad-nytte-analyse.

1.2 Duchennes muskeldystrofi

Duchennes muskeldystrofi skyldes en recessiv mutasjon i dystrofinogenet (DMD-genet) som sitter på X-kromosomet. Derfor rammes nesten bare gutter. Dystrofin er et muskelprotein som er nødvendig for normal

muskelfunksjon. Pasienter med DMD mangler dette proteinet, og kroppen klarer ikke å danne nye muskelceller eller erstatte skadet muskelvev. Dette fører til at musklene i kroppen blir svakere over tid [3-5].

Den motoriske utviklingen flater vanligvis ut ved fire- til seksårs alder. Nedsatt muskelkraft fører til redusert gangfunksjon. Etter hvert rammes musklene i armer og overkropp. Manglende gangfunksjon og tap av muskelstyrke i overkroppen gir økt risiko for å utvikle skoliose. Hjertermuskelen svekkes over tid, noe som kan føre til hjertesvikt. Lungefunksjonen reduseres, spesielt etter tap av gangfunksjon, og gir økt risiko for alvorlige infeksjoner. Vektøkning er vanlig på grunn av mindre fysisk aktivitet og behandling med glukokortikoider. Senere i forløpet kan underernæring oppstå. Omtrent en tredjedel av pasientene har kognitive vansker, særlig med språk og læring [3, 5, 6].

Pasienter med mindre alvorlige mutasjoner i DMD-genet har den mindre alvorlige sykdomsvarianten Becker muskeldystrofi (BMD). BMD har typisk en senere debut og et mildere forløp enn DMD [5]. Pasienter med en intermediær fenotype kan klassifiseres enten som mild DMD eller alvorlig BMD [7]. Pasienter med < 5 % av normal mengde dystrofin er assosiert med DMD, ≤ 5 % til < 20 % indikerer intermediær fenotype og ≥ 20 % indikerer BMD [7].

Godt over 100 norske gutter og menn antas å ha DMD, med seks nye tilfeller hvert år [5, 8].

1.3 Behandling av Duchennes muskeldystrofi i norsk klinisk praksis

Det finnes foreløpig ingen helbredende kur for DMD. Et omfattende tverrfaglig behandlings- og støtteapparat er nødvendig [5].

I forbindelse med en tidligere metodevurdering (2025) av et legemiddel til behandling av DMD fortalte medisinske fageksperter [9] at historisk sett har DMD blitt diagnostisert klinisk ved tap av gangfunksjon før 13 års alder. Med dagens behandling med glukokortikoider forskyves tap av gangfunksjon med 2-4 år, og mange pasienter med DMD mister nå gangfunksjonen senere enn ved 13 års alder. Det er relativt stor variasjon i hvor gamle pasientene er når de mister gangfunksjonen. Diagnosen stilles generelt tidligere enn før (litt før fire års alder).

Daglig administrasjon av deflazakort, med oppstart i 4-6 års alder, er anbefalt i norsk klinisk praksis. Glukokortikoider kan forlenge gående fase og dermed bremse sykdomsutviklingen. Det ser også ut til at behandlingen reduserer utviklingen av skoliose betydelig, og det er holdepunkter for at sykdommens negative påvirkning på pustefunksjon, og eventuelt også på hjerterfunksjon, bremses [3] [9].

Vamorolon (et annet kortikosteroid) til behandling av DMD er også metodevurdert [9], men foreløpig ikke innført i norsk klinisk praksis.

Forventet levealder ved DMD har bedret seg mye de siste årene. Mange norske pasienter blir nå opp mot 30-35 år. Median forventet levealder var 26 år for franske pasienter født før 1970, mens den er 41 år for pasienter født etter 1970. Den økte levealderen skyldes i hovedsak bedre behandling ved hjerte-lungesvikt [9, 10].

Medisinsk fagekspert forteller at det per i dag er forskjeller i ulike deler av landet når det gjelder behandling og oppfølging av DMD pasienter, og at det er ønskelig at det etableres en nasjonal faggruppe som kan diskutere behandling av DMD pasienter. DMP har også tidligere omtalt dette ønsket, se metodevurderingen av vamorolon for ytterligere beskrivelse [9].

1.4 Forventet plassering av givinostat i behandlingsalgoritmen

Givinostat vil gis i tillegg til systemiske kortikosteroider. I norsk klinisk praksis behandles så godt som alle pasienter med et daglig regime med deflazakort.

DMPs konklusjon om komparator

Behandling med systemiske kortikosteroider (daglig deflazakort) er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Italfarmaco har sendt inn data fra den placebokontrollerte pivotalstudien EPIDYS, som varte i 18 måneder, og den enarmede oppfølgingsstudien 51/OLE. For å kunne gjennomføre en helseøkonomisk analyse er det nødvendig å estimere relativ effekt i et livstidsperspektiv. Italfarmaco har derfor utført systematiske litteratursøk (SLR) for å identifisere publikasjoner som beskriver det naturlige sykdomsforløpet ved DMD.

DMP vurderer at søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier ikke er tilstrekkelig dokumentert.

Italfarmaco sendte opprinnelig inn dokumentasjon til en metodevurdering med helseøkonomisk analyse i mai 2025. Gjennom SLR identifiserte de 37 publikasjoner som beskriver naturlig forløp ved DMD, hvorav to studier ble valgt av Italfarmaco (UK Pietrusz og CINRG/Imaging DMD). DMP ga Italfarmaco tilbakemelding om at det manglet begrunnelse for valget av disse to studiene, og at studiene hadde for lav kvalitet til at de kunne brukes i indirekte sammenligninger for å etablere relativ effekt. DMP henviste til retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering, og avholdt et veiledningsmøte med Italfarmaco i juni 2025.

Den 30. januar 2026 sendte Italfarmaco inn ny dokumentasjon, der de beskrev noen endringer siden forrige innsendelse, men der de samme to studiene fortsatt er lagt til grunn for naturlig sykdomsforløp. DMP vurderte at de valgte studiene fremdeles ikke er egnet til å etablere relativ effekt.

Ettersom det hadde gått flere måneder mellom første og siste innsendelse, og Italfarmaco hadde fått både veiledning og tilbakemeldinger, besluttet DMP å gå videre med saken uten å be Italfarmaco om å gjennomføre en ny seleksjonsprosess for å identifisere mer relevante studier.

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

DMP legger ikke vekt på innsendt litteratursøk eller valgte kilder for naturlig forløp i metodevurderingen.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier som undersøker effekt og sikkerhet av givinostat ved DMD

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er EPIDYS (også kalt studie 48). EPIDYS var en 18-måneders, 2:1 randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie med 179 ambulerende DMD-pasienter i alderen 6 år og eldre. Givinostat eller placebo ble administrert i tillegg til en stabil dose med kortikosteroider gjennom hele studien [1]. Pasienter ble rekruttert til to grupper basert på den prognostiske faktoren VL MFF (vastus lateralis muskel/fettfraksjon), en målpopulasjon og en «off-target» populasjon.

Etter EPIDYS kunne pasientene inkluderes i oppfølgingsstudien OLE (også kalt studie 51). OLE inkluderte også pasienter fra studie 43 (ambulerende i alderen 7 til <11 år), samt pasienter som møtte inklusjonskriteriene, men ikke ble inkludert i EPIDYS.

I Italfarmacos innsendte grunnanalyse er RWE data fra UK Pietrusz lagt til grunn for naturlig forløp ved DMD, og som scenarioanalyse ble en publisert sammenligning med amerikanske data fra CINRG/Imaging DMD. Disse presenteres under.

Tabell 4. Beskrivelse av studiene fra innsendt dokumentasjon

EPIDYS [1, 11]	
Studie ID	NCT02851797
Design	Fase 3, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet, multisenter studie. 18 måneder behandlingsperiode, med screening 4 uker (± 2 uker) før baseline.
Studielokasjon	Global
Populasjon	<u>Viktige inklusjonskriterier:</u> Pasienter ≥6 år med DMD bekreftet av genetisk testing og med karakteristiske tegn eller symptomer slik som proksimal muskelsvakhet, Gowers manøver, forhøyede serum CK-verdier. Pasientene måtte ved screening kunne utføre -to 4SC tester med maks ± 1 sekund avvik mellom de to testene, og en gjennomsnittlig tid ≤8 sekunder -en tid for å for å reise seg fra gulvet test med en tid på ≥3 sekunder og <10 sekunder -en manuell muskeltest av quadriceps (fremre lårmuskel) på ≥ grad 3 <u>Viktige eksklusjonskriterier:</u> Utprovende behandling siste 3-6 måneder. Kirurgi eller legemiddelbehandling utover kortikosteroider som kunne ha påvirket muskelfunksjon, slik som veksthormoner, siste 3 måneder. Tap av ≥ 30 grader plantarfleksjon fra normalområdet. Endring i kontrakturbehandling siste 3 måneder, eller forventet behov for slik behandling i løpet av studien. Nivåer av blodplater, hvite blodceller og hemoglobin < laveste nivå av normalen. Symptomatisk kardiomyopati, hjertesvikt (NYHA klasse III eller IV) eller venstre ventrikel ejeksjonsfraksjon < 50 %. Historikk med leversykdom eller -svikt. <u>Randomisering og stratifisering:</u> Pasientene måtte ha brukt systemiske kortikosteroider i minimum 6 måneder før studiestart, uten signifikante endringer i type kortikosteroid, dose eller doseringsregime. Pasientens SOC kortikosteroid regime ble fortsatt i studien, og pasientene ble randomisert 2:1 for givinostat eller placebo. Stratifisert for: 1: deflazakort daglig 2: deflazakort interim 3: andre steroider daglig 4: andre steroider interim
Intervensjon	Givinostat x 2 daglig, gitt som tillegg til SOC kortikosteroid. Pasientene fikk doseringsregime 1 eller 2 med dosejusteringer dersom bivirkninger. Givinostat ble dosert utfra kroppsvekt: Regime 1: Startdose A (20-70 mg x 2), redusert til B (13-47 mg x 2) eller C (11-37 mg x 2) ved behov. Regime 2: Startdose B, redusert til C ved behov.

	De første pasientene som ble inkludert startet på regime 1, men grunnet sikkerhetsprofil ble protokollen endret og pasientene startet fra da av på regime 2. N= 118 i totalpopulasjonen, og N= 61 i målpopulasjonen
Komparator	Placebo x 2 daglig, gitt som tillegg til SOC kortikosteroid. N= 61 i totalpopulasjonen, og N= 39 i målpopulasjonen
Primært endepunkt	Gjennomsnittlig endring i tid for 4SC etter 18 måneder i målpopulasjonen.
Viktige sekundære endepunkter	Funksjon: -Gjennomsnittlig endring i tiden det tar å reise seg fra gulvet -Gjennomsnittlig endring i avstand på 6MWT -Gjennomsnittlig endring av NSAA score -Kumulativt tap av funksjon målt på NSAA -Gjennomsnittlig endring av muskelstyrke evaluert ved kne-ekstensorer og albue-refleksorer ved hjelp av håndholdt myometri (HHM) Bildebiomarkør: Gjennomsnittlig endring i VL MFF Sikkerhet
Observasjonstid	6. juni 2017 – 22 februar 2022
Datakutt	Endelig datakutt
Studie 43	
Studie ID	NCT01761292
Design	Åpen fase I/II studier i to deler
Studielokasjon	4 sykehus i Italia
Populasjon	<u>Viktige inklusjonskriterier:</u> -Pasienter mellom 7 og < 11 år med en immunohistologisk og molekylær DMD diagnose. -To 6MWT med en minimum distanse på 250 meter, og ikke mer enn ±30 meter mellom testene. -Stabil dose glukokortikoid siste seks måneder. -Minimum seks måneder historikk med 6MWT data <u>Viktige eksklusjonskriterier:</u> -Annen legemiddelbehandling enn glukokortikoid, eller kirurgi, som kan påvirke muskelstyrke -Klinisk signifikant sykdom som kan påvirke studieresultatene
Intervensjon	Givinostat 25 mg, 37,5 mg eller 50 mg x 2 daglig i to uker, og deretter 25 mg eller 37,5 mg x 2 daglig i 12 måneder. Doseringsregimet kunne modifiseres utfra pasientens vekt ved studiens senere forlengelser N = 20
Komparator	N/A

Primært endepunkt	Endring fra baseline til del 2 i andel muskel fiber (MFA) %. Histologiske biopsier før og etter 12 måneders behandling med givinostat ble sammenlignet.
Viktige sekundære endepunkter	Endring fra baseline til 12 måneder: -Cross sectional area (CSA) -Fibrose, nekrose og fetterstatning -Antall hyperkontrakerte fibre -6MWT -NSAA -PUL Endring fra baseline til 24, 36 og 52 måneder: -PUL -Muskelfunksjon -NSAA -Sikkerhet
Observasjonstid	52 måneder
Datakutt	November 2017
OLE (Studie 51)	
Studie ID	NCT03373968
Design	Åpen, multisenter oppfølgingsstudie
Studielokasjon	Global
Populasjon	Inkludert i studie 43 eller EPIDYS og hatt «end of study» (EOS) visitt. Pasienter fra både målpopulasjonen og «off target» populasjonen i EPIDYS kunne bli inkludert. I tillegg kunne også pasienter fra EPIDYS som gjennomgikk screening og møtte inklusjonskriteriene til «off-target» gruppen, men som aldri ble randomisert fordi innrulleringen i «off-target» gruppen var ferdig (n=30/36), ble inkludert i OLE. Fra 2024 blir også pasienter fra to andre studier inkludert i OLE.
Intervensjon	Pasientene fortsatte på den givinostat dosen de sto på ved EOS fra studie 43 eller EPIDYS. Pasienter som ikke tidligere hadde mottatt givinostat startet på doseregime 2. Givinostat ble gitt som tillegg til SOC kortikosteroid. N = 194
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Sikkerhet
Viktige sekundære endepunkter	Ambulerende pasienter: Endring fra baseline til uke 48, og deretter årlig for: -Fysisk funksjon målt ved 6MWT og NSAA -Tid-funksjon tester som tid til å reise seg fra gulvet, tid for 4SC, 10MWR -Muskelstyrke som kne-ekstensjon og albuefleksjon målt ved HHM. Ikke-ambulerende pasienter: Endring fra baseline til uke 48, og deretter årlig for: - Fysisk funksjon målt ved Egen Klassifikasjon (EK) score

	-Endring i aktiviteter i dagliglivet (ADL) hos pasient og/eller pårørende målt ved Barthel indeks -Endring i øvre lemmer muskelstyrke (ULM) målt ved HHM For alle pasienter: Endring fra baseline til uke 48, og deretter årlig for: -Fysisk funksjon målt ved PUL og MFM -Respirasjonsfunksjon som FVC, FEV1 og PEF -HRQoL, enten selvrapportert eller som proxy fra foreldre/omsorgsperson. PedsQL for barn og SF-36 for voksne pasienter. -Alder ved tap av viktige motoriske funksjoner som gangfunksjon, behov for respiratorisk støtte om dagen, skoliose kirurgi, død.
Observasjonstid	Studien er pågående
Datakutt	31. desember 2023
UK kohort rapportert av Pietruzs	
Studie ID	Kilden har ikke studie ID
Design	Multisenter retrospektiv gjennomgang av kasusnotater
Studielokasjon	Tre sykehus i UK (London, Newcastle og Oxford)
Populasjon	Voksne med DMD N = 156
Intervensjon	Glukokortikoider
Komparator	N/A
Primært endepunkt	LoA, NIV og FVC
Viktige sekundære endepunkter	N/A
Periode	Data ble samlet mellom februar 2020 og juli 2022. Observasjonsperiode og oppfølgingstid kommer ikke tydelig fram i innsendt dokumentasjon
CINRG DNHS (Cooperative International Neuromuscular Research Group, DMD Natural History Studies)	
Studie ID	NCT00468832
Design	Prospektiv kasus-kontroll studie
Studielokasjon	USA med utvidelse til en rekke vestlige land
Populasjon	Personer mellom 2-30 år, N=551
Intervensjon	Glukokortikoider
Komparator	Ingen behandling med glukokortikoider
Endepunkt	Pasientene skal møte til årlige visitter. Styrke og funksjon: -Kvantitative muskeltester -Manuelle muskeltester -Lungefunksjonstester

	-Funksjonelle evalueringer slik som 6MWT og NSAA Livskvalitet: Diverse standardiserte måleverktøy Medisinsk historie: -Ambulerende status -Medisinsk historie -Sykehusinnleggelser -Kirurgiske inngrep -Ernæring -Frakturer -Hjertefunksjon Biomarkører og genetiske modifikatorer
Observasjonsperiode	2005 - 2019
Datakutt	Desember 2019
Imaging DMD	
Studie ID	NCT01484678
Design	Prospektiv kasus-kontroll studie
Studielokasjon	USA
Populasjon	Ambulerende og ikke-ambulerende DMD-pasienter mellom 5-30 år ved baseline I tillegg også pasienter med Becker MD og friske kontroller. Opptil 550 pasienter skal inkluderes. Det er ikke oppgitt hvor mange innen hver gruppe.
Intervensjon	N/A
Komparator	N/A
Primære endepunkt	-Endring fra baseline i intramuskulært lipid. -Endring fra baseline i muskel T2 hos pasienter som behandles med glukokortikoider. T2 er en markør på muskelskade/inflammasjon, måles ved MR. -Korrelasjon mellom intramuskulært lipid og funksjonelle endepunkt – hvorvidt MR funn kan predikere fremtidige endringer.
Viktige sekundære endepunkter	Pasientene skal møte til årlige visitter for: -Endring fra baseline i muskel T2 med en oppfølging på 5-10 år. -Endring fra baseline for muskel kontraksjonsområder målt ved MR
Observasjonsperiode	September 2020 – august 2026 (planlagt)
Datakutt	August 2025

Forkortelser: 4SC = Tiden det tar å gå fire standardiserte trappetrinn, 6MWT = Seks minutters gå-test, NSAA = North Star Ambulatory Assessment, VL MFF = vastus lateralis muskel/fettfraksjon, HHM = Håndholdt miometri, PUL = Performane of Upper Limbs, LoA = loss of ambulation, NIV = non-invasive ventilation, FVC = Forced vital capacity, CK = Kreatinin kinase, NYHA klasse = klassifikasjonssystem for hjertefunksjon (New York Heart Association), SOC = standard of care, MFM = motor function measure, FEV1 = forsert ekspiratorisk volum i første sekund, PEF = Peak Expiratory Flow, HRQoL = helserelatert livskvalitet, PedsQL = Livskvalitet barn, MR = magnetisk resonans.

Relevante pågående givinostat studier

[NCT03238235](#): Becker MD

[NCT05933057](#): Ikke-ambulerende pasienter med DMD

DMPs vurdering

Givinostat til behandling av DMD har fått en betinget markedsføringstillatelse, med krav om å utføre en ny RCT, fordi effektestimatet fra den pivotale EPIDYS studien er usikkert. Dette beskrives videre i kapittel 3.

DMP vurderer at det er nødvendig å etablere relativ effekt utover EPIDYS varighet på 18 måneder. Det er behov for en indirekte sammenligning av progresjon under behandling med givinostat (EPIDYS/OLE) sammenlignet med progresjon ved et naturlig forløp.

