

Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
15/2022

Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 15/2022

Julkaisuajankohta joulukuu/2022
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2022

Julkaisija
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-45-6
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Tuomas Oravilahti

FT, OTM, proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Essi Grönholm

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Marko Lamminsalo

FaT, FM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Sari Atula

Dosentti, neurologian erikoislääkäri,
ylilääkäri
HUS, Aivokeskus, Neurologian linja
Meilahden Neurologian poliklinikka
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	6
Resumé	7
Abstract	8
Lyhenteet	9
1 Arvioinnin tavoite	10
2 Arvioitava hoito ja terveysongelma	11
2.1 Myasthenia gravis	11
2.2 Hoitovaihtoehdot myasthenia graviksen hoidossa	11
2.3 Efgartigimodi alfa	12
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	12
3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	13
3.1 Efgartigimodin vaikutuksia koskevat tutkimukset	13
3.1.1 ADAPT-tutkimus	14
3.1.2 ADAPT+-tutkimus	15
3.2 Efgartigimodin vaikutus hoidon lopputuloksiin	16
3.2.1 ADAPT-tutkimuksen tulokset	16
3.2.2 ADAPT+-tutkimuksen tulokset	18
3.3 Alaryhmäanalyysit	18
3.4 Epäsuora vertailu	18
3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät	19
3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset	20
3.4.3 Fimean kommentit epäsuoraan vertailuun	21
3.5 Turvallisuus	21
3.5.1 Vakavat haittatapahtumat (SAE)	23
3.5.2 Hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat	24
3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat	24
3.5.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat	24
3.6 Meneillään olevat tutkimukset	24
3.7 Pohdinta	24
4 Kustannukset ja budjettivaikutus	26
4.1 Potilasmääräarvio	26
4.2 Potilaskohtaiset kustannukset	26
4.2.1 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	26
4.2.2 Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista	27
4.3 Budjettivaikutukset	28
4.3.1 Myyntiluvan haltijan arvio efgartigimodin budjettivaikutuksesta	28
4.3.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta	28
4.4 Pohdinta	29

5 Johtopäätökset	31
Lähteet	32
Liitteet	34

Tiivistelmä

Oravilahti T, Grönholm E, Lamminsalo M. Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 15/2022. 42 s. ISBN 978-952-7299-45-6.

Avainsanat: Efgartigimodi alfa, myasthenia gravis, ravulitsumabi

Tämä arviointi käsittelee efgartigimodi alfaa standardihoitoon lisättynä asetyylikoliinireseptoripositiivisilla aikuispotilailla, joilla on yleistynyt myasthenia gravis. Efgartigimodin vaikutuksia myasthenia graviksen hoidossa on tutkittu faasin III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (ADAPT) sekä sen avoimessa yksihaaraisessa jatkotutkimuksessa (ADAPT+).

ADAPT-tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli MG-ADL-vasteen (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) saaneiden potilaiden osuus. MG-ADL-vaste oli määritelty vähintään kahden pisteen paranemisena MG-ADL-asteikolla vähintään neljän viikon ajaksi. MG-ADL-vasteen saavutti efgartigimodihaarassa 44/65 (68 %) potilasta ja lumehaarassa 19/64 (30 %) potilasta. Vaste säilyi vähintään 12 viikkoa 15 potilaalla (34 %). Keskimääräinen muutos MG-ADL-asteikolla oli efgartigimodihaarassa -4,1 pistettä ja lumehaarassa -1,3 pistettä. QMG-vasteen (Quantitative Myasthenia Gravis) saavuttaneiden osuus ensimmäisessä hoitosyklissä oli efgartigimodihaarassa 41/65 (63 %) potilasta ja lumehaarassa 9/64 (14 %) potilasta. Toisessa hoitosyklissä osuudet olivat efgartigimodihaarassa 24/51 (47 %) potilasta ja lumehaarassa 5/43 (12 %) potilasta.

Alaryhmäanalyysin tulosten mukaan japanilaisilla potilailla ei havaittu positiivista vaikutusta efgartigimodilla verrattuna lumeeseen.

Arvioinnissa efgartigimodihoitoa verrattiin myös ravulitsumabihoitoon. Epäsuora vertailu efgartigimodin ja ravulitsumabin välillä sisältää paljon epävarmuutta, eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Yli 75 % kaikista potilaista oli kokenut vähintään yhden haittatapahtuman. Valtaosa haittatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia. Yleisimmät haittatapahtumat ADAPT-tutkimuksessa olivat päänsärky, nenänielutulehdus, ylähengitystietulehdus ja pahoinvointi. ADAPT+-jatkotutkimuksessa raportoitiin edellisten lisäksi myös ripulia ja virtsatietulehdusta. Haittoja oli paljon myös lumeryhmässä ja ne johtuvat osittain taustasairaudesta.

Vuosittainen potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus efgartigimodihoidossa on noin 280 000 €. Tämä tarkoittaisi noin 31 miljoonan euron vuosittaista lisäkustannusta, jos efgartigimodihoitoa käytettäisiin 110 potilaalle vuodessa.

Budjettivaikutuksen epävarmuutta lisää potilasmäärään liittyvän epävarmuuden lisäksi se, että efgartigimodihoidossa hoitosykliden tiheys määräytyy kliinisen harkinnan perusteella. Potilaskohtainen vuosikustannus voi siis vaihdella potilaiden välillä ja se riippuu osittain myös muodostuvasta hoitokäytännöstä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Resumé

Oravilahti T, Grönholm E, Lamminsalo M. Efgartigimod alfa vid behandling av myastenia gravis. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 15/2022. 42 s. ISBN 978-952-7299-45-6.

Nyckelord: Efgartigimod alfa, myastenia gravis, ravulizumab

Denna utvärdering behandlar efgartigimod alfa som tillägg till standardbehandling, vid behandlingen av generaliserad myastenia gravis hos acetylkolinreceptorpositiva vuxna patienter. Effekterna av efgartigimod vid behandlingen av myastenia gravis har undersökts i en randomiserad dubbelblind multicenterstudie av fas III (ADAPT) samt i en öppen icke-jämförande fortsatt undersökning av den (ADAPT+).

I ADAPT-studien var den primära resultatvariabeln andelen patienter som fått MG-ADL-respons (Myasthenia gravis Activities of Daily Living). MG-ADL-responsen hade fastställts som en förbättring av minst två poäng på MG-ADL-skalan under minst fyra veckor. MG-ADL-responsen uppnåddes i gruppen med efgartigimod av 44/65 (68%) patienter och i placebogrupper av 19/64 (30%) patienter. Responsen kvarstod i minst 12 veckor hos 15 patienter (34%). Den genomsnittliga förändringen på MG-ADL-skalan var -4,1 poäng för efgartigimodgruppen och -1,3 poäng för placebogrupper. Andelen personer som uppnått QMG-responsen (Quantitative Myasthenia Gravis) i den första behandlingscykeln var 41/65 (63%) patienter i gruppen med efgartigimod och 9/64 (14%) patienter i placebogrupper. I den andra behandlingscykeln var andelarna i gruppen med efgartigimod 24/51 (47%) patienter och i placebogrupper 5/43 (12%) patienter. Enligt undergruppsanalysen observerades