De indirekte sammenligningene som DMP har mottatt fra Italfarmaco vurderes i kapittel 2.3.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

I innsendt dokumentasjon fra Italfarmaco januar 2026 var det inkludert to indirekte sammenligninger av relativ effekt for givinostat i kombinasjon med glukokortikoider (EPIDYS og OLE) vs. eksterne kilder for langtidseffekt ved et naturlig forløp/behandling med glukokortikoider. I Italfarmacos grunnanalyse er RWE data fra UK Pietrusz lagt til grunn, og som scenarioanalyse ble en publisert sammenligning med amerikanske data fra CINRG/Imaging DMD (McDonald, 2025) [12] vedlagt.

For de indirekte sammenligningene har DMP vurdert hvorvidt studiepopulasjonen (EPIDYS og OLE) og valgte kilder for naturlig forløp er tilstrekkelig sammenlignbare til å kunne gjøre en valid indirekte sammenligning.

Duchennepopulasjonen er svært heterogen, og svært mange faktorer kan påvirke relativ effekt. Det er nødvendig å identifisere alle viktige prognostiske og effektmodifiserende faktorer (PF og EM) før indirekte sammenligninger gjennomføres, slik at disse kan matches. Dersom matching ikke er mulig, eksempelvis der informasjon mangler eller er ukjent, skal betydningen av dette drøftes.

Italfarmaco har ikke levert en oversikt over EM og PF for sin grunnanalyse, eller drøftet i hvilken retning manglende informasjon kan påvirke analysenes resultater. Dette er bedre beskrevet for scenarioanalysen.

I utgangspunktet mener DMP at virkelighetsdata fra både UK og USA kan være representative for norsk klinisk praksis ved DMD. DMP vurderer utover det at følgende faktorer bør matches i indirekte sammenligninger for DMD. Listen er ikke uttømmende:

Faktor	Påvirkning
Alder	Sykdomsprogresjon er tett knyttet til alder. Jo eldre pasienten er, jo større er den generelle risikoen for tap av funksjon.
Kortikosteroid behandling	Deflazakort eller prednison/prednisolon Daglig eller intermitterende behandling Varighet behandling Tidlig oppstart (4-6 års alder) med daglig deflazakort brukes i Norge fordi denne behandling har vist best effekt på å utsette tap av gangfunksjon.

Observasjonsperiode	Grunnbehandlingen ved DMD har blitt bedre de seneste årene, og ved sammenligning med eldre, historiske data kan det være vanskelig å skille hva som skyldes bedret grunnbehandling og hva som skyldes effekt av givinostat på de observerte endringene.
Funksjonsstatus ved baseline	6MWT, NSAA, tid til å reise seg fra gulvet, tid for 4SC, 10MWR, muskelstyrke med flere for ambulente pasienter. Hvorvidt funksjonsstatus ble målt på en standardisert måte, og på samme måte for populasjonene kan påvirke resultatene. Generelt vil pasientene ha bedre prognose, jo bedre funksjon ved baseline.
Mutasjonstype	Mutasjonstype kan forklare mye av heterogeniteten ved sykdommen. Norske medisinske fagekserpter har for eksempel i en tidligere metodevurdering uttalt at om lag 10 % av DMD pasientene vil kunne ha en intermediær fenotype som ligger mellom Duchenne og Becker muskeldystrofi. Disse pasientene vil ha en bedre prognose enn øvrige DMD pasienter.
VL MFF	I EPIDYS ble pasientene selektert til målpopulasjonen, gruppe A, basert på denne faktoren. Jo høyere fettfraksjon i lårmuskelen, jo dårligere prognose for tap av muskelfunksjon. Se også figur 5a i publikasjonen fra Willcocks et al, 2016 [13]. Figuren kan også tolkes slik at en eldre DMD pasient med samme VL MFF verdi som en yngre pasient, vil ha en bedre prognose for alder ved tap av gangfunksjon. Det er derfor viktig å vite pasientens alder sammen med VL MFF fraksjonen.

Childs et al (Pietruzs, UK kohort) – Italfarmacos grunnanalyse

Datagrunnlaget for naturlig forløp i Italfarmacos grunnanalyse baserer seg på en poster (2023) og en powerpoint presentasjon (2024) forfattet av Pietrusz et al. Kilden beskrives som en «multisenter, retrospektiv gjennomgang av kasusnotater» fra 209 pasienter med DMD fra tre sentre i UK, hvorav 113 pasienter fortsatte behandling med glukokortikoider etter 18 års alder. Posterens beskriver at hensikten med kasusgjennomgangen var å evaluere effekten av fortsatt behandling med glukokortikoider i voksen alder. Median alder ved tap av gangfunksjon (LoA) er rapportert for disse pasientene. Det er kun pasientkarakteristika «gjennomsnittlig alder ved start glukokortikoider» som er kjent for denne populasjonen (Pietrusz).

Italfarmaco beskriver den indirekte sammenligningen i egen grunnanalyse som en ikke-ankret MAIC. Resultatene fra denne analysen er publisert på en poster fra Childs et al., 2026. DMP vurderer at å kun kjenne «gjennomsnittlig alder ved start glukokortikoider» ikke er tilstrekkelig for en populasjon som skal matches. Det er ukjent hvorvidt andre viktige EM og PF er sammenlignbare med pasientene fra givinostat studiene.

Tabell 5. Baselinekarakteristika for EPIDYS, OLE og Pietruzs (UK RWE) sammenstilt. Kilde Italfarmaco

	EPIDYS Study 48	OLE Study 51	Pooled EPIDYS/ OLE	UK real-world data		Pooled UK real-world data
Treatment	Givinostat	Givinostat	Combined, givinostat	GC Stopped	GCs continued	Combined GCs (standard of care)
N	118	30	148	43	113	156
Age (years)						
Mean (SD)	9.78 (2.02)	10.5 (2.25)	9.92	NR	NR	NR
Range	6.30 to 15.9	6.10 to 14.4	6.10 to 15.9	NR	NR	NR
GCs start age (years)						

	EPIDYS Study 48	OLE Study 51	Pooled EPIDYS/ OLE	UK real-world data		Pooled UK real-world data
Mean (SD)	6.11 (1.74)	6.03 (2.37)	6.09 (1.88)	7.19 (1.73)	7.20 (1.96)	7.20 (1.90)
Range	3.12 to 12.6	1.38 to 10.9	1.38 to 12.6	4 to 11.5	4 to 12.42	4 to 12.42
Race, n (%)						
White	106 (89.8)	22 (73.3)	128 (86.5)	NR	NR	NR
Asian	4 (3.4)	2 (6.7)	6 (4.1)	NR	NR	NR
Black/ African American	3 (2.5)	1 (3.3)	4 (2.7)	NR	NR	NR
Other	5 (4.2)	5 (16.7)	10 (6.8)	NR	NR	NR
BMI (kg/m ²)						
Mean (SD)	19.7 (4.10)	20.2 (4.04)	19.8 (4.08)	NR	NR	NR
Range	12.4 to 30.6	13.9 to 30.5	12.4 to 30.6	NR	NR	NR
Time since first GC initiation (years)						
Mean (SD)	3.62 (2.09)	4.47 (2.65)	3.80 (2.23)	NR	NR	NR
Range	0.43 to 8.88	0.91 to 12.6	0.43 to 12.6	NR	NR	NR
Use of GC at baseline, n (%)						
Deflazacort	91 (77.1)	27 (90.0)	118 (79.7)	NR	NR	NR
Other steroid	27 (22.9)	3 (10.0)	30 (20.3)	NR	NR	NR
Time to rise from floor (sec)						
Mean (SD)	6.89 (7.43)	5.57 (2.06)	6.62 (6.71)	NR	NR	NR
Range	2.60 to 60.2	3.00 to 9.50	2.60 to 60.2	NR	NR	NR
Time to 4SC (sec)						
Mean (SD)	3.58 (1.25)	3.58 (1.28)	3.58 (1.25)	NR	NR	NR
Range	1.80 to 7.10	1.80 to 6.60	1.80 to 7.10	NR	NR	NR
Time to walk/run 10 metres						
Mean (SD)	5.56 (1.34)	19.0 (74.6)	8.28 (33.6)	NR	NR	NR
Range	3.50 to 9.50	3.20 to 414	3.20 to 414	NR	NR	NR

Nytt ved innsendelsen i januar 2026 var at Italfarmaco hadde forsøkt å fremskaffe mer informasjon om populasjonen fra forfatterne (Pietruzs et al.). Italfarmaco lyktes ikke med dette, men har i stedet forsøkt å «gjenskape» populasjonen ved å gjøre antagelser om hvilke pasientkarakteristika populasjonen kanskje kunne ha hatt. Resultatet av «gjenskapelsen» var at «gjennomsnittlig alder ved start glukokortikoider» ble endret for populasjonen, altså den eneste pasientkarakteristikken man opprinnelig hadde informasjon om. DMP vurderer at metodikken Italfarmaco har brukt for å «gjenskape» pasientpopulasjonen/-karakteristika ikke er i henhold til DMPs retningslinjer, og at den heller ikke ligner på annen kjent metodikk for statistiske sammenligninger. DMP ser derfor bort fra denne sammenligningen i metodevurderingen.

Italfarmaco har også begrunnet valget av Pietruzs med at denne kilden skulle ha rapportert utfallsmål for en «UK real world» kohort som var egnet for input til en indirekte sammenligning og helseøkonomisk modell. Italfarmaco viste til følgende tabell for disse vurderingene:

Tabell 6. Tilgjengelige utfallsmål for studiene inkludert i den indirekte sammenligningen. Utformet av Italfarmaco

Outcome	Pooled EPIDYS/OLE		UK real-world data		
	Givinostat group		Standard of care		
	Reported	Note	Reported	Median reported	KM reported
Age at loss of ambulation	Y	-	Y	Y	N
Age at loss of 4SC	Y	-	N	N	N
Age at loss of rise from floor	Y	-	N	N	N
Age at NIV	Y	No events available for analysis†	Y	Y	Y
Age at pFVC <50%	Y		Y	Y	N
Age at pFVC <30%	Y		Y	Y	N
Age at FVC <1L	Y		Y	Y	Y
Additional outcomes available, but not of interest for ITC and CEM					
Age at pFVC <60%	Y	No events available for analysis†	Y	Y	N
Time to pFVC <30%	Y		Y	Y	Y
OS	Y		Y	Y	Y

Notes: †Zero events were reported for age at first occurrence of respiratory support in the OLE.
Abbreviations: 1L: 1 litre; 4SC: 4-stair climb; FVC: forced vital capacity; IPD: individual patient data; ITC: indirect treatment comparison; KM: Kaplan-Meier; LOA: loss of ambulation; NIV: non-invasive ventilation; pFVC: predicted forced vital capacity.

DMP vurderer i motsetning til Italfarmaco at Pietruzs ikke rapporterte utfallsmål som var egnet for evidenssyntesen, og dermed heller ikke som input i den helseøkonomiske modellen. Det forelå ikke resultater for viktige motoriske endepunkt slik som «alder ved tap av evnen til å gå fire standardiserte trappetrinn» (L4SC), eller «alder ved tap av evnen til å reise seg opp fra gulvet» (LRFF) for UK kohorten. For EPIDYS/OLE forelå det ikke modne nok data for de respiratoriske endepunktene.

For studie 51/OLE har Italfarmaco benyttet resultater fra et tidlig datakutt (2021), og ikke siste publiserte datakutt (2023) i den indirekte sammenligningen. At ikke siste publiserte datakutt benyttes, gjør også denne sammenligningen mindre relevant. Medianalder for tap av funksjoner, slik som gangfunksjon (LoA), og L4SC og LRFF, har gått ned med ett-to år fra datakuttet i 2021 til 2023, se kapittel 3. Nedgangen i medianalder skyldes flere hendelser og mer modne data.

I posteren fra Childs et al. nevner forfatterne også at en begrensning med den ikke-ankrede MAICen for LoA er at dette endepunktet ikke er definert på samme måte som tidligere, og at validiteten av analysen derfor begrenses. DMP drøfter ulike definisjoner av LoA i kapittel 3.

Oppsummert vurderer DMP at evidenssyntesen basert på informasjon fra Childs et al (Pietruzs, UK RWE) har for lav kvalitet til at den kan legges til grunn for en vurdering av relativ effekt.

CINRG/Imaging DMD (McDonald, 2025) – Italfarmacos scenarioanalyse

Når det gjelder sammenligningen med CINRG/Imaging DMD (McDonald, 2025), inngår også OLE-data fra 2021-datakuttet i denne sammenligningen, slik at også denne blir mindre relevant.

Utover at 2021-datakuttet benyttes, foreligger også noen av de samme utfordringer for denne sammenligningen, som for Childs et al. (Pietruzs, UK RWE), knyttet til pasientflyt, identifisering av prognostiske faktorer (PF) og vurdering av hvilken betydning manglende informasjon om PF har for analysen. Metodikken for sammenligning av populasjonene er imidlertid betraktelig bedre enn den som var benyttet av Childs et al.

Analysen inkluderte 197 pasienter fra CINRG og ImagingDMD kohortene som møtte noen av de samme inklusjonskriteriene som lå til grunn for EPIDYS, dvs. ambulerende DMD pasienter ≥ 6 år på en stabil glukokortikoidbehandling, med baseline $4SC \leq 8$ sekunder og TTRF mellom ≥ 3 og < 10 sekunder. Informasjon om mutasjonstype og fettfraksjon i lårmuskelen (VL MFF) er ikke presentert eller matchet. Fra CINRG mangler informasjon om tid siden diagnose og 6MWT. Publikasjonen beskriver at det ble utført en propensity score analyse som skulle bidra til ytterligere matching av de utvalgte faktorene glukokortikoidbehandling, 4SC, TTRF og 10MWT. Alder ble ikke matchet, og heller ikke hvor lenge pasientene hadde stått på behandling med glukokortikoider.

Fra givinostat foreldrestudiene ble 197 av 235 pasienter inkludert i oppfølgingsstudien OLE. Deretter ble 148 av 197 pasienter fra OLE valgt ut til matching med CINRG/ImagingDMD. Det er ikke beskrevet hvorfor ikke alle 197 pasientene ble inkludert, eller hvorvidt de som ble ekskludert skilte seg fra de som ble inkludert. 30 naïve pasienter som møtte inklusjonskriteriene til off-target populasjonen (gruppe B), men som ikke ble inkludert i EPIDYS, var også med i givinostat-populasjonen som skulle matches.

Totalt ble altså 148 pasienter fra OLE, og 197 pasienter fra CINRG/Imaging DMD valgt ut for matching i den indirekte sammenligningen.

Publikasjonen oppgir at en propensity score matching ble utført hvor 142 pasienter fra givinostat populasjonen, og 142 fra CINRG/Imaging DMD ble inkludert i datagrunnlaget. Informasjon om hvilke pasienter som var ekskludert mangler i publikasjonen.

Tabell 7. Baselinekarakteristika for matchet populasjon OLE/studie 51 og fra naturlig forløp kohorten fra CINRG/ImagingDMD. alle GC og undergruppen kun deflazakort Kilde McDonald 2025

	Matchet totalpopulasjon, alle GC	
	Givinostat N=142	Naturlig forløp N=142
Alder, år, gjennomsnitt (SD)	9,9 (2,09)	8,1 (1,76)
Etnisitet: Hvite	122 (85,9)	73 (51,4)
Etnisitet: Andre/info mangler	20 (14,1)	69 (48,6)
Kroppsmasseindeks kg/m², gjennomsnitt (SD)	19,7 (4,04)	18,4 (3,86)
År siden diagnose, gjennomsnitt (SD)	5,8 (2,63)	4,4 (1,77) NB: kun 52 av 142 pasienter informerer*
Behandles med deflazakort, n (%)	114 (80,3)	92 (64,8)
TTRF, sekunder, gjennomsnitt (SD)	5,8 (2,12)	5,3 (1,76)

4SC, sekunder, gjennomsnitt (SD)	3,5 (1,22)	3,7 (1,15)
10MWR, sekunder, gjennomsnitt (SD)	5,5 (1,28)	5,6 (1,69)
6MWT, meter, gjennomsnitt (SD)	400 (68,4)	383 (56,8) NB: kun 49 av 142 pasienter informerer*

*Kun pasienter fra ImagingDMD informerer om tid siden diagnose og 6MWT

Endepunktene alder ved LRFF, L4SC og LoA gikk inn i analysen. LoA var ikke definert på samme måte i CINRG og OLE, se kapittel 3.4.1.2.

TTRF, 4SC, 10MWR og 6MWT funksjon ser balanserte ut etter matching, men dette har ikke noen praktisk betydning når alder ikke er matchet samtidig. Givinostat-pasientene er gjennomsnittlig nesten to år eldre enn de ubehandlede pasientene ved baseline, og at disse gruppene har sammenlignbar funksjon indikerer da at givinostat-pasientene var friskere fra start av. DMP vurderer videre at det er en svakhet at OLE (givinostat-pasientene) allerede var selektert før matchingen med CINRG/Imaging DMD, og at det ikke er beskrevet hvilke kriterier dette var basert på. Det er derfor ikke mulig å vite om givinostat-pasienter som var utelatt allerede før matchingen var friskere eller sykere enn populasjonen ellers. Dette kan føre til skjevheter i sammenligningsgrunnlaget og det er usikkert om matchet populasjon er representativ for OLE populasjonen. Videre var ikke VL MFF kjent for naturlig forløp og en stor andel av OLE pasientene, og det var derfor ikke mulig å matche denne faktoren. Dette er en svakhet fordi målpopulasjonen i EPIDYS var selektert utfra denne faktoren. Type DMD mutasjon er heller ikke matchet for. Medisinsk fagekspert har gitt innspill på at grunnbehandlingen ved DMD har blitt bedre de siste årene, og at historiske data dermed ikke nødvendigvis er representative for den effekten pasientene har av grunnbehandling per i dag. Oppsummert vurderer DMP at det er risiko for at ukjente skjevheter i prognosen til pasientene som inngår i sammenligningen kan påvirke resultatene, og at det er en fare for at forskjeller i resultater ikke nødvendigvis skyldes behandlingen med givinostat, men andre forhold ved pasientene.

Som en del av MT evaluering mottok også EMA indirekte sammenligninger vs. CINRG/ImagingDMD. EMA vurderte at disse sammenligningene hadde begrenset verdi, og at resultatene var vanskelig å tyde og ikke representative. EMA vurderte derfor at disse sammenligningene kun kunne brukes som støtte for resultatene i pivotalstudien, men ikke for å estimere en plausibel langtidseffekt [1].

DMP vurderer at sammenligningen som er presentert i McDonald publikasjonen har for lav metodisk kvalitet til at den kan brukes til å kvantifisere relativ effekt til bruk i en kostnad-nytte-analyse. DMP mener at den delvis matchede CINRG/ImagingDMD kohorten er den som best kan representere en tenkt placeboarm for OLE, og velger derfor å presentere disse dataene sammen med oppdaterte resultater fra OLE studien (siste datakutt, 2023) i kapittel 3.

Andre sammenligninger av OLE og kohorter for naturlig forløp

Italfarmaco har også lagt ved en sammenstilling av «median alder ved LoA» resultater fra studie51/OLE ved siste publiserte datakutt fra 2023, og fra seks RWE-kohorter identifisert ved en ikke systematisk gjennomgang av publikasjoner. Resultater fra sammenstillingen er publisert på en poster, Andrès et al. 2026. Pasientkarakteristika er ikke presentert for populasjonene, og det fremkommer ikke at det er gjort matching. DMP vurderer derfor at denne posteren er uegnet som grunnlag for å vurdere relativ effekt i metodevurderingen.

3. PICO

3.1 Pasientpopulasjon

3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

3.1.1.1 EPIDYS (studie 48)

I både målpopulasjonen (gruppe A) og totalpopulasjonen (gruppe A og B) var flertallet av pasientene inkludert fra Europa (66-67 %), pasientene var gjennomsnittlig om lag 10 år gamle (min 6,1 år, maks 15,9 år) [11].

Målpopulasjonen (gruppe A) var forhåndsspesifisert som primæranalyse-populasjon og besto av 120 pasienter. Disse var selektert utfra VL MFF >5 % og ≤ 30 % og skulle ha «tilstrekkelig» progresjon på placebo, men samtidig uten risiko for plutselig tap av gangfunksjon i løpet av 18 måneder. Gruppe B er betegnet av Italfarmaco som «off-target» og besto av 59 pasienter [14].

Grunnet inklusjonskriteriene er baseline VL MFF forskjellig mellom målpopulasjon og off-target populasjon. Off-target populasjonen inkluderte 20 pasienter med en bedre (VL MFF > 30 %) og 37 pasienter med en dårligere (VL MFF ≤ 5 %) prognose for tap av gangfunksjon enn målpopulasjonen. Disse pasientene var jevnt fordelt mellom givinostat og placebo (kilde: Italfarmaco).

Pasientene var stratifisert for kortikosteroid regime ved baseline. Det var likevel noe ubalanse mellom givinostat og placeboarmen i målpopulasjonen; mens 74 % av pasientene i givinostatarmen mottok «deflazakort daglig» (komparator i norsk klinisk praksis), var andelen 64 % i placeboarmen. I totalpopulasjonen var forholdet 71 % vs. 64 %, jamfør Tabell 8 [14].

Armene i målpopulasjonen og totalpopulasjonen var balanserte for funksjonelle parametere som 4SC, 6MWT, TRFF og NSAA score.

Tabell 8. Baseline karakteristika EPIDYS [14], [11]

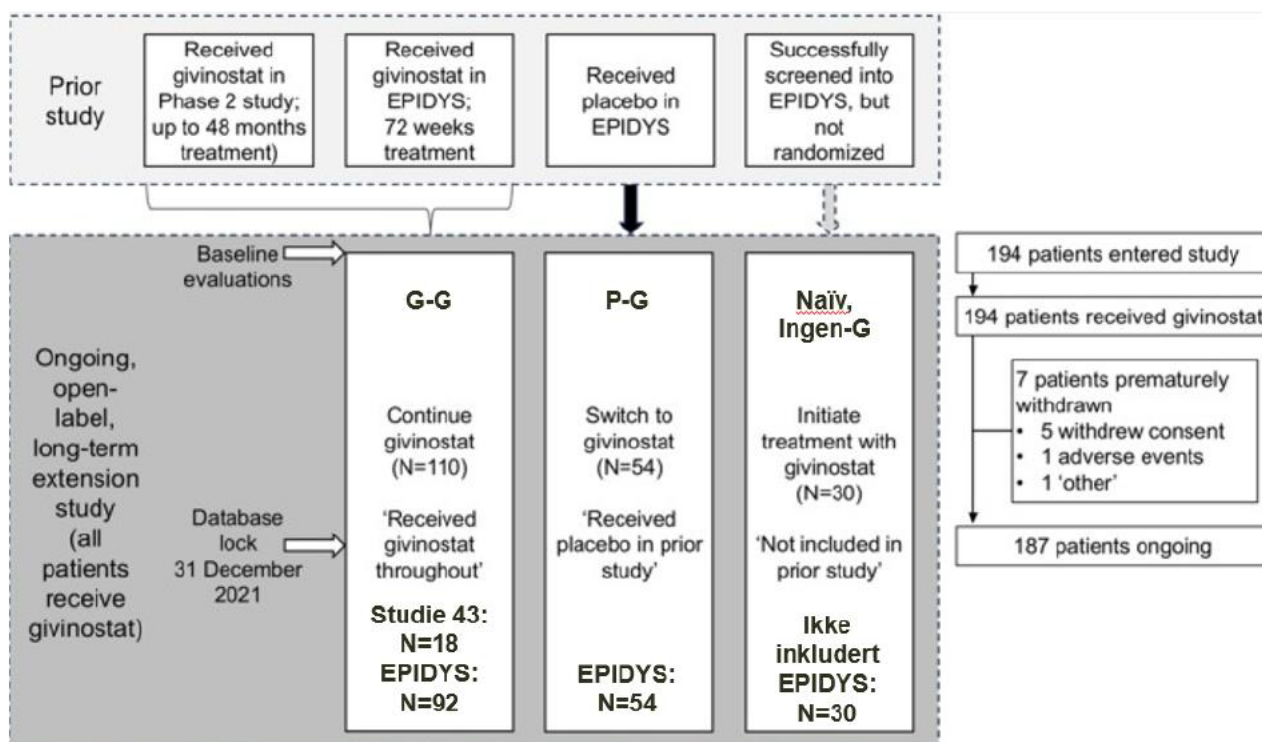
	Totalpopulasjon		Gruppe A	
	Givinostat N=118	Placebo N=61	Givinostat N=81	Placebo N=39
Alder, år (SD)	9,8 (8,1-11,0)	9,9 (8,3-11,4)	9,8 (8,0-10,9)	9,6 (8,2-11,4)
Etnisitet hvit, n (%)	106 (90 %)	57 (93 %)	74 (91 %)	36 (92 %)
Kroppsmasseindeks, kg/m ² (SD)	19,7 (4,1)	19,9 (4,4)	19,5 (3,83)	20,1 (4,52)
År siden diagnose (SD)	5,4 (3,3-7,4)	5,3 (3,9-7,1)	5,5 (3,9-7,5)	5,3 (3,7-8,3)
Dystrofin mutasjon, n (%)				
-Delesjon	83 (70 %)	40 (66 %)	58 (72 %)	28 (72 %)
-Duplikasjon	17 (14 %)	14 (23 %)	13 (16 %)	9 (23 %)
-Punktmutasjon	18 (15 %)	7 (11 %)	10 (12 %)	2 (5 %)
Alder start glukokortikoider, n (%)				
≤ 6 års alder				
>6 års alder				
Regime glukokortikoid, n (%)				
-Deflazakort daglig	84 (71 %)	39 (64 %)	60 (74 %)	25 (64 %)

-Deflazakort intermitterende	7 (6 %)	6 (10 %)	6 (7 %)	4 (10 %)
-Prednison daglig	15 (13 %)	9 (15 %)	9 (11 %)	6 (15 %)
-Prednison intermitterende	12 (10 %)	7 (11 %)	6 (7 %)	4 (10 %)
4SC (sekunder), gjennomsnitt (SD)	3,58 (1,25)	3,60 (1,27)	3,39 (1,16)	3,48 (1,16)
Min, maks	NR	NR	1,8 ; 6,8	1,8 ; 6,7
6MWT (meter), gjennomsnitt (SD)	398 (71)	394 (61)	403 (72)	399 (64)
Min, maks	NR	NR	196 ; 551	304 ; 550
TRFF (sekunder), gjennomsnitt (SD)	6,89 (7,43)	6,76 (7,31)	5,57 (1,86)	5,59 (1,96)
Min, maks	NR	NR	2,8 ; 12,3	2,9 ; 11,0
NSAA score, gjennomsnitt (SD)	23,92 (5,37)	24,16 (4,95)	24,44 (5,09)	24,67 (4,79)
Min, maks	NR	NR	14,0 ; 34,0	13,0 ; 33,0

4SC = Four stair climb test, 6MWT = 6 minute walk test, TRFF = Time to rise from floor test, NSAA = North Star Ambulatory Assessment

3.1.1.2 Oppfølgingsstudien OLE (studie 51)

Oppfølgingsstudien inkluderte 18/20 pasienter fra studie 43, 106/120 pasienter fra EPIDYS målpopulasjon (gruppe A), 52/59 pasienter off-target (gruppe B), og 30/36 pasienter som møtte screening kriteriene, men som ikke ble inkludert i EPIDYS gruppe B (naïv populasjon). Både pasienter med og uten gangfunksjon ved baseline i OLE ble inkludert, totalt 194 pasienter.



Figur 1. Studiedesign OLE (studie 51), datakutt desember 2021 [12]

Det primære endepunktet i OLE var sikkerhet, og studien var ikke designet med en målpopulasjon slik som EPIDYS. Den prognostiske faktoren VL MFF var ukjent for pasientene fra studie 43 og naïv populasjon EPIDYS.

Tabell 9. Pasientfordeling utfra VL MFF ved baseline i opprinnelig studie

	VL MFF ved baseline i foreldrestudien	Antall pasienter som fikk studiemedisin fra start	Antall pasienter som ble inkludert i OLE (studie 51)	Kilde
Studie 43 (N=20)	VL MFF ukjent	Givinostat: N	G-G: N=18	[12] og Italfarmaco
EPIDYS målpopulasjon, gruppe A (N=120)	VL MFF >5 % og ≤ 30 %	Givinostat: N=81 Placebo: N=39	G-G: P-G:	[14] og Italfarmaco
EPIDYS off-target populasjon, gruppe B (N=59)	VL MFF ≤ 5 %	Givinostat: Placebo:	G-G: P-G:	[14] og Italfarmaco
	VL MFF >30 %	Givinostat: Placebo:	G-G: P-G:	
Naïv populasjon (N=36) Møtte inklusjonskriteriene for gruppe B i EPIDYS, men som ble ikke inkludert siden rekrutteringen hadde stengt	VL MFF >5 % og ≤ 30 %			[12, 14] og Italfarmaco
	VL MFF ≤ 5 %		Ingen-G:	
	VL MFF >30 %		Ingen-G:	
	Alle VL MFF	-	Ingen-G:	

G-G = givinostat i foreldrestudiene (studie 43 og EPIDYS) og givinostat i studie OLE, P-G = switch fra placebo behandling i foreldrestudien og over på givinostat behandling i studie OLE, Ingen-G = Naïv populasjon, pasienter som møtte screening kriteriene, men som ikke ble inkludert i EPIDYS gruppe B. Pasientene fikk givinostat i OLE.

Pasientene i G-G armen hadde startet behandling med givinostat i EPIDYS eller studie 43. Gjennomsnittlig alder ved behandlingsstart er ikke oppgitt for pasientene fra studie 43 (N=18). For EPIDYS pasientene var den 9,8 år. Pasientene i P-G og naïv populasjon var henholdsvis og år gamle ved behandlingsstart med givinostat.

96,7 % av pasientene i naïv populasjon mottok daglig behandling med glukokortikoider, vs. 80,9 % i G-G armen og 83,3 % i P-G armen.

Tabell 10. Utvalgte pasientkarakteristika OLE (Italfarmaco)

	G-G N=110	P-G N=54	Naïv populasjon Ingen-G N=30
Gjennomsnittlig alder behandlingsstart givinostat	9,8*	11,4	10,5
Ambulerende ved screening OLE, n (%)			30 (100 %)
Glukokortikoid regime, n (%)			
-Deflazakort daglig			
-Deflazakort intermitterende			
-Prednison daglig			
-Prednison intermitterende			

*Gjennomsnittsalder for 118 pasienter behandlet med givinostat i EPIDYS

I foreldrestudiene (N=229) hadde om lag 40 % av pasientene startet behandling med glukokortikoider etter at de hadde fylt 6 år. 8 pasienter hadde startet behandling med glukokortikoider etter at de hadde fylt 10 år.

3.1.2 Norsk klinisk praksis

Medisinsk fagekspert vurderer at EPIDYS pasientene generelt er representative for norsk klinisk praksis.

Fagekspert forteller at alle norske pasienter omfattet av indikasjonen bør få tilbud om å forsøke givinostat, inkludert eldre ungdommer som fremdeles har gangfunksjon. En gjennomsnittsalder på om lag 10 år hos studiepopulasjonen er dermed representativ for nåværende norsk populasjon.

Det er store individuelle forskjeller i hvor gamle pasientene er når de taper gangfunksjon. Fagekspert forteller at studien i praksis ekskluderte pasienter som var i siste fase av gående. Ettersom gangfunksjon kan defineres på mange måter, bør man ved en eventuell innføring av givinostat diskutere hvordan gangfunksjon skal defineres, slik at det nasjonalt er enhetlig hvilke pasienter som skal få starte behandling.

Per i dag er det deflazakort daglig som brukes i norsk klinisk praksis. Fagekspert kjenner ikke til noen pasienter som behandles med prednisolon. I studien er det flere pasienter som står på andre glukokortikoidregimer enn hva som er tilfelle i norsk klinisk praksis.

I Norge tas det nesten aldri MR av muskulatur ved DMD. Fagekspert forteller at MR av muskulatur er teknisk vanskelig/ ressurskrevende å tolke, og per i dag er det begrenset kapasitet for dette. MR kan også være utfordrende for mange pasienter å gjennomføre. Fagekspert forteller videre at dette derfor bare gjøres for pasienter som har intermediær fenotype, og da tas det også biopsi. Nå som genetikken har blitt så bra er det ikke behov for MR eller biopsi ved DMD. Det er ikke tenkt at VL MFF skal brukes i klinikken dersom givinostat innføres som behandling i Norge.

Pasienter med intermediær fenotype var ikke inkludert i EPIDYS. I en annen studie på givinostat ved Becker MD ble det ikke vist effekt. Fagekspert vurderer at dette kanskje kan forklares av langsommere progresjon ved BMD, og forteller at man først og fremst vil ønske å behandle pasientene med sikker DMD i norsk klinisk praksis. I Norge er det kun en håndfull pasienter med intermediær fenotype. Noen intermediære pasienter med betydelig progresjon/raskt funksjonsfall i barndommen får forsøksvis steroider. Det er sjelden man har slike pasienter i norsk klinisk praksis. Det kan unntaksvis være ønskelig å forsøke givinostat hos disse pasientene.

3.1.3 DMPs vurdering

Baseline karakteristika er jevnt over godt balansert mellom givinostat- og placeboarmene i målpopulasjonen og totalpopulasjonen i pivotalstudien EPIDYS, men det var noe ubalanse i glukokortikoidregime ved baseline, betydningen av dette diskuteres i kapittel 3.3.

At markedsføringstillatelsen og forventet bruk i norsk klinisk praksis ikke begrenses av VL MFF ved baseline tilsier at det er resultatene fra totalpopulasjonen fra EPIDYS som er relevante for metodevurderingen. Dette omtales i kapittel 3.4.1.

Det var 8 pasienter i EPIDYS og naiv populasjon som begynte behandling med glukokortikoider etter at de hadde fylt 10 år. Dette er mye senere enn for DMD pasienter i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at sen oppstart av glukokortikoider kan indikere underbehandling og/eller at pasientene hadde en intermediær fenotype mellom Duchennes og Beckers MD. At den eldste pasienten som var inkludert hadde gangfunksjon ved alder 15,9 år, styrker mistanken om at noen av studiepasientene kanskje kan ha en bedre prognose enn

hva som er typisk for DMD. Grensene mellom DMD og intermediær fenotype er imidlertid glidende, og DMD er en heterogen sykdom. Hvilken samlet betydning dette har på effektresultatene er usikkert.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP vurderer at baseline karakteristika for mål- og totalpopulasjonen i EPIDYS, med unntak av glukokortikoidregime, er godt balansert og at studiepasientene er representative for norsk klinisk praksis.

3.2 Intervensjon

3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

I EPIDYS mottok pasientene givinostat mikstur 2 ganger daglig. Underveis i studien ble protokollen endret, og det var to behandlingsregimer i løpet av studien, jmfør tabellen under. I målpopulasjonen (gruppe A) startet 39 pasienter på regime 1, mens 42 pasienter startet på regime 2. Doseringen var fleksibel i begge regimene, og dosen ble justert basert på bivirkninger.

Tabell 11. Dosering oppsummert i EPIDYS [11]

Treatment Regimen	ITT Population			Target Population		
	Givinostat (N=118)	N	%	Givinostat (N=81)	N	%
Treatment Regimen 1	Started at Dose A	55	100	Started at Dose A	39	100
	Remained at Dose A	23	41.8	Remained at Dose A	21	53.8
	Reduced from Dose A to Dose B	32	58.2	Reduced from Dose A to Dose B	18	46.2
	Reduced from Dose B to C	5	9.1	Reduced from Dose B to C	3	7.7
Treatment Regimen 2	Started at Dose B	63	100	Started at Dose B	42	100
	Remained at Dose B	46	73.0	Remained at Dose B	29	69.0
	Reduced from Dose B to Dose C	17	27.0	Reduced from Dose B to Dose C	13	31.0

En annen dosering enn den som ble gitt i EPIDYS er anbefalt i preparatomtalen.

Tabell 12. Startdosering givinostat i EPIDYS [14] og anbefaling i preparatomtalen [1]

	EPIDYS regime 1 (Dose A)	EPIDYS regime 2 (Dose B)	Preparatomtalen
15* kg til < 20 kg	20-25 mg x 2	13,3-16,7 mg x 2	22,2 mg x 2
20 kg til < 40 kg	30-40 mg x 2	20-26,7 mg x 2	31 mg x 2
40 kg til < 60 kg	50-55 mg x 2	33,3-36,7 mg x 2	44,3 mg x 2
≥ 60 kg	60-70 mg x 2	40-46,7 mg x 2	53,2 mg x 2

*Fra 10 kg i EPIDYS

Dose C i EPIDYS var 10,6 mg – 37,4 mg, basert på kroppsvekt [14]. Kroppsvekt ved baseline i EPIDYS presenteres i tabellen under.

Tabell 13. Fordeling av pasienter per vektkategori i EPIDYS. N (%). (Kilde: Italfarmaco)

Kroppsvekt ved baseline	EPIDYS, N=179
15 kg til < 20 kg	
20 kg til < 40 kg	
40 kg til < 60 kg	
60 kg eller mer	

Tabell 14. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: preparatomtale og EPIDYS)

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Se beskrivelse over	Se beskrivelse over
Administrasjonsform	Peroral mikstur	Peroral mikstur
Behandlingsvarighet	Langvarig	Langvarig* -Så lenge pasienten står på kortikosteroider -Ut fra toleranse/sikkerhet -Ut fra opplevd nytte -Medisinsk fagekspert opplyser at man vil ønske å fortsette behandlingen etter tap av gangfunksjon i norsk klinisk praksis
Samtidig behandling	Ulike regimer med daglig eller intermitterende kortikosteroider	Daglig deflazakort

*Start og stoppkriterier kan tilkomme ved beslutning.

3.2.2 Norsk klinisk praksis

Preparatomtalen for Duvyzat anbefaler at «avgjørelsen om å fortsette behandlingen hos pasienter som mister gangfunksjon, skal tas etter legens skjønn, basert på en samlet nytte-/risikovurdering». Medisinsk fagekspert mener at behandlende klinikere nok vil ønske å fortsette behandlingen også etter at pasientene har mistet gangfunksjon. Dette forklares med at virkningsmekanismen gir grunn til å tro at behandlingen fortsatt vil ha effekt på muskelfunksjon etter at gangfunksjonen er tapt, selv om man foreløpig mangler evidens for dette. I klinisk praksis fortsetter man behandling med steroider hos ikke-ambulerende pasienter fordi langtidsdata har vist effekt på armstyrke og forsinkelse av videre sykdomsprogresjon. Man tror derfor at givinostat også kan ha effekt etter at gangfunksjonen er tapt. Bivirkninger av givinostat ser ikke ut til å forringe pasientens livskvalitet, også med tanke på bivirkninger er det greit å fortsette behandlingen. Dersom noen opplever plagsomme bivirkninger, vil de imidlertid ønske å slutte.

Preparatomtalen beskriver at blodplatetall og triglyserider ved baseline skal innhentes og evalueres før givinostat igangsettes. Givinostat skal ikke igangsettes hos pasienter med blodplatetall under $150 \times 10^9/l$ [1]. Medisinsk fagekspert forteller at DMD-pasienter ikke pleier å ha trombocytopeni, og bekrefter at pasientene vil monitoreres for bivirkninger.

3.2.3 DMPs vurdering

Det antas at man vil behandle i henhold til markedsført indikasjon i norsk klinisk praksis.

Anbefalt startdoseringen i preparatomtalen er ikke lik startdoseringene fra EPIDYS. Forest plot (Figur 3, kapittel 3.4.2), viser imidlertid at det hadde liten betydning for relativ effekt om pasientene startet på regime 1 (høyeste startdose) eller regime 2 (laveste startdose).

Kostnader for legemiddelbehandling med givinostat beregnes i kapittel 4. DMP benytter faktisk dosering fra givinostatstudiene som hensyntar dosereduksjon ved beregning av legemiddelkostnader.

Givinostat ble gitt sammen med glukokortikoidbehandling i EPIDYS. Flere pasienter i intervensjonsarmen (74 %) enn i komparatorarmen (64 %) mottok daglig deflazakort i målpopulasjonen i EPIDYS. Som beskrives i kapittel 3.4 er det vist at daglig deflazakort er det regimet som har best effekt på motorfunksjon ved DMD. DMP kan derfor ikke utelukke at deler av den behandlingseffekten som er sett i givinostatarmen kan tilskrives den høyere andelen pasienter som mottar samtidig behandling med daglig deflazakort.

3.3 Komparator

3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

I EPIDYS fikk samtlige pasienter behandling med daglig eller intermitterende glukokortikoider, enten deflazakort eller prednison. 64 % av pasientene i placeboarmen i målpopulasjon og totalpopulasjonen mottok behandling med daglig deflazakort.

Tabell 15. Karakteristikk ved komparator

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Ulike glukokortikoidregimer: Daglig eller intermitterende behandling med deflazakort eller prednison	Daglig behandling med deflazakort.
Administrasjonsform	Tabletter	Tabletter
Behandlingsvarighet	Langvarig behandling	Langvarig behandling

3.3.2 Norsk klinisk praksis

Medisinsk fagekspert bekrefter at norske DMD pasienter behandles med daglig deflazakort.

3.3.3 DMPs vurdering

Som beskrevet i kapittel 1 anslås det at 95 % av de pediatriske DMD pasientene i Norge starter behandling med daglig deflazakort når de er i alderen 4-6 år. Norsk praksis er basert på evidens fra internasjonale studier.

DMD Care Considerations Working Groups anbefalinger (Binkrant D. J. et al, 2018), som følges i Norge [9], refererer til at pasienter som behandles med daglig prednison beholder gangfunksjon til de er gjennomsnittlig 11,2 år, mens pasienter som behandles med daglig deflazakort beholder gangfunksjon til de er gjennomsnittlig 13,9 år [4]. Det er også vist at daglig dosering av glukokortikoider gir signifikant bedre motorfunksjon enn intermitterende dosering [15]. Som beskrives i kapittel 3.4.2 kan ikke gjennomsnittsverdiene for alder ved tap av gangfunksjon i andre studier eller ved naturlig forløp overføres direkte til studiepopulasjon i EPIDYS eller OLE. Gjennomsnittsverdiene som refereres til av Binkrant et al er likevel relevante, fordi de viser hvor stor betydning glukokortikoidregime kan ha på prognosen for tap av gangfunksjon.

DMP vurderer at pasientene i komparatorarmen i EPIDYS trolig er noe underbehandlet sammenlignet med pasientene i intervensjonsarmen og i norsk klinisk praksis, ettersom kun 64 % av pasientene mottok daglig deflazakort. Dette fører til at relativ effekt i EPIDYS overestimeres og at overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis blir mer usikker.

3.4 Kliniske utfallsmål

3.4.1 Relativ effekt

3.4.1.1 EPIDYS (studie 48)

Beskrivelse av funksjonelle endepunkt

4SC - 4 stair climb test/4-step test

Tiden det tar å gå fire standardiserte trappetrinn, med en trinnhøyde på 15 cm. I EPIDYS ble det brukt faste utstyrsspesifikasjoner og kvalifisert personell til å måle funksjon (fysioterapeuter med opplæring). Testen ble utført av pasientene alene. Alle pasienter i studien fikk samme instruksjon; gå så raskt som mulig, men trygt, opp trinnene fra klarsignal. Rekkverk var tilgjengelig og kunne brukes ved behov (kilde: Italfarmaco).

6MWT – 6 minute walk test

Måling av hvor langt en pasient kan gå i løpet av 6 minutter. Den kliniske evalueringsmanualen beskriver at 6MWT er modifisert for givinostat-studiene. Pasientene kunne ta pause underveis i testen, og de kunne få standardiserte oppmuntringer underveis. Det var ikke krav om hvor langt pasienten minimum måtte gå i løpet av 6 minutter. Dersom pasienten falt og skadet seg, eller ikke kunne reise seg fra gulvet var testen over. I forkant av hver test måtte pasientene ha medisinsk godkjenning for å kunne delta (kilde: Italfarmaco).

NSAA - North Star Ambulatory Assessment

NSAA er en sykdomsspesifikk test for DMD, bestående av 17 emner (funksjonelle oppgaver) som hver graderes med 0, 1 eller 2. Maks score 34 indikerer full motorisk funksjon, mens lavere score indikerer svekket funksjon. NSAA inkluderer målinger som tid til å reise seg fra gulvet (TTRF) og tid for å løpe 10 meter. Se Appendiks 1 for ytterligere beskrivelse.

Klinisk dokumentasjon

Primærendepunkt 4SC

Det primære endepunktet var gjennomsnittlig endring i 4SC mellom baseline og måned 18, for givinostat vs. placebo.

Ved baseline brukte pasientene i målpopulasjonen (gruppe A) tiden 3,39 sekunder (SD 1,16) i givinostatarmen og 3,48 sekunder (SD 1,16) i placeboarmen på 4SC. Etter 18 måneders behandling var gjennomsnittstiden henholdsvis 4,64 sekunder og 6,51 sekunder på 4SC testen [14].

Effekt på det primære endepunktet 4SC har blitt analysert med ulike statistiske forutsetninger, blant annet med og uten logaritmisk skala. Preparatomtalen presenterer følgende resultater [1]:

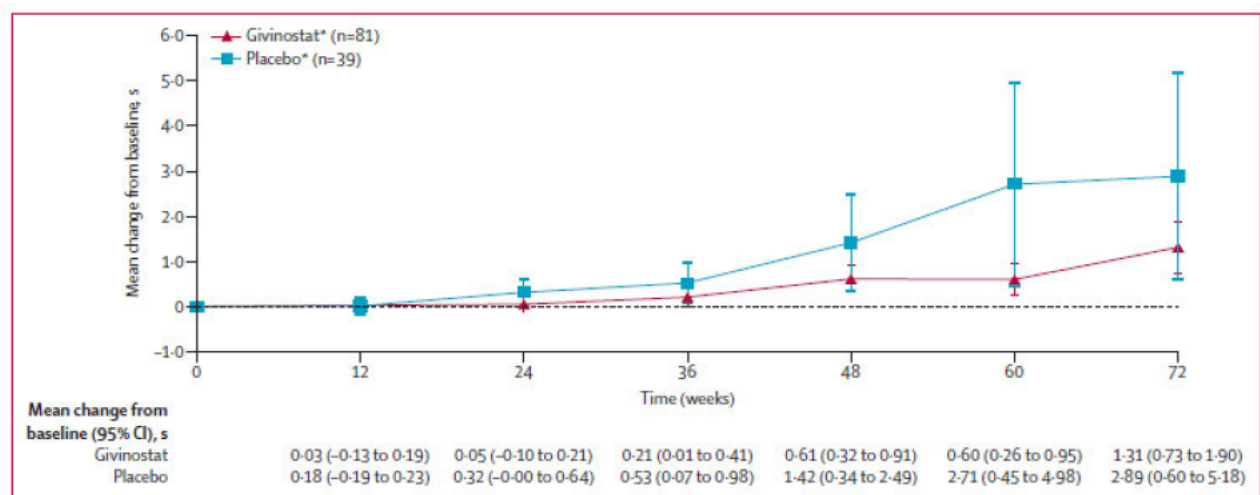
Tabell 16. Tid (sekunder) til 4SC, endring fra baseline til 18 måneder (gruppe A, målpopulasjonen) [1]

Tid til 4SC	Givinostat [§] (N = 81)	Placebo [§] (N = 39)
Analyse av loggskala*		
GLS-gjennomsnitt (loggskala SE) (95 % KI)	1,27 (0,040) (1,172, 1,372)	1,48 (0,058) (1,317, 1,657)
GLS-gjennomsnittsförhold (givinostat/placebo) (loggskala SE) (95 % KI) p-verdi	0,86 (0,071) (0,745, 0,989) 0,0345	
Ingen analyse av loggskala		
LS-gjennomsnitt (95 % KI)	1,25 (0,311, 2,181)	3,03 (1,666, 4,394)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (givinostat-placebo) (95 % KI) p-verdi	-1,78 (-3,462, -0,106) 0,0374	

*Analyse med logaritmisk skala ble utført fordi dataene ikke var normalfordelte. § givinostat eller placebo ble administrert i tillegg til en stabil dose med kortikosteroider gjennom hele studien. Merk: LS-gjennomsnitt, KI og P-verdier ble innhentet fra en kovariansanalyse (ANCOVA)-modell på endring fra baseline i 4SC ved måned 18. Endring i GLS-gjennomsnitt fra baseline skal tolkes som en hastighetsendring (End of study/baseline).

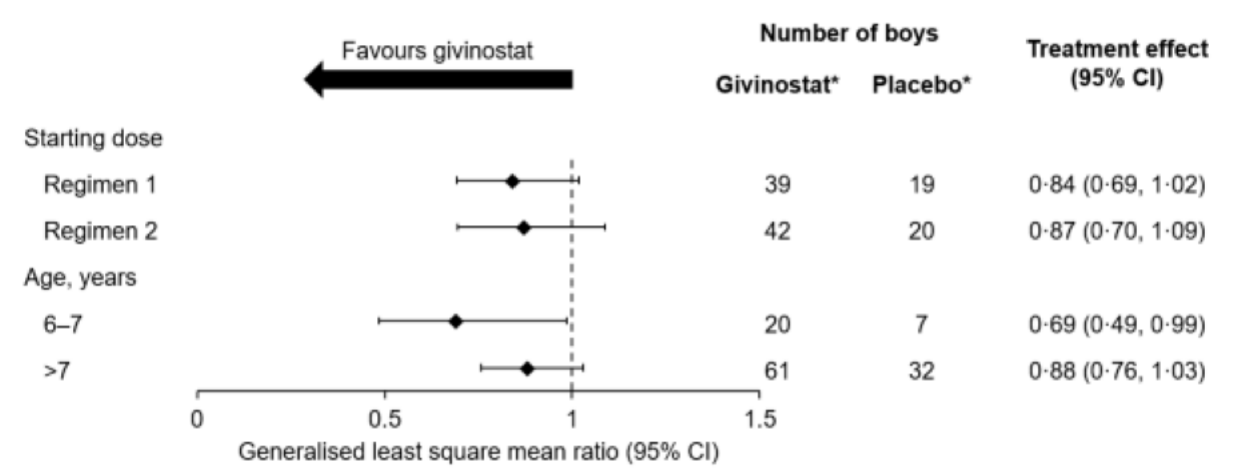
Ved generaliserte minste kvadraters metode (GLS) beregnes et gjennomsnittsförhold mellom de to behandlingene, en metode som kan være egnet ved variabilitet. GLS gjennomsnittsförholdet mellom givinostat og placebo var 0,86 for målpopulasjonen i EPIDYS. Forskjellen var i favör av givinostat og så vidt statistisk signifikant (övre verdi i konfidensintervall var 0,989) [1, 11].

Ved minste kvadraters metode (LS) brukes alle måledataene sammen med kovariater (stöyfaktorer) ved beregning av gjennomsnitt, hensikten er å justere for ubalanse i datasettet. Forskjell i LS gjennomsnitt mellom givinostat og placebo var -1,78 sekunder for målpopulasjonen i EPIDYS [1, 11]. Figur 2 presenterer de samme resultatene visuelt. Som man kan se er det brede konfidensintervall ved de senere målingene for placeboarmen, og konfidensintervallene til armene overlapper også hele den observerte periode. Det ser ut til at armene har begynt å konvergere mellom uke 60 og 72, men dette er vanskelig å vurdere basert på bare to målepunkt.



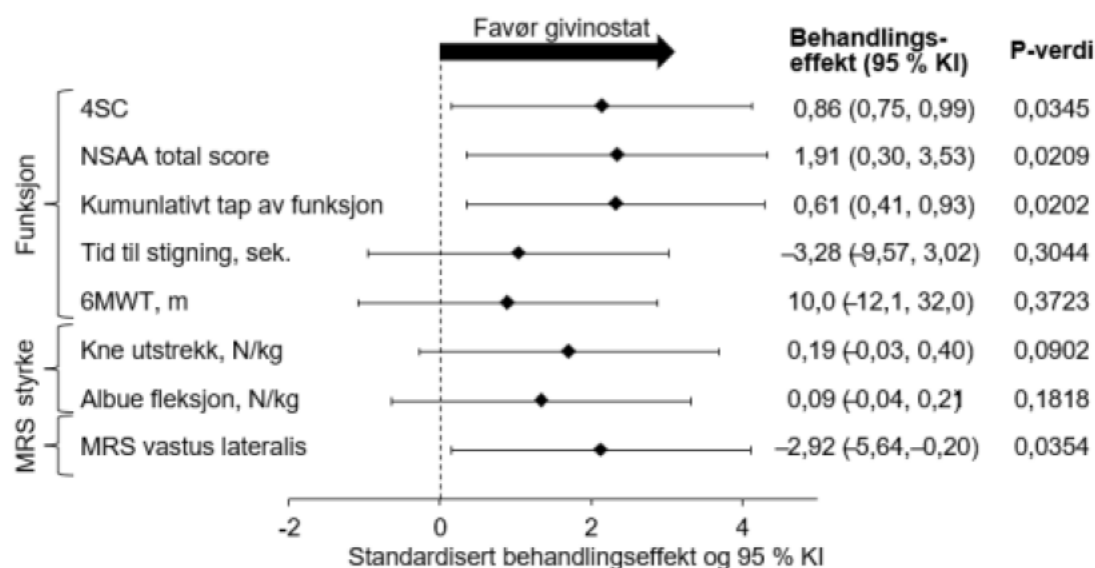
Figur 2. Endring fra baseline (sekunder) over 72 uker for 4SC, målpopulasjonen i EPIDYS [14]

Subgruppeanalyser for målpopulasjonen i forestplottet under, viser at det hadde liten betydning om pasientene startet på doseringsregime 1 (høyeste startdose) eller regime 2 (laveste startdose). Relativ effekt var tilsynelatende noe bedre hos pasienter som var mellom 6-7 år da de startet på behandling, sammenlignet med eldre pasienter.



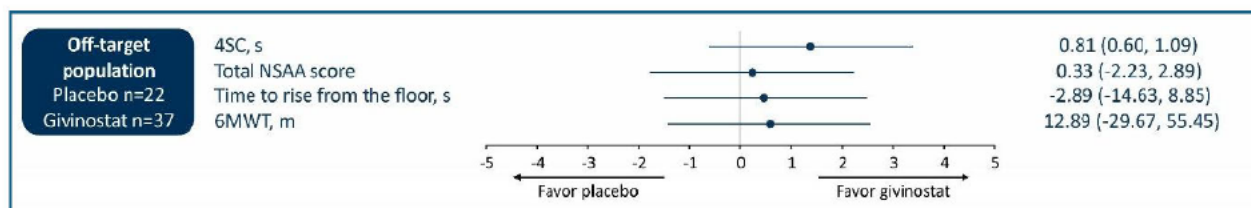
Figur 3. Forestplot for 4SC, målpopulasjon (gruppe A) i EPIDYS ved 18 måneder [14]

Figur 4 under presenterer behandlingseffekt på det primære endepunktet 4SC (GSL gjennomsnittsforskjell) sammen med sekundære endepunkt for målpopulasjonen (gruppe A). EMA har vurdert at totalt (etter justering for multipel testing) nådde ikke resultatene formell statistisk signifikans for de viktigste sekundære endepunktene som vurderte funksjon, styrke og muskelmorfologi. Alle resultatene var imidlertid i favør av givinostat [1].



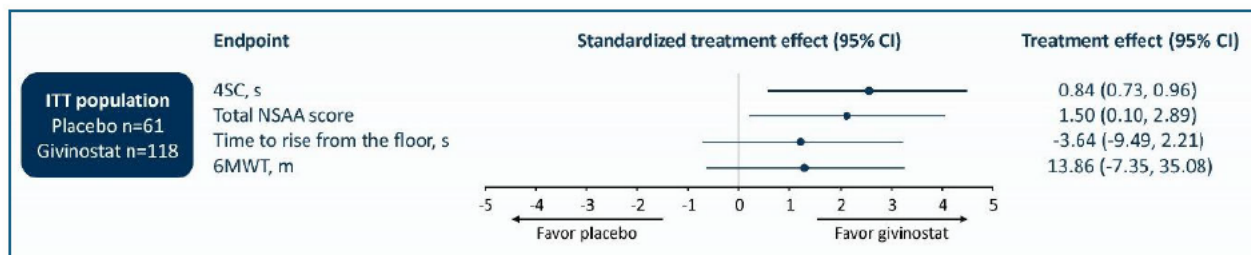
Figur 4. Forestplot for primære og sekundære endepunkter for effekt for målpopulasjon (gruppe A) i EPIDYS ved 18 måneder

For primært og sekundære endepunkt i off-target populasjonen (gruppe B) krysser konfidensintervallene for standardisert behandlingseffekt 0, og effekten kan derfor ikke anses å være statistisk signifikant. EPIDYS var heller ikke designet for å vise statistisk signifikans i denne gruppen (kilde: Italfarmaco)⁶.



Figur 5. Forestplot for det primære endepunktet og utvalgte sekundære endepunkter for effekt for off-target populasjon (gruppe B) i EPIDYS ved 18 måneder (Italfarmaco)

EPIDYS var heller ikke designet for å vise statistisk signifikante resultater for ITT populasjonen (målpopulasjon og off-target populasjon samlet). DMP har på forespørsel fått oppgitt at p-verdien var 0,012 for det primære endepunktet 4SC, og at behandlingseffekten (0,84 GLS gjennomsnittsforskjell) var sammenlignbar med den for målpopulasjonen (0,86 GLS gjennomsnittsforskjell).



Figur 6. Forestplot for det primære endepunktet og utvalgte sekundære endepunkter for effekt for ITT populasjonen (gruppe A og B) i EPIDYS ved 18 måneder (Italfarmaco)

⁶ NB: Ifølge Italfarmaco er det en trykt feil i figur 6. Riktig konfidensintervall for 4SC skal være (-0,60 – 1,09)

DMPs vurdering av relativ effekt i EPIDYS

Statistisk signifikans av primærendepunktet hos målpopulasjon:

Givinostat ble innvilget betinget markedsføringstillatelse av EMA basert på en analyse som viste statistisk signifikant effekt på det primære endepunktet endring av 4SC for målpopulasjonen (gruppe A) i EPIDYS [11].

I målpopulasjonen hadde 8 av 81 pasienter i givinostat-gruppen og 5 av 39 pasienter i placebo-gruppen manglende verdier for tid til 4SC ved 18 måneder. Årsakene ble klassifisert som «type 1» (7 tilfeller) eller «type 2» mangler (1 tilfelle). Eksempler på «type 1» manglende data er tidlig avslutning av studien, COVID-19, eller trukket samtykke, og «type 2 mangel» er sykdomsprogresjon. En pasient i placebo-gruppen kunne ikke utføre 4SC fordi han hadde mistet gangfunksjonen ved 18 måneder [11].

I den primære analysen (utført av EMA) av endring i 4SC ble metoder for enkel imputering anvendt for håndtering av alle manglende data, dvs at man ikke skilte på årsakene til hvorfor dataene manglet, for eksempel om pasientene ikke møtte til visitt grunnet årsaker som ikke hadde noe med fysisk funksjon å gjøre, eller om pasienten rent fysisk ikke klarte å utføre testen. Enkel imputering ignorerer usikkerheten i de imputerte verdiene, og i dette tilfellet førte metoden til smale konfidensintervall for behandlingseffekten og dermed undervurdering av standardfeilen. Det ble derfor også utført en tipping point-sensitivitetsanalyse med multiple imputeringer for å håndtere «type 1» manglende data, mens «type 2» manglende data ble håndtert som i den primære analysen. Når denne metoden ble brukt økte standardfeilen og behandlingseffekten var ikke lengre statistisk signifikant [11].

For tipping point-sensitivitetsanalysen ble det antatt at alle pasienter som hadde «type 1» manglende data, både pasienter som hadde avsluttet studiebehandling og pasienter som sto på behandling, men av ulike grunner ikke kunne møte til visitt, hadde samme effekt av behandlingen som pasientene som sto på behandling og møtte til visitt/fullførte studien [11]. DMP vurdere, i likhet med EMA, at dette er en svært optimistisk antagelse.

I EMAs samlede vurdering ble likevel den statistiske analysen med enkel imputering lagt til grunn, og andre analyser ble regnet som supplerende. Grunnet usikkerheten i estimatet for relativ effekt ble det ikke innvilget en full markedsføringstillatelse (MT), men en betinget MT med krav om at en ny randomisert, kontrollert studie skal utføres [11].

Blant medlemmene i EMAs komité for humanmedisin (CHMP) var det dissens i anbefalingen om givinostat skulle godkjennes eller ikke. Et mindretall av medlemmene støttet ikke de statistiske metodene som ble vektlagt, og vurderte at det var utilstrekkelig evidens for effekt. I tillegg vurderte disse medlemmene at effekten ikke kunne regnes som klinisk signifikant [11].

Statistisk signifikans av primærendepunktet hos totalpopulasjon:

I norsk klinisk praksis vil man, slik som den markedsførte indikasjonen åpner for, behandle pasienter uavhengig av hvilken VL MFF de har ved start. Medisinsk fagekspert forteller at VL MFF ikke måles i klinisk praksis. Dette betyr at resultater fra totalpopulasjonen, sammensatt av både målpopulasjonen og off-target populasjon fra EPIDYS, er mest relevant for metodevurderingen. Hos off-target populasjonen var effektresultatene ikke statistisk signifikante etter en oppfølgingstid på 18 måneder.

DMP utelukker ikke at effektstørrelsen hos off-target populasjonen vil kunne være større og statistisk signifikant ved lengre behandling enn 18 måneder. Oppfølgingsstudien OLE informerer delvis om langtidseffekt hos en populasjon som ikke var selektert basert på VL MFF, men denne studien kan alene ikke informere om relativ langtidseffekt sammenlignet med placebo ettersom samtlige pasienter mottok givinostat. Dette diskuteres i kapittel 3.4.1.2.

Det funksjonelle utfallsmålet 4SC:

I EMAs retningslinje for klinisk utprøving av legemidler til behandling av DMD og Becker MD [16] omtales «timed function» tester som 4SC. Testen beskrives som relevant, men det bemerkes at det kan være måleproblemer knyttet til «timing» ved slike kortvarige tester, i form av relativt mer tilfeldig feil/bias enn for lengre tester. Det er beskrevet at baselineverdiene kan variere svært mye, samtidig som endringene fra baseline ofte er små, noe som kan gjøre at den kliniske relevansen av resultatene er vanskelig å vurdere. DMP vurderer at dette var også tilfelle for målpopulasjonen i EPIDYS hvor 4SC varierte fra 1,8 - 6,8 sekunder mellom pasientene ved baseline, samtidig som gjennomsnittlig endring fra baseline var henholdsvis 1,25 og 3,03 sekunder i givinostat- og placeboarmene. Variasjonen mellom pasientene ved baseline var altså større enn den observerte endringen i løpet av studieperioden.

EMA beskriver at å benytte standardisering og kalibrert utstyr til tidtaking kan øke nøyaktigheten ved slike tester [16]. Dette var benyttet i EPIDYS studien, og DMP har tiltro til at testene var utført på en god måte.

Sekundære endepunkter fra EPIDYS

Ingen av de sekundære endepunktene, slik som 6MWT og NSAA, oppnådde statistisk signifikans, men alle punktestimatene peker i favør av givinostat.

Funksjonell avblinding:

Diaré og oppkast ble rapportert hos henholdsvis 38 % og 29 % av pasientene behandlet med givinostat, sammenlignet med henholdsvis 18 % og 13 % av placebopasientene. 32,2 % av pasientene i givinostatarmen, vs. ingen i placeboarmen hadde trombocytopeni [1]. EMA har kommentert at bivirkningene kunne medføre risiko for funksjonell avblinding, og at studiedesignet med ulikt personell som vurderte effekt og sikkerhet i studien forebygde avblinding. For eksempel var det kun sikkerhetspersonellet som fikk vite om endrede laboratoriefunn forbundet med givinostat, slik som trombocytopeni eller hypertriglyseridemi. DMP vurderer likevel at det var risiko for funksjonell avblinding i EPIDYS, fordi bivirkninger som diaré og oppkast er noe pasientene selv merker, og fordi personellet som vurderer effekt også kunne ha innsikt i dette via pasientene. De funksjonelle endepunktene i studien kan derfor ha blitt påvirket ved funksjonell avblinding, noe som kan ha bidratt til større observert relativ effekt i favør av givinostat.

DMPs vurdering oppsummert - EPIDYS

DMP vurderer at den relative effekten av givinostat på det primære endepunktet 4SC, er beskjeden. Den observerte effektstørrelsen er liten, men kan likevel være klinisk relevant. Ved statistiske sensitivitets analyser mister endepunktet sin statistiske signifikans, og dette svekker robustheten i denne evidensen. Ingen av de sekundære endepunktene oppnådde statistisk signifikans, men alle punktestimatene peker numerisk i favør av givinostat. Italfarmaco er pålagt av EMA å gjøre en ny randomisert studie for å bekrefte relativ effekt.

Resultatene fra EPIDYS vurderes av DMP å være usikre. De relative effekt estimatene vurderes ikke tilstrekkelig robust som grunnlag for å kvantifisere og modellere en behandlingsfordel med givinostat.

3.4.1.2 Oppfølgingsstudien OLE (studie 51)

Det var flere sekundære endepunkt i OLE studien. For denne metodevurderingen er endepunktene alder ved tap av gangfunksjon (LoA) av særlig interesse, ettersom dette er et endepunkt det finnes registerdata for og som samtidig har stor klinisk betydning for pasientene. Endepunktene alder ved tap av 4SC og TRFF er også relevante. Det er publisert indirekte sammenligner av OLE studien og naturlig forløp kohorter for disse

endepunktene, og resultater fra disse endepunktene informerte også den helseøkonomiske modellen firma leverte.

Klinisk dokumentasjon

Som beskrevet i kapittel 3.1 er pasientpopulasjonen i OLE bredere enn målpopulasjonen i EPIDYS fordi oppfølgingsstudien inkluderte pasienter uavhengig av den prognostiske faktoren VL MFF, mens EPIDYS selekterte pasientene basert på denne faktoren.

OLE resultater fra to datakutt, 31. desember 2021 og 31. desember 2023, er publisert. I den publiserte indirekte sammenligningen med CINRG/Imaging DMD (McDonald, 2025) [12] inngår resultater fra 2021 datakuttet. DMP har på forespørsel fått tilsendt resultater fra 2023-datakuttet. Disse presenteres her, med den matchede armen fra CINRG/Imaging DMD som referansepunkt.

Som beskrevet i kapittel 2.3 er sammenligningen med CINRG/Imaging DMD usikker, og DMP vurderer at sammenligningen ikke kan brukes som grunnlag for relativ langtidseffekt i den helseøkonomiske modellen. Årsaken til at DMP likevel referer til CINRG/Imaging DMD sammen med givinostat resultater fra siste datakutt, er at det er god grunn til å anta at relativ effekt ved siste datakutt er betydelig mindre enn den Italfarmaco har lagt til grunn i innsendt dokumentasjon og den helseøkonomiske analysen, samt mindre enn det som er presentert i de publikasjonene som DMP har identifisert.

Alder ved tap av motoriske funksjoner - OLE datakutt desember 2023 (siste publiserte datakutt)

Alder ved tap av gangfunksjon (LoA)

Ved siste publiserte datakutt (desember 2023) var gjennomsnitts- og medianalderen ved tap av gangfunksjon [redacted] år og [redacted] år i G-G gruppen (43,7 % hendelser), mens den var [redacted] år og [redacted] år i P-G gruppen (36,2 % hendelser). I ingen-G gruppen (naïv) hadde det kun vært 16,7 % hendelser og medianverdier er ikke beregnet.

Ved 2023-datakuttet har medianalderen ved tap av gangfunksjon for G-G gått ned fra 2021-datakuttet (median 18,0 år), etter hvert som flere pasienter informerte analysene [1]. Medianverdien vil fortsatt kunne endre seg ved lengre oppfølgingstid ettersom det foreløpig ikke hat vært 50 % hendelser ved noen av datakuttene.

Gjennomsnittsalderen ved tap av gangfunksjon er 1-2 år lavere enn medianalderen.

Tabell 17. Alder ved LoA i OLE, 2023 datakutt. Kilde Italfarmaco

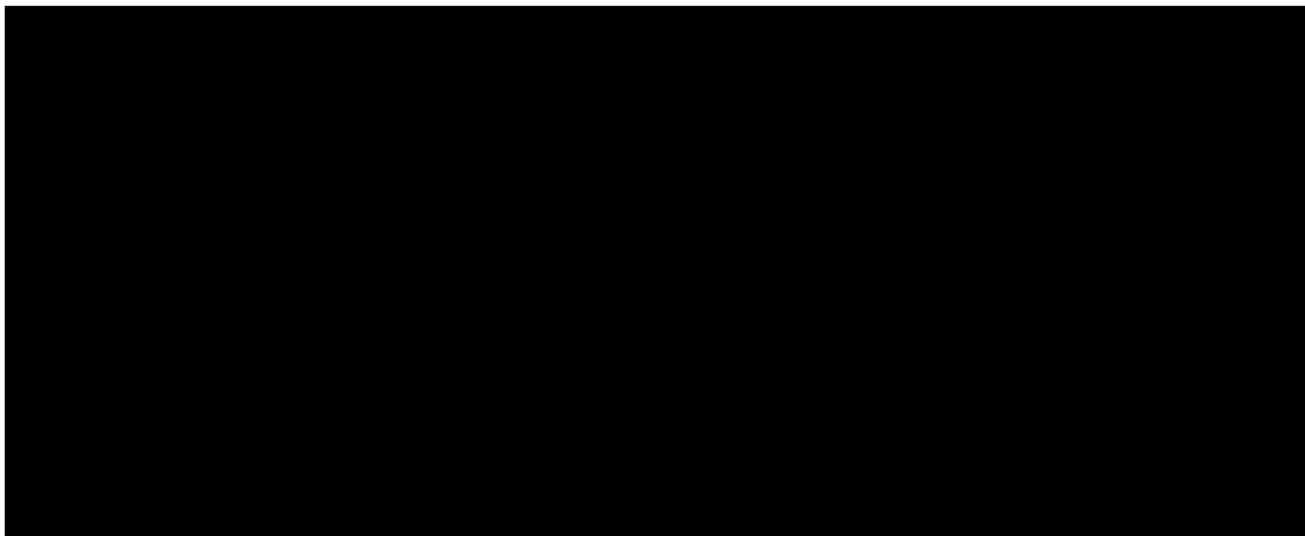
	G-G (N=119)	P-G (N=58)	Naïv Ingen-G (N=30)
N med LoA (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median alder (95 % KI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gjennomsnittlig alder (SD)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

LOA = tap av gangfunksjon, SD = standardavvik, NE = ikke estimert

Til sammenligning var median alder ved LoA i CINRG/Imaging DMD datasettet 15,2 år (McDonald 2025). Det hadde da vært 27,5 % hendelser. Gjennomsnittsverdier er ikke publisert for CINRG/Imaging DMD [12].

Kaplan Meier (KM)-data for alder ved LoA viser at det ikke var noen forskjell mellom tidligere (G-G, blå kurve i figuren) og senere (P-G, rød kurve) behandlingsstart med givinostat, KM-kurvene for disse armene følger

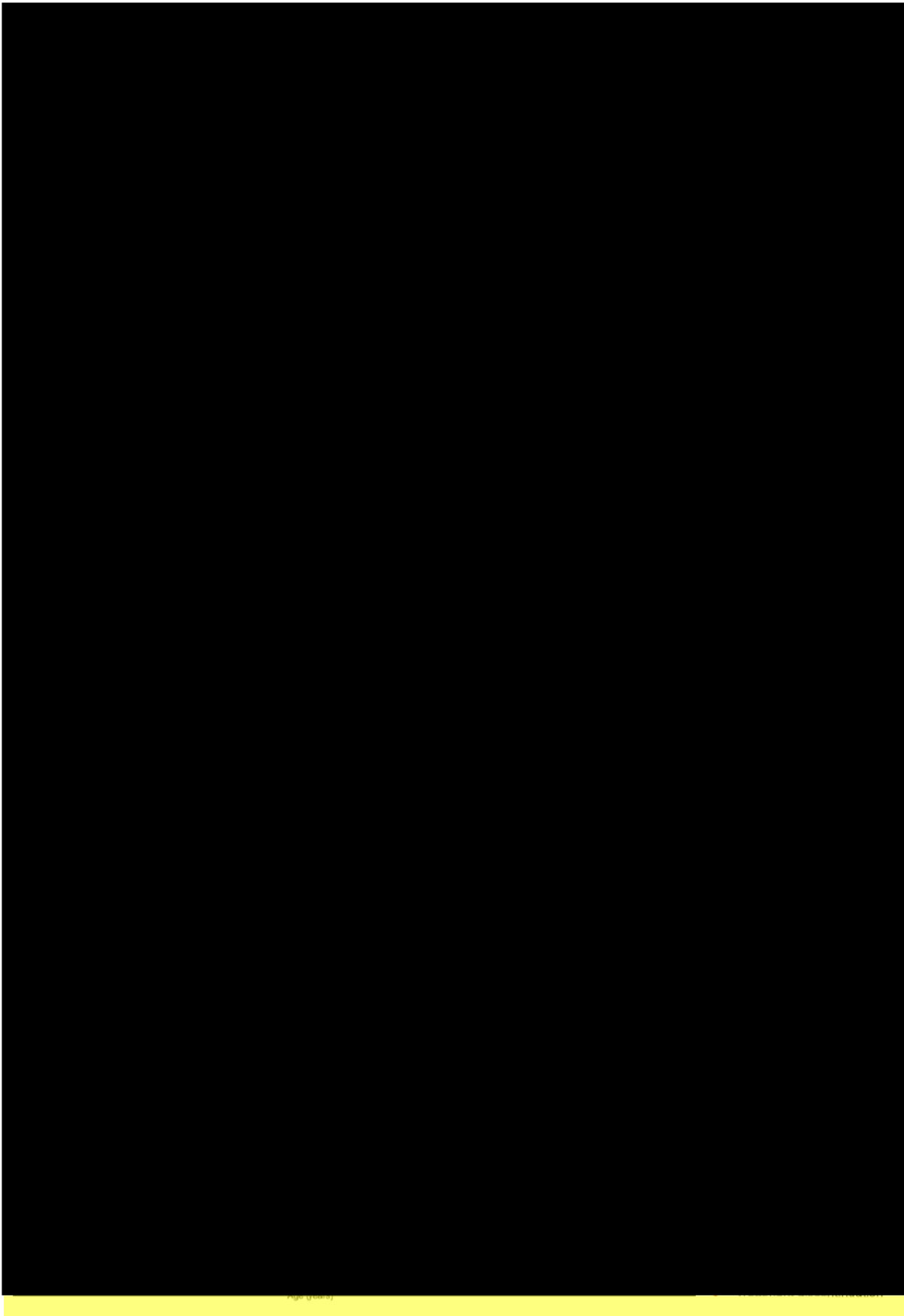
hverandre. Samtidig ser det ut til at de naïve pasientene (grønn kurve) mister gangfunksjonen senere enn G-G og P-G pasientene.



Figur 7. Kaplan-Meier data for alder LoA i OLE, datakutt 2023. Kilde Italfarmaco

På forespørsel har DMP mottatt swimmer plot for alder ved LoA, for pasienter som startet i målpopulasjonen (gruppe A) i EPIDYS og gikk videre til OLE studien. Disse presenteres i figuren under. Resultatene må tolkes med forsiktighet. Plottet viser at det er store individuelle variasjoner i alder ved start av behandling med glukokortikoider og givinostat. Det er ikke mulig å skille effektbidrag fra glukokortikoider og givinostat fra hverandre i svømmeplottene.

DMP mottok også plot for de andre undergruppene i OLE, samt for alder ved LS4C og LTRFF. Disse er vanskelig å tolke av samme grunn.



Figur 8. Swimmer plot for alder ved LoA, pasienter som startet i målpopulasjonen (gruppe A) i OLE studien, datakutt 2023 (Italfarmaco)

Undergruppeanalyser alder ved LoA

På forespørsel har DMP mottatt undergruppeanalyser fra OLE:

- [REDACTED] i placebogruppen av EPIDYS hadde mistet gangfunksjonen før de mottok givinostat i OLE, og man kan dermed ikke anta at givinostat hadde en behandlingseffekt som påvirket alder ved LoA. Gjennomsnittlig og median alder ved LoA endrer seg ikke dersom disse pasientene tas med eller utelates fra datasettet.
- I OLE hadde [REDACTED] av de inkluderte pasientene startet behandling med glukokortikoider ≤ 6 års alder, og [REDACTED] pasienter > 6 års alder. Alder ved oppstart samt behandlingsslengde er en prognostisk faktor for alder ved LoA. I OLE er imidlertid gjennomsnittlig alder ved LoA sammenlignbar hos pasienter som startet på glukokortikoider henholdsvis før og etter 6 års alder. Det er derfor ikke hensiktsmessig å isolere data fra studiepasienter som ligner mer på norsk klinisk praksis, hvor nær alle pasienter starter behandling med glukokortikoider før de fyller 6 år.
- Undergruppeanalyser fordelt på daglig eller intermitterende deflazakort eller prednison, samt for målpopulasjonen fra EPIDYS ble også levert. DMP identifiserte ikke noen relevante funn for analysen i disse undergruppeanalysene, og presenterer ikke disse videre.

Italfarmaco støtter at undergruppeanalysene ikke er relevant for OLE, ettersom studien ikke var designet for å vurdere effekt hos disse.

Alder ved tap av evnen til å gå fire standardiserte trappetrinn (L4SC)

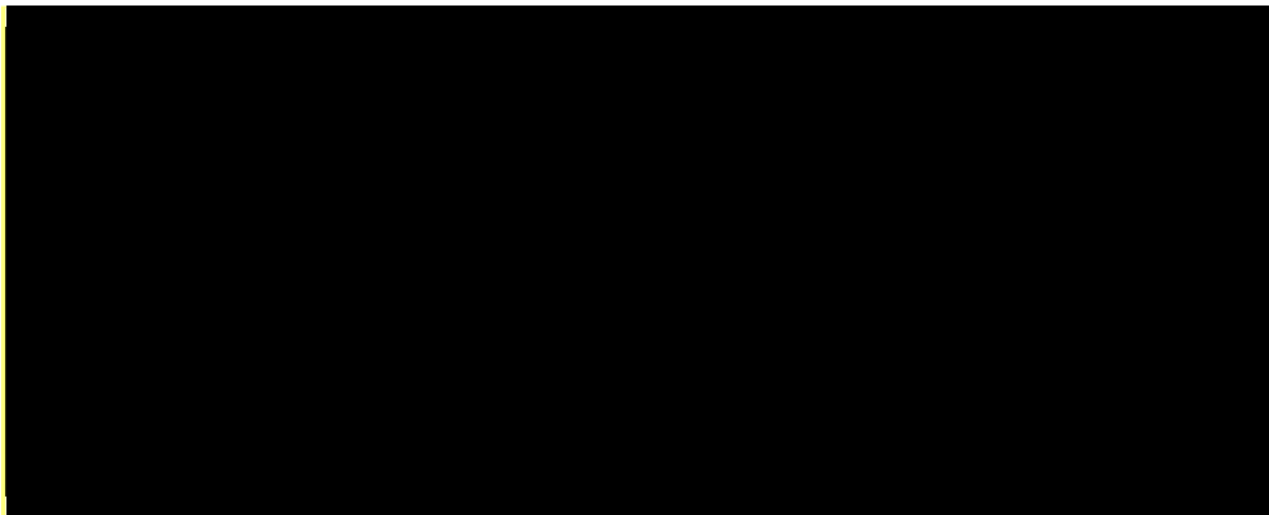
Naturlig sykdomsprogresjon tilsier at pasientene mister evne til å gå i trapp (L4SC) før de taper gangfunksjon (LoA) på flatmark og blir kontinuerlig avhengig av rullestol. Ved siste datakutt (2023) hadde flere pasienter mistet gangfunksjon (52 pasienter), enn evnen til å gå i trapp (51 pasienter) i G-G gruppen. I P-G gruppen og ingen-G (naïv) gruppen var det imidlertid motsatt, og flere pasienter hadde mistet evnen til å gå i trapp enn gangfunksjonen, henholdsvis 22 vs. 21 pasienter og 6 vs. 5 pasienter. DMP vurderer at dette er kontraintuitive resultater som kanskje skyldes måten endepunktene ble definert og vurdert på. DMP vurderer at disse resultatene bidrar til usikkerhet for effektestimatet.

Som for median alder ved LoA, var også median alder ved L4SC for givinostat om lag et år høyere ved 2021-datakuttet (17,2 år) [12] vs. [REDACTED] år i 2023-datakuttet.

Tabell 18. Alder ved L4SC i OLE, 2023 datakutt. Kilde Italfarmaco

	G-G (N=119)	P-G (N=58)	Naïv Ingen-G (N=30)
N med L4SC (%)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Median alder L4SC (95 % KI)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Gjennomsnittlig alder (SD)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Til sammenligning var median alder ved L4SC i CINRG/ImagingDMD datasettet 13,9 år (36,6 % hendelser) [12].



Figur 9. Kaplan-Meier data for alder L4SC i OLE. Kilde Italfarmaco

I likhet med KM-data for alder ved LoA, viser KM-data for L4SC at det ikke var noen klar separasjon av kurvene mellom tidligere (G-G, blå kurve i figuren) og senere (P-G, rød kurve) behandlingsstart med givinostat. De naïve pasientene (grønn kurve) ser ut til å miste evnen til å gå i trapp noe senere.

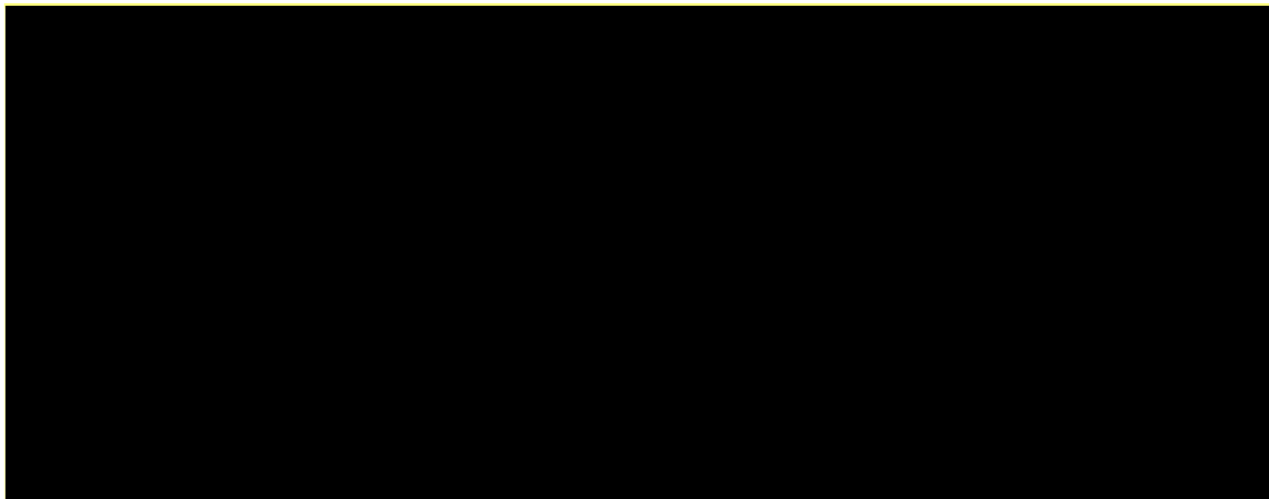
Alder ved tap av evnen til å reise seg fra gulvet (LRFF)

For LRFF hadde det vært relativt mange hendelser ved 2023-datakuttet, om [redacted] i G-G og P-G gruppene, se tabell 15.

Tabell 19. Alder ved LRFF i OLE, 2023 datakutt. Kilde Italfarmaco

	G-G (N=119)	P-G (N=58)	Ingen-G (N=30)
N med LRFF (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Median alder LRFF (95 % KI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gjennomsnittlig alder	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Til sammenligning var median alder ved LRFF i CINRG/ImagingDMD datasettet 12,9 år (43,0 % hendelser) (McDonald 2025).



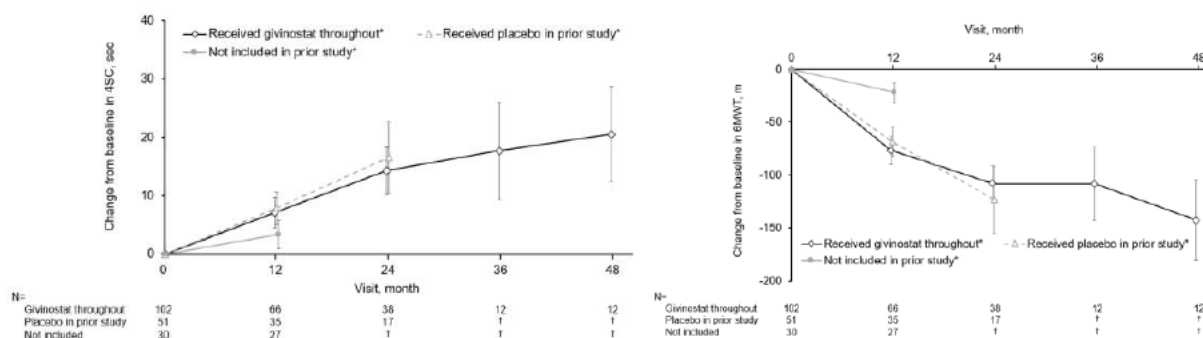
Figur 10. Kaplan-Meier data for alder LRFF i OLE. Kilde Italfarmaco

KM-data for LRFF viser at det ikke var noen klar separasjon av kurvene mellom tidligere (G-G, blå kurve på figuren over) og senere (P-G, rød kurve) behandlingsstart med givinostat. Samtidig begynner de naïve pasientene (grønn kurve) å miste evnen til å reise seg fra gulvet noe senere.

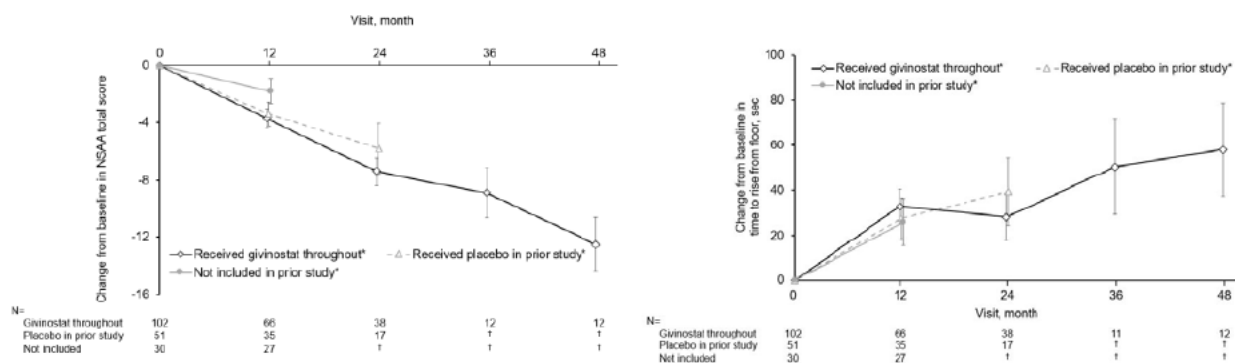
Trender for ambulerende pasienter – OLE datakutt desember 2021 (ikke nyeste)

Ved baseline i den åpne OLE studien hadde ■■■ av 110 pasienter i G-G gruppen, ■■■ av 54 pasienter i P-G gruppen og ■■■ av 30 pasienter i ingen-G gruppen (naïv) fremdeles gangfunksjon. For disse pasientene er endring på de funksjonelle endepunktene 4SC, 6MWT, NSAA score og TRFF publisert [12].

For endepunktene endring i 4SC, 6MWT, NSAA score følger kurvene for G-G (svart, heltrukken linje) og P-G (grå, stiplet linje) pasientene hverandre, mens pasientene fra ingen-G gruppen (grå, heltrukken linje) tilsynelatende har en tregere progresjon. Resultater for endring i tid for å reise seg fra gulvet (TRFF) viser ingen klare trender mellom gruppene.



Figur 11. Endring sekunder fra baseline i 4SC (venstre) og meter fra baseline i 6MWT (høyre), ambulerende pasienter i OLE [12]



Figur 12. Endring NSAA totalscore (venstre), og endring sekunder TRFF (høyre) ambulerende pasienter i OLE [12]

Respiratoriske endepunkt

Som beskrevet i kapittel 2 skulle effekt på respiratoriske utfallsmål også undersøkes i OLE studien. Italfarmaco har levert indirekte sammenligninger med data ved et naturlig forløp. DMP presenteres imidlertid ikke resultater fra disse ettersom de vurderes som for usikre, bla pga svært få hendelser og store metodiske svakheter ved de indirekte sammenligningene.

DMPs vurdering

Relativ effekt mellom givinostat og et naturlig forløp – Italfarmacos grunnanalyse

I Italfarmacos innsendte grunnanalyse antas det at pasienter ved et naturlig forløp (behandlet med kontinuerlig eller intermitterende deflazakort eller prednison) gjennomsnittlig er 12,3 år når de mister gangfunksjon (LoA), mens pasienter behandlet med givinostat gjennomsnittlig vil være 18,0 år. Disse antagelsene er gjort basert på sammenligningen av resultater fra Pietrusz et al., og OLE data fra 2021 datakuttet (sammenligningen av Childs et al.). Som beskrevet i kapittel 2.3 vurderer DMP at denne har for lav kvalitet til at den kan legges til grunn for en vurdering av relativ effekt. Den relative effekten på alder ved tap av gangfunksjon vurderes kraftig overestimert i Italfarmacos sammenligning.

Relativ effekt mellom givinostat og et naturlig forløp – Italfarmacos scenarionalyse

I Italfarmacos scenarionalyse (McDonald et al, 2025) sammenlignes data fra en delvis matchet kohort fra CINRG/ImagingDMD med OLE givinostat-data fra 2021-datakuttet. Dette til tross for at et oppdatert datakutt fra 2023 var tilgjengelig på analysetidspunktet. Bruken av 2021-datakuttet fører til en overestimert relativ effekt i favør av givinostat. For givinostat var det presentert en median alder ved LoA på 18,1 år, og for naturlig forløp kohorten en median alder på 15,2 år. DMP vurderer at også denne sammenligningen har for lav metodisk kvalitet til at den kan brukes til å kvantifisere relativ effekt til bruk i en kostnad-nytte-analyse, jmfør kapittel 2.3. DMP vurderer likevel at den delvis matchede CINRG/ImagingDMD kohorten er den som best kan representere en tenkt placeboarm for OLE, og velger derfor å presentere data for denne sammen med oppdaterte resultater fra OLE studien.

DMPs vurdering av relativ effekt mellom givinostat og et naturlig forløp

Etter hvert som givinostat effektdataene har blitt mer modne, med flere hendelser, har median alder for LoA blitt lavere for givinostat. DMP har per i dag (2026) ikke mottatt nyere datakutt enn 2023. Ettersom det var flest

hendelser i G-G gruppen, og det er denne gruppen som har mottatt givinostat lengst, vektlegger DMP data fra denne gruppen, og viser til at median alder ved tap av gangfunksjon var 16,7 år ved 2023-datakuttet i denne gruppen. Gjennomsnittsalderen i G-G armen lå 1 år lavere enn medianalderen.

DMP vurderer at ved sammenligning av relativ effekt hadde det vært ønskelig å sammenligne gjennomsnittsverdier og ikke medianverdier, fordi medianalderen har vært avtagende etter hvert som det har kommet flere hendelser. Imidlertid foreligger det kun medianverdier for CINRG/ImagingDMD kohorten i McDonald publikasjonen, og en sammenligning av gjennomsnittsverdier er dermed ikke mulig.

Dersom man kun sammenligner median-resultater for alder ved LoA, så ser det ut til å være en mereffekt av behandling med givinostat (■ år vs. 15,2 år). En slik sammenligning er imidlertid svært usikker, ettersom det trolig er skjevheter i sammenligningsgrunnlaget, som beskrevet i kapittel 2.3. I tillegg er det ytterligere faktorer som bør vektlegges ved en samlet vurdering av datagrunnlaget:

1: Manglende separasjon av KM-kurver for gruppene som mottok givinostat «tidlig» vs. «forsinket»

KM data for alder ved LoA viser at det ikke var noen forskjell mellom tidligere og senere behandlingsstart med givinostat, KM-kurvene for disse armene følger hverandre. KM-kurvene for L4SC og LRFF viser samme trend. DMP vurderer at den manglende separasjonen av kurvene indikerer at det ikke er noen behandlingseffekt på alder ved tap av motorisk funksjon hos studiepasientene. Medianalder i P-G armen er noe kontraintuitivt høyere enn i G-G armen for disse tre endepunktene, men dette skyldes trolig tilfeldigheter snarere enn at det er bedre effekt av å starte behandling med givinostat «forsinket», og DMP vektlegger ikke medianverdiene fra P-G armene.

DMP ser også bort fra resultatene fra den naïve gruppen. Dette er en liten gruppe pasienter (N=30) som ser ut til å skille seg fra øvrige pasienter, og som var selektert med en VL MFF som skiller seg fra de samlede G-G og P-G gruppene.

Italfarmaco mener at en signifikant behandlingsforskjell mellom G-G- og P-G-gruppene ikke er forventet ettersom hendelser er plottet per alder, og ikke basert på tid i studien. Gjennomsnittlig begynte givinostat «tidlig» pasientene (G-G) fra EPIDYS 1,5 år tidligere på behandlingen enn «forsinket» givinostat pasientene (P-G). Samlet består G-G gruppen av ■ pasienter fra studie 43 med en behandlingstid på median ■ år og ■ pasienter fra EPIDYS med en median behandlingstid på ■ år. I P-G gruppen hadde pasientene mottatt givinostat i median ■ år. DMD er en sykdom som progredierer med avtagende gangfunksjon i løpet av relativt få år, og DMP vurderer at median ■ år lengre behandlingsperiode i G-G-gruppen, ikke er ubetydelig i denne sammenhengen.

DMP vurderer at dersom effekten av givinostat hadde vært over 2 QALY⁷, ville man trolig ha sett en indikasjon på utsettelse av tap av motorisk funksjon hos pasienter i G-G gruppen som startet givinostatbehandling tidlig versus pasienter i P-G gruppen som startet 1,5 år senere. Pasientene i G-G gruppen burde ha vært eldre ved tap av motorisk funksjon dersom effekten var stor. Dette er imidlertid ikke vist i KM-data fra OLE-studien.

Italfarmaco trekker også fram at OLE studien ikke hadde statistisk styrke til å identifisere reelle forskjeller mellom gruppene, og at dette kan være en årsak til at KM-kurvene for G-G og P-G gruppene ikke separeres. Samtidig forteller Italfarmaco at de mener naïve pasientene gjør det bedre enn G-G og P-G pasientene fordi disse var yngre da de startet behandling med givinostat. Dette stemmer imidlertid ikke. De naïve pasientene var ikke yngre da de startet behandling, og de hadde heller ikke mottatt givinostat over en lengre periode enn de andre pasientene. Pasientene i G-G armen var gjennomsnittlig 9,8 år da de startet behandling, pasientene i P-G armen var 11,4 år, og de naïve pasientene 10,5 år. Pasientene i G-G gruppene hadde mottatt givinostat i

⁷ Definisjon på stor nytte i ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

median [redacted] (EPIDYS) og [redacted] dager (studie 43), mens pasientene i P-G gruppen, i likhet med de naïve pasientene, hadde mottatt givinostat i median [redacted] dager (kilde: Italfarmaco).

Italfarmaco trekker også fram at DMD er en heterogen sykdom der faktorer som genetikk, terapeutisk behandling og klinikk bidrar til individuelle forskjeller. DMP er enig i dette, og mener av samme grunn at tolkning av resultater fra OLE sammenlignet med naturlig forløp kohorter, må gjøres med forsiktighet.

2: Den kliniske betydningen av å behandle bredere enn «målpopulasjonen» fra EPIDYS er uklar

Givinostat har kun vist en (i grenseland) skjør statistisk signifikant effekt for målpopulasjonen fra EPIDYS, altså pasienter som hadde en VL MFF $> 5\%$ og $\leq 30\%$ på det tidspunktet da behandlingen startet. Dette er en indikator på at placebo pasientene er forventet å progrediere «passe mye» 18 måneder, og det er ved denne progresjonshastigheten givinostat har vist signifikans. EPIDYS var ikke designet for å undersøke om behandling hos off-target pasientene ga en statistiske eller klinisk signifikant behandlingseffekt, altså hos pasienter som hadde en annen progresjonshastighet og prognose. Dersom behandlingseffekten er en annen hos off-target populasjonen i et lengre tidsperspektiv, enn hos målpopulasjonen, kan det kanskje forklare manglende separasjon av G-G og P-G gruppene som følges for alder ved tap av motorisk funksjon. Ettersom OLE ikke var randomisert og VL MFF status ved baseline er ukjent, er det imidlertid ikke mulig å vurdere om dette er tilfelle.

3: Uklar pasientflyt og risiko for skjevheter

Totalt 194 av 235 (82,6 %) mulig pasienter ble inkludert i OLE fra foreldrestudiene. Det er ukjent hvilken funksjon de 17,4 % pasientene som ikke ble inkludert i OLE hadde. DMP vurderer at det er en fare for at det er de sykeste pasientene, eller pasienter som ikke opplevde en gunstig balanse mellom effekt og bivirkninger som uteble fra OLE. Dersom pasientene som ikke ble inkludert i OLE er sykere enn de inkluderte pasientene risikerer man at effekten i OLE overestimeres, og dersom de er friskere risikerer man at den underestimeres. DMP vurderer imidlertid at det er positivt at både pasienter med og uten gangfunksjon kunne inkluderes i OLE, dette bidrar til at også sykere pasienter representeres i oppfølgingsstudien.

4: Vurdering av «tap av gangfunksjon»

Tap av gangfunksjon kan defineres på flere ulike måter, og hvilken definisjon som velges vil derfor kunne påvirke analyser av alder ved LoA. Endepunktet har også en subjektiv komponent.

CINRG DNHS⁸ definerer LoA som kontinuerlig bruk av rullestol (som rapportert av pasienten), bekreftet av manglende evne til å gå 10 meter (10MWR) uten støtte/hjelpemidler [17].

I givinostat-studiene er permanent tap av gangfunksjon definert ved at pasientene ikke kunne gjennomføre noen av de 2 følgende kriterier på ≥ 2 påfølgende målinger:

- 6MWT (seks minutters gangtest) grunnet manglende fysisk evne.
- 10MWR (gå ti meter ≤ 30 sekunder).

Begge testene ble utført uten støtte eller hjelpemidler. Tap av gangfunksjon ble regnet fra den siste (bekreftende) målingen. Den kliniske evalueringsmanualen beskriver at det var 12 uker mellom visittene.

Medisinsk fagekspert forteller at definisjonen av tapt gangfunksjon generelt varierer mellom studier og klinisk praksis. I Norge er manglende evne til å gå ti skritt en praktisk definisjon på tap av gangfunksjon. 10 meter gangtest brukes også. Alternativt kan tapet av gangfunksjon også defineres som manglende evne til å gå 10 meter innen 30 sekunder, denne testen tar også inn tidsdimensjonen, men brukes ikke i klinisk hverdag.

⁸ CINS = Cooperative International Neuromuscular Research Group. DNHS = Duchenne Natural History Study

DMP vurderer at definisjonen av tapt gangfunksjon er forskjellig i CINRG og givinostat studiene. Bruken av 10MWR er lignende, men kriteriene om henholdsvis rullestol og 6MWT har vesensforskjeller. Ettersom pasientene i givinostat-studiene kunne ha pause underveis i 6MWT, og siden det ikke var krav om hvor langt de minimum måtte gå, fremstår det for DMP som at manglende evne til å utføre test i studiene i hovedsak innebar vurdering fra medisinsk personell om at pasienten ikke skulle forsøke 6MWT, eller fall underveis som ledet til at testen ikke ble fullført. Både kontinuerlig bruk av rullestol som rapportert av pasient/pårørende (CINRG), og medisinsk personells vurdering av om 6MWT skal forsøkes, er begge subjektive rapporteringer/vurderinger. DMP vurderer at man ikke kan utelukke at studiesettingene i CINRG, hvor naturlig forløp observeres, og den åpne OLE studien, hvor samtlige pasienter mottok givinostat, kan påvirke vurderingene. Dersom pasienter og studiepersonell har hatt tro på at givinostat har effekt, kan dette ha påvirket vurderingen av LoA i favør av givinostat.

Samtidig vurderer DMP at det er en styrke at det ser ut til å være en effekt av givinostat vs. naturlig forløp også på alder for tap av evnen til å reise seg fra gulvet (LRFF). Medisinsk fagekspert påpeker at LRFF, i motsetning til tap av gangfunksjon, ikke kan defineres på ulike måter. Median alder for LRFF var [REDACTED] år for G-G gruppen i OLE, mens den var 12,9 år i CINRG/ImagingDMD datasettet. DMP vurderer at denne forskjellen tyder på at det kan være en mereffekt av givinostat på lengre sikt, men hvor stor effekten i virkeligheten er, er ikke mulig å kvantifisere grunnet de overnevnte faktorene.

DMPs samlede vurdering av relativ effekt vist i EPIDYS og OLE sammenlignet med naturlig forløp

DMP vurderer at relativ langtidseffekt av givinostat i Italfarmacos grunnanalyse, scenarioanalyse og diverse publikasjoner er overestimert. For det første er ikke nyeste datakutt fra givinostat oppfølgingsstudie benyttet i sammenligningene, samtidig som median alder ved tap av gangfunksjon viser seg å bli lavere etter hvert som flere hendelser tilkommer datasettet. For det andre er DMD en svært heterogen sykdom med et varierende forløp, hvor svært mange individuelle faktorer påvirker forløpet. DMP vurderer samlet at det er risiko for at ukjente skjevheter mellom studiepasientene (givinostat) og naturlig forløp kohorten kan påvirke resultatene i sammenligningen, slik at forskjeller i resultater ikke nødvendigvis skyldes behandlingen med givinostat, men andre forhold ved pasientene og studiesetting.

Medisinsk fagekspert vurderer at givinostat har en klinisk betydningsfull effekt, men at det ser ut til at effekten er overestimert i sammenligninger med historiske data som viser alder ved tap av gangfunksjon.

Selv om DMP vurderer at samtlige innleverte indirekte sammenligninger har for lav metodisk kvalitet til at de kan brukes til å kvantifisere relativ effekt til bruk i en kostnad-nytte-analyse, har DMP valgt å presentere effektresultater fra siste datakutt (2023) for givinostat oppfølgingsstudie ved siden av den delvis matchede CINRG/ImagingDMD kohorten. DMP har valgt å gjøre dette for å underbygge at innsendte sammenligninger overestimerer relativ effekt.

Pasienter som startet behandling med givinostat i EPIDYS og studie 43, og som fortsatte behandlingen i OLE, mistet gangfunksjon ved median [REDACTED] års alder. Pasientene mistet evnen til å selvstendig reise seg fra gulvet ved [REDACTED] års alder.

Pasienter fra den delvis matchede CINRG/ImagingDMD kohorten (naturlig forløp) mistet gangfunksjon ved median 15,2 års alder. Pasientene mistet evnen til å selvstendig reise seg fra gulvet ved 12,9 års alder.

I den samlede vurderingen av foreliggende resultater vektlegger DMP direktesammenlignende data. DMP vurderer at behandlingseffekten som ble vist i EPIDYS er beskjedent. Det er videre ikke vist mereffekt hos pasienter behandlet 18+ måneder lengre med givinostat i OLE. DMP mener at de indirekte sammenligningene

av flere årsaker er usikre, og at resultatene fra disse må tolkes utfra den begrensede effekten som er vist ved direkte sammenligning. I fravær av en betydelig eller overbevisende behandlingseffekt vs. placebo i EPIDYS og vs. forsinket behandling OLE, vurderer DMP at de indirekte sammenligningene bør tolkes med forsiktighet.

Oppsummert konkluderer DMP med at man ikke kan utelukke at langtidsbehandling med givinostat utsetter tapet av gangfunksjon og andre motoriske endepunkt, men at dette foreløpig ikke er vist. Det er vist en begrenset effekt av givinostatbehandling på det primære effektestimatet 4SC. De sekundære endepunktene i EPIDYS oppnådde ikke statistisk signifikans, men punktestimatene var i favør av givinostat. Oppfølgingsstudien OLE viste ingen forskjell mellom pasienter som hadde fått givinostat behandling i 1,5 år lengre enn de andre pasientene. DMP vurderer at den dokumenterte effekten av givinostat er begrenset. De relative effektestimatene som fremkommer ved sammenligningen mot naturligforløpskohorter har store metodiske svakheter, og er svært usikre. DMP vurderer at dokumentasjonen ikke kan brukes til å kvantifisere og modellere et troverdig estimat for mereffekt av givinostatbehandling. DMP går derfor ikke videre med en kostnad-nytteanalyse.

3.4.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Effekt og sikkerhet av givinostat har ikke blitt undersøkt hos pasienter yngre enn 6 år, og markedsføringstillatelsen omfatter derfor ikke yngre pasienter (EPAR). Effekt og sikkerhet er heller ikke undersøkt hos pasienter som ikke behandles med glukokortikoider.

EPIDYS

Sikkerhetspopulasjonen i EPIDYS bestod av totalt 179 ambulerende DMD-pasienter i alderen 6 år eller eldre på samtidig steroidbehandling. Av disse fikk 118 givinostat opptil 62 mg to ganger daglig, og 61 fikk placebo [1].

De hyppigste hendelsene var diaré (38,1 % i givinostat armen vs. 18 % i placeboarmen), abdominalsmerter (33,9 % vs. 23 %), trombocytopeni (32,2 % vs. ingen hendelser), oppkast (28,8 % vs. 13 %) og hypertriglyseridemi (22,9 % vs. 7 %) [1].

Diaré oppsto vanligvis i løpet av de første ukene etter oppstart av behandling med givinostat, og oppkast vanligvis i løpet av de to første månedene [1].

Pasienter med blodplattetall under den nedre normalgrensen ved baseline ble ikke inkludert i EPIDYS. 86,8 % av tilfellene med trombocytopeni i givinostat-armen i løpet av studieperioden var rapportert som milde og 13,2 % som moderate. Det var ingen alvorlige blødningshendelser forbundet med trombocytopeni. Blodplattetallene forble lave gjennom hele behandlingen. Lave blodplattetall førte til dosereduksjon av givinostat hos 28 % av pasientene. Etter justering av givinostatdosen gikk blodplatene tilbake til normale verdier i løpet av ca. 3–4 uker [1].

Høye triglyserider (dvs. nivåer > 300 mg/dl) resulterte i seponering hos 2 %, og førte til dosejustering hos 8 % av pasientene som ble behandlet med givinostat. 70,4 % av hendelsene var rapportert som milde, 25,9 % som moderate og i ett tilfelle (3,7 %) som alvorlig [1].

Bivirkninger i form av hypothyroidisme og/eller økt thyroideastimulerende hormon (TSH) oppsto hos 5 % av pasientene som ble behandlet med givinostat, sammenlignet med 2 % av pasientene som fikk placebo [1].

Oppfølgingsstudien OLE/51

Sikkerhetspopulasjonen i OLE besto av 222 pasienter som mottok givinostat: 20 pasienter som hadde mottatt givinostat i studie 43, 118 pasienter som hadde mottatt givinostat i EPIDYS, og 54 + 30 pasienter som hadde mottatt henholdsvis placebo eller ingen behandling i EPIDYS, og som startet på behandling med givinostat i OLE [11].

I tillegg til trombocytopeni, hypertriglyseridemi, diare, kvalme, oppkast og abdominalsmerter, var QT forlengelse en bivirkning av spesiell interesse i DMD studiene. Ingen hendelser med QT forlengelse ble observert i DMD studiene [11].

Ifølge Italfarmaco ble ingen nye sikkerhetssignaler avdekket i OLE (siste datakutt 31. desember 2023).

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til givinostat er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse.

Medisinsk fagekspert har også inntrykk av at nytte oppveier risiko ved behandling med givinostat. En betydelig andel i studien måtte redusere givinostatdosen grunnet trombocytopeni eller forhøyede triglyserider. Disse verdiene må derfor overvåkes under behandling, men dette lar seg enkelt gjennomføre i klinisk praksis. Trombocytter kan måles med fingerstikk. Triglyserider må først og fremst monitoreres ved oppstart. Dette gjøres ved blodprøver. Generelt kan blodprøvetaking være vanskelig ved DMD grunnet overvekt, problemer med å finne årer, eller at pasienten ikke vil samarbeide på grunn av kognitiv funksjon. Generelt vurderes monitorering med givinostat som mindre inngripende sammenlignet med en del andre legemidler. Oppfølgingen er gjennomførbar.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

Bivirkningsprofilen og monitorering ved behandling med givinostat beskrives som håndterbar, og vurderes som akseptabel opp mot forventet nytte.

3.4.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

I EPIDYS ble helserelatert livskvalitet målt ved Pediatric Outcomes Data Collection Instrument (PODCI). Det ble ikke målt statistisk signifikante forskjeller mellom pasientene som fikk givinostat og placebo, hverken når man ser på den fulle skalaen eller underskalaer på PODCI. I innsendt dokumentasjon tolker Italfarmaco at resultatene indikerer at givinostat ikke påvirker livskvalitet negativt, og at behandling med givinostat kan føre til at livskvalitet reduseres i et saktere tempo dersom progresjonshastigheten reduseres.

DMPs vurdering

Resultatene fra PODCI viste ikke statistisk signifikant forskjeller mellom behandlingsarmene. Ettersom DMP vurderer at det ikke er mulig å kvantifisere behandlingseffekt av givinostat, har ikke DMP sett nærmere på innsendt dokumentasjon om livskvalitet, hverken fra EPIDYS eller eksterne kilder.

DMP vurderer at dersom givinostat bremser sykdomsprogresjon, så er dette positivt for pasientenes og pårørendes livskvalitet.

4. Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader for givinostat og deflazakort ved anbefalt dosering i preparatomtalene

Legemiddelprisene i Italfarmaco sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever.

Tabell 20. Legemiddelkostnader for (Duvyzat) givinostat og deflazakort (Deflazacort XGX Pharma). Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Kostnad pr. pakning	Kostnad pr. ml
Givinostat	Flaske à 140 ml, 8,86 mg/ml (Tilsvare 1 240 mg per flaske)	194 484 NOK	1 389 NOK
Deflazakort	Tabletter 6 mg, 60 stk.	904 NOK	-

For Deflazakort vil årskostnaden for en pasient med vekt 20 kg ved anbefalt startdose (0,9 mg/kg/dag) tilsvare om lag 27 000 NOK (maks AUP ekskl. mva.). Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på deflazakort, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Årskostnaden for givinostat (Duvyzat) avhenger av vekt og toleranse.

Tabell 21. Anbefalt daglig dosering for givinostat (Duvyzat) som beskrevet i preparatomtalen [1]

Kroppsvekt	Anbefalt startdose	Første dosejustering	Andre dosejustering
15 kg til < 20 kg	2,5 ml x 2	2 ml x 2	1,5 ml x 2
20 kg til < 40 kg	3,5 ml x 2	2,5 ml x 2	2 ml x 2
40 kg til < 60 kg	5 ml x 2	3,5 ml x 2	3 ml x 2
60 kg eller mer	6 ml x 2	4,5 ml x 2	4 ml x 2

Tabell 22. Årlige behandlingskostnader for givinostat (Duvyzat), per pasient, ved ulike vektklasser og med/uten eventuell dosejustering (maks AUP eks. mva.)

Kroppsvekt	Årskostnad ved anbefalt dose	Årskostnad ved første dosejustering	Årskostnad ved andre dosejustering
15 kg til < 20 kg	2 543 601 NOK	2 029 329 NOK	1 522 362 NOK
20 kg til < 40 kg	3 551 691 NOK	2 543 601 NOK	2 029 329 NOK
40 kg til < 60 kg	5 074 053 NOK	3 551 691 NOK	3 044 359 NOK
60 kg eller mer	6 088 718 NOK	4 402 358 NOK	4 059 023 NOK

*DMP beregner gjennomsnittlig 365,25 dager per år.

Legemiddelkostnad givinostat ved observert dosering

I EPIDYS kunne ambulerende pasienter starte givinostat (Duvyzat) fra seks års alder. Gjennomsnittlig alder ved baseline i EPIDYS var om lag 10 år. Gjennomsnittlig vekt var om lag 31 kg.

Gjennomsnittlig i EPIDYS (over en 18 måneders periode) mottok pasientene 1,7570 mg givinostat (Duvyzat) daglig per kg kroppsvekt. Etter til sammen 80 måneders (6,6 års) behandling i EPIDYS og OLE var den gjennomsnittlige daglige dosen 1,385 mg/kg. Dette tilsvarer henholdsvis gjennomsnittlig 0,198 ml/kg og 0,186 ml/kg mikstur med konsentrasjonen 8,86 mg/ml (markedsført styrke) daglig, og en reduksjon på 6 % i løpet av 5,2 år.

Med observert dosering fra EPIDYS og OLE vil årlig legemiddelkostnad for en pasient som veier 31 kg være om lag 3,1 millioner NOK (maks AUP eks. mva) første behandlingsår, og om lag 2,5 millioner NOK ved samme vekt i 2-5 behandlingsår.

5. Budsjettberegninger

DMP beregner kun legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi virkninger utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

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).

Ettersom det ikke foreligger data som indikerer at behandling med givinostat (Duvyzat) påvirker forbruket av deflazakort, tar DMP utgangspunkt i at forbruket og kostnaden av deflazakort er lik i komparator og intervensjonsarmen. Kun legemiddelkostnaden for givinostat inkluderes derfor i budsjettberegningene.

Medisinsk fagekspert antar basert på Annexstad et al [8] at 50-60 norske barn har DMD. Fageksperten antar at opptil 10-11 års alder så vil alle pasienter være gående. Mellom 12-14 års alder vil ca 50 % av DMD pasientene ha mistet gangfunksjonen.

Fagekspert forteller at de fleste DMD-pasienter vil være >20 kg når de er 6 år eller eldre. DMD-pasienter ligner normalpopulasjonen ved denne alderen når det gjelder vekt. Basert på vekstkurver for barn generelt vil en 6-åring veie rundt 21 kg.

År 1 etter innføring

DMP har tidligere (2025) antatt følgende fordeling for norske DMD-pasienter som behandles med deflazakort, basert på data fra Legemiddelregisteret og vekstkurve for gutter (normalbefolkningen) [9, 18], og benytter samme fordeling per kroppsvekt også i denne metodevurderingen.

Tabell 23. DMPs estimer for vekt med økende alder for norske DMD pasienter

Alder	Kroppsvekt	Antall pasienter behandlet med deflazakort*
6 – 10 år	21-34 kg	17
11 år	37 kg	3
12-15 år	40 kg +	14

*Legemiddelregisteret for år 2024⁹, 17 pasienter 5-9 år, 17 pasienter 10-14 år. Inndeling per årstrinn er gjort av DMP basert på en antagelse om at det er 3-4 pasienter per årstrinn.

Grunnlaget fra Legemiddelregisteret tilsvarer at 3,4 pasienter starter på behandling med deflazakort årlig.

I datagrunnlaget fra Annexstad ble DMD fenotype definert som tap av gangfunksjon innen 16 års alder hos pasienter behandlet med steroider, og DMP inkluderer derfor pasienter opptil 15 år som starter på behandling i budsjettanalysen. DMP antar at dersom det ikke settes startkriterier utover godkjent MT, så vil samtlige DMD pasienter mellom 6 og 11 år (N=20) som i dag behandles med deflazakort, og litt under halvparten av pasientene mellom 12 og 15 år (N=5), starte behandling med givinostat (Duvyzat) kort tid etter innføring.

I DMPs anslag antas det at 20 pasienter veier 20 kg til < 40 kg, og at 5 pasienter veier 40 kg til < 60 kg ved behandlingsstart/år 1. Dette innebærer at norske pasienter antas å være tyngre enn studiepasientene, men DMP vurderer at dette er rimelig ettersom nær samtlige pasienter starter glukokortikoidbehandling ved 4-6 års alder, altså tidligere enn i EPIDYS (om lag 40 % av pasientene startet behandling med glukokortikoider etter 6 års alder).

For år 1 antar DMP at norske DMD-pasienter gjennomsnittlig vil motta dosen 1,7570 mg givinostat daglig per kg kroppsvekt, dette tilsvarer den gjennomsnittlige dosen i løpet av EPIDYS (18 måneder).

Tabell 24. DMPs estimat av gjennomsnittlig årlig dose givinostat (Duvyzat) (ml) i EPIDYS (mikstur 8,86 mg/ml) for år 1 etter innføring

Kroppsvektklasse	Median i kroppsvektklasse	Gjennomsnittlig daglig dose givinostat (mg)	Gjennomsnittlig daglig dose givinostat (ml)	Gjennomsnittlig årlig dose givinostat (ml)
20 kg til < 40 kg	30 kg	52,7 mg	5,9 ml	2173 ml
40 kg til < 60 kg	50 kg	87,9 mg	9,9 ml	3622 ml

Tabell 25. DMPs estimerte samlede årskostnader for givinostat (Duvyzat) år 1 etter innføring (maks AUP inkl. mva.)

Kroppsvektklasse	Antall pasienter år 1	Årskostnad givinostat
20 kg til < 40 kg	20	75 465 150 NOK
40 kg til < 60 kg	5	31 443 813 NOK
Totalt år 1	25	106 908 963 NOK

DMP antar en samlet kostnad på om lag 107 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) for legemiddelbehandling med givinostat (Duvyzat) det første året etter innføring.

År 2-5 etter innføring

DMP antar basert på innspill fra medisinsk fagekspert at pasienter i norsk klinisk praksis ikke avslutter behandling dersom de mister gangfunksjon. I EPIDYS avsluttet 3 % av pasientene behandling grunnet bivirkninger i løpet av 18 måneder. DMP legger dette til grunn i egen analyse og antar at 1 av 25 pasienter (4 %) har avsluttet behandling ved inngangen til behandlingsår 2.

⁹ Alder i Legemiddelregisteret er den alderen pasienten hadde ved utgangen av kalenderåret. Det betyr at alle pasienter som var fire år gamle da år 2024 startet, vil være fem år gamle i statistikken fra Legemiddelregisteret, osv. DMP viser derfor alder som 6-7 år, osv.

DMP antar videre at 1 pasient ekstra avslutter behandling per år fra og med inngangen til behandlingsår 3. Andelen er basert på at 187/194 (96 %) pasienter i OLE studien ikke hadde avsluttet behandling etter 2 til $\geq 3,5$ års oppfølging. DMP antar at det er yngre pasienter eller pasienter som nylig har startet behandling som avslutter behandling, og at den i hovedsak avsluttes grunnet bivirkninger eller administrasjonsvansker, jmfør kapittel 3.4.3. Etter hvert vil det være et økende antall eldre pasienter med en høyere kroppsvekt.

For årene 2-5 antar DMP en gjennomsnittlig dose på 1,385 mg givinostat (Duvyzat) daglig per kg kroppsvekt (OLE ved måned 80).

Tabell 26. DMPs estimat av gjennomsnittlig årlig dose givinostat (Duvyzat) (ml) i EPIDYS (mikstur 8,86 mg/ml) for år 2-5 etter innføring

Kroppsvektklasse	Median i kroppsvektklasse	Gjennomsnittlig daglig dose givinostat (mg)	Gjennomsnittlig daglig dose givinostat (ml)	Gjennomsnittlig årlig dose givinostat (ml)
20 kg til < 40 kg	30 kg	41,6 mg	4,7 ml	1713 ml
40 kg til < 60 kg	50 kg	69,3 mg	7,8 ml	2855 ml
60 kg eller mer	60 kg	83,1 mg	9,4 ml	3426 ml

Tabell 27. Fordeling vektklasse og dose givinostat (Duvyzat) år 2-5 etter innføring

Kroppsvektklasse	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter 6 år som starter givinostat (Duvyzat) 1,7570 mg/dag 20 kg til < 40 kg	3,4	3,4	3,4	3,4
Antall pasienter ≥ 7 til < 12 år som fortsetter givinostat (Duvyzat) 1,385 mg/dag 20 kg til < 40 kg	15	15	15	15
Antall pasienter ≥ 12 til < 16 år som fortsetter givinostat (Duvyzat) 1,385 mg/dag 40 kg til < 60 kg	5	5	5	5
Antall pasienter ≥ 16 år som fortsetter givinostat (Duvyzat) 1,385 mg/dag ≥ 60 kg	2,6	4,6	6,6	8,6
Totalt antall pasienter	26	28	30	32

Tabell 28. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av givinostat (Duvyzat) til behandling av DMD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Givinostat (Duvyzat) blir innført	106 908 963 NOK	95 119 878 NOK	105 034 432 NOK	114 948 987 NOK	124 863 541 NOK
Givinostat (Duvyzat) blir ikke innført	-	-	-	-	-
Budsjettvirkning av anbefaling	106 908 963 NOK	97 697 662 NOK	109 595 197 NOK	132 037 956 NOK	133 390 058 NOK

DMPs estimerte budsjettkonsekvenser sammenlignet med Italfarmacos estimat

DMP estimerer en budsjettkonsekvens på 579,6 millioner NOK akkumulert over 5 år. Dette er 183,9 millioner NOK høyere enn Italfarmacos estimat på om lag 395,7 millioner NOK.

DMP og Italfarmaco har antatt samme antallet insidente pasienter per år, og omtrent like mange pasienter på behandling i år fem (Italfarmaco 33,8 pasienter og DMP 32). Forskjellene mellom DMPs og Italfarmacos estimat skyldes i hovedsak at DMP antar at vekten øker sammen med økende alder. Pasientopptaket er også noe raskere i DMPs analyse. Samtidig antar DMP, til forskjell fra Italfarmaco, at noen pasienter vil avslutte behandling i løpet av fem år.

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 106,9 millioner NOK det første budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Dersom pasientene ikke avslutter behandling når de taper gangfunksjon, vil årlige kostnader gradvis øke til om lag 133,4 millioner NOK i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen, samt pasientenes vekt og vekst.

Referanser

1. European Medicinal Agency, *Preparatomtale for Duvyzat*. 2025.
2. Duan D. et al, *Duchenne muscular dystrophy*. Nature, 2021. **7**.
3. Annexstad E. J. et al, *Duchennes muskeldystrofi*. Tidsskriftet, 2014. **134**: p. 1361-4.
4. Birnkrant D. J. et al, *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*. Lancet Neurol., 2018. **17**: p. 251-67.
5. Nasjonalt senter for sjeldne diagnoser. Enhet Frambu, *Duchennes muskeldystrofi*. 2021.
6. Birnkrant D. J. et al, *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan*. Lancet Neurol, 2018. **17**(5): p. 445-455.
7. UpToDate, *Duchenne and Becker muscular dystrophy: Clinical features and diagnosis*. 2026.
8. Annexstad E. J. et al, *Molecular and Clinical Characteristics of a National Cohort of Paediatric Duchenne Muscular Dystrophy Patients in Norway*. J Neuromuscul Dis., 2019. **6**: p. 349-359.
9. Direktoratet for Medisinske Produkter, *Metodevurdering av vamorolon (Agamree) til behandling av Duchenne muskeldystrofi (DMD) hos pasienter i alderen 4 år og eldre*, in ID2023_044. 2025.
10. Duan D. et al, *Duchenne muscular dystrophy*. Nature Reviews Disease Primers, 2021. **7**(13).
11. European Medicinal Agency, *EPAR - Public assessment report for Duvyzat*. 2025.
12. McDonald C. M. et al, *Long-Term Evaluation of Givinostat in Duchenne Muscular Dystrophy, and Natural History Comparisons*. 2025.
13. Willcocks R. J. et al, *Multicenter Prospective Longitudinal Study of Magnetic Resonance Biomarkers in a Large Duchenne Muscular Dystrophy Cohort*. Ann Neurol., 2017. **79**(4): p. 535-547.
14. Mercury E. et al, *Safety and efficacy of givinostat in boys with Duchenne muscular dystrophy (EPIDYS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2024. **23**: p. 393-403.
15. Guglieri M. et al, *Efficacy and Safety of Vamorolone vs Placebo and Prednisone Among Boys With Duchenne Muscular Dystrophy*. JAMA, 2022. **79**: p. 1005-1014.
16. European Medicinal Agency, *Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of Duchenne and Becker muscular dystrophy*. 2015.
17. Bello L. et al, *Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study*. Neurology, 2015. **85**(12): p. 1048-1055.
18. *Vekstkurve gutter (4-19 år). Vekststudien i Bergen*. 2007.

Appendiks 1: NSAA

	ACTIVITY	2	1	0
1	Stand	Stands upright, still and symmetrically, without compensation (with heels flat and legs in neutral) for minimum count of 3 secs	Stands still but with some degree of compensation (e.g. on toes or with legs abducted or with bottom stuck out) for minimum count of 3 secs	Cannot stand still or independently, needs support (even minimal)
2	Walk	Walks with heel-toe or flat-footed gait pattern	Persistent or habitual toe walker, unable to heel-toe consistently	Loss of independent ambulation—may use KAFOs or walk short distances with assistance
3	Stand up from chair	Keeping arms folded. Starting position 90° hips and knees, feet on floor/supported on a box step.	With help from thighs or push on chair or prone turn	Unable
6	Climb box step—Right	Faces step—no support needed	Goes up sideways or needs support	Unable
7	Climb box step—Left	Faces step—no support needed	Goes up sideways or needs support	Unable
10	Gets to sitting	Starts in supine—may use one hand to assist	Self assistance e.g.—pulls on legs or uses head-on- hands or head flexed to floor	Unable
14	Jump	Both feet at the same time, clear the ground simultaneously	One foot after the other (skip)	Unable
17	Run	Both feet off the ground (no double stance phase during running)	'Duchenne jog'	Unable
			TOTAL 3 years (max score 16)	
4	Stand on one leg—Right	Able to stand in a relaxed manner (no fixation) for count of 3 seconds	Stands but either momentarily or needs a lot of fixation e.g. by knees tightly adducted or other trick	Unable
5	Stand on one leg—Left	Able to stand in a relaxed manner (no fixation) for count of 3 seconds	Stands but either momentarily or needs a lot of fixation e.g. by knees tightly adducted or other trick	Unable
8	Descend box—Right	Faces forward, climbs down controlling weight bearing leg. No support needed	Sideways, skips down or needs support	Unable
9	Descend box—Left	Faces forward, climbs down controlling weight bearing leg. No support needed	Sideways, skips down or needs support	Unable
13	Stands on heels	Both feet at the same time, clearly standing on heels only (acceptable to move a few steps to keep balance) for count of 3	Flexes hip and only raises forefoot	Unable
			TOTAL 3.5years (max score 26)	
11	Rise from floor	From supine—no evidence of Gowers' manoeuvre*	Gowers' evident	(a) NEEDS to use external support object e.g. chair OR (b) Unable
12	Lifts head	In supine, head must be lifted in mid-line. Chin moves towards chest	Head is lifted but through side flexion or with no neck flexion	
15	Hop—Right	Clears forefoot and heel off floor	Clears forefoot and heel off floor	Unable
16	Hop—Left	Clears forefoot and heel off floor	Clears forefoot and heel off floor	Unable
			TOTAL 4 years and above (max score 34)	

Vedlegg 1: Innspill fra medisinsk fagekspert rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt en medisinske fagekspert til oppdraget om metodevurdering. Fageksperten har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon, forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Medisinsk fagekspert har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra medisinsk fagekspert utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Italfarmaco (ITF) appreciates DMP's recognition of the severity of Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) and the considerable unmet medical need affecting the 25 boys in Norway who may benefit from treatment with givinostat. ITF however wishes to raise the following key objections to the assessment of givinostat conducted by the Norwegian Medical Products Agency (DMP). This list is not exhaustive but simply highlights the main concerns raised by DMP's assessment:

- 1) This case should be considered within the "Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand» (SPP) framework
- 2) DMP undervalue the burden of evidence supporting givinostat for the treatment of DMD
- 3) DMP's survival estimates for DMD patients are not representative of the Norwegian patient population

1) This case should be considered within the "Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand» (SPP)

DMP recognizes that givinostat fulfills the first two criteria for the SSP framework. However, DMP concludes that the expected health gain from givinostat treatment is below 2 QALYs. This despite the fact that a) DMP argues that there is too much uncertainty to be able to estimate an ICER, and b) NICE UK's independent, external advisory committee (EAG) estimated lifetime health gains from givinostat to DMD patients exceeding 2 QALYs in its reference case (not including benefits for caregivers) [1]. As a result, DMP concludes that the case does not fulfill the criteria to be considered as part of the SPP framework. ITF strongly disagrees with this.

While the currently available evidence may not permit definitive demonstration that lifetime health gain exceeds 2 QALYs, the same uncertainty also limits the ability to conclude that such gains are unlikely. Given the observed clinical benefit in EPIDYS, the supportive long-term findings from OLE, the positive benefit-risk assessment by EMA, and the biological plausibility of effects extending beyond loss of ambulation (LoA), the available evidence remains compatible with lifetime health gains meeting or exceeding the SSP threshold. The NICE EAG assessment, and NICE UK committee's conclusions suggest they consider substantial lifetime gains for both patients and caregivers as realistic. Accordingly, the evidence does not appear sufficiently definitive to exclude fulfilment of the third criterion.

In rare diseases such as DMD, some uncertainty around treatment effects is inevitable due to the limited number of patients available for clinical trials and the time horizon needed to document long-term effects. The SSP framework should recognize these inherent limitations rather than treating uncertainty itself as evidence against fulfilling the criteria. The SSP framework exists **precisely** because evidence generation in such conditions is associated with substantial unavoidable uncertainty. This unavoidable uncertainty cannot be used as an argument against inclusion into the SSP framework if said pathway is to be used in practice.

2) DMP undervalues the burden of evidence supporting givinostat for the treatment of DMD

Givinostat is the first and only disease-modifying therapy approved in Europe to demonstrate statistically significant efficacy in a randomized Phase 3 trial in an area where most clinical development programs have failed. Against this backdrop, givinostat represents a significant advance.

In the randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 EPIDYS study, the primary endpoint was met and all secondary endpoints consistently favored givinostat and were considered clinically meaningful [2]. EPIDYS is also among the largest and longest interventional studies conducted in DMD.

The long-term OLE data further supports a clinically meaningful treatment effect. The OLE 2023 data cut (92% of patients from eligible previous study), show a median age at LoA of 17.97 years compared with 12.28 years in the UK Natural History cohort [9]. Importantly, the overall long-term OLE outcomes should be considered in the context of the study's primary objective, which was to evaluate the safety and efficacy of long-term givinostat treatment through post hoc, exploratory, and descriptive analyses. As a result, direct comparative efficacy analyses between participants who initiated givinostat early and those who received delayed treatment are not statistically appropriate. In addition, participants who received placebo during the controlled phase and subsequently entered the OLE were required to remain eligible for treatment based on the original EPIDYS baseline criteria. Therefore, any observed differences, or lack of differences, between the early- and delayed-treatment groups should be interpreted as reflecting similar rates of disease progression during givinostat treatment rather than as evidence of an absence of treatment effect. Taken together, the substantial delay in LoA observed versus matched external controls provides important evidence supporting the long-term clinical benefit of givinostat.

The indirect treatment comparisons provided by ITF were conducted using some of the most comprehensive and relevant DMD natural history datasets available globally and applied matching methodologies based on available baseline characteristics. The UK North Star (NS) database has systematically collected DMD data over several decades and has contributed to the international standards of care that are also followed in Norway. The dataset contains detailed information on disease progression, respiratory milestones, and treatment history for the patients, which enables retrospective matching with patients enrolled in EPIDYS. Importantly, the NS data set included only genetically confirmed DMD patients and is highly consistent with observations from Norway and the broader Nordic region, including a median age at loss of ambulation around 12 years also shown in the KM curve in the ITF dossier (page 106).

In contrast, the CINRG dataset is largely US-based, less recent, and substantially overestimates age at loss of ambulation compared with Norwegian clinical experience. It included less severe phenotypes with patients being ambulant at and over 18 years of age due to lack of genetic testing, making it a less representative comparator for a Norwegian assessment, despite having matching on more variables. Using the OLE 2021 data cut and propensity score matched CINRG controls, the delay was approximately 3 years (median age at LoA of 18.1 versus 15.2 years) [3]. Importantly, the definition of loss of ambulation applied in the OLE study was stricter than that used in the CINRG dataset, suggesting that the observed treatment effect may be underestimated rather than exaggerated.

The ITC analyses were both dismissed by the DMP on the basis that the cohorts were insufficiently matched. However, despite expressing concerns regarding matching quality, DMP subsequently compared selected subgroups from the 2023 OLE dataset with the 2021 matched CINRG historical cohort without applying any matching methodology at all. This comparison was then used by DMP as a key basis for assessing treatment effect. Applying stricter methodological standards to the company's analyses than to DMP's own comparison represents an inconsistent approach and risks introducing additional bias into the assessment.

3) DMP's survival estimates for DMD patients are not representative of the Norwegian patient population

ITF does not agree with the survival and milestone data presented by DMP, who cites a median life expectancy of 41 years (in patients born after 1970) based on a French single-centre study (Kieny et al. 2013) that includes only a minority of genetically confirmed patients and likely includes Becker Muscular Dystrophy patients. Recent Nordic studies report substantially shorter survival. A Danish study [4] found a mean age at death of 26.8 years (IQR 19-34), while Swedish [5] and Finnish [6] studies reported median survival estimates of 24.3 and 24.6 years, respectively.

Similarly, DMP states that GC treatment delays LoA by 2-4 years and that many patients remain ambulant beyond age 13. However, Norwegian data [7] suggests a much smaller treatment effect of GCs, with a mean age at LoA of 11.1 years in GC treated boys compared with 9.9 years in untreated boys. This picture has been confirmed by Nordic clinical experts. Furthermore, analyses presented at MDA 2026 [8] demonstrated similar ages at LoA across multiple natural history cohorts, ranging from 11.0 to 13.4 years suggesting that DMP's assumptions do not accurately reflect the disease burden experienced by Norwegian patients and may consequently underestimate both disease severity and the potential value of delaying disease progression.

Conclusion

In summary, ITF believes that the DMP assessment is based on natural history assumptions that do not adequately reflect the Norwegian and Nordic DMD population, places disproportionate emphasis on uncertainty that is inherent to interventions for rare diseases and applies inconsistent methodological standards when evaluating the treatment effect. When the totality of evidence is considered, including the EPIDYS Phase 3 study, long-term OLE data, Nordic natural history evidence, NICE's assessment and the substantial impact on caregivers, the available evidence supports a clinically meaningful benefit from givinostat. Furthermore, the evidence supports fulfilment of the criteria for the framework for particularly small patient groups with severe conditions and should be considered within that context.

Finally, ITF would like to emphasize that, when assessing givinostat, it is important to consider the significant unmet medical need in DMD. No new products are expected within the near future as several studies have failed and further confirmatory study for givinostat will not be available before 2033. In this context, givinostat represents an important therapeutic option for patients and families affected by DMD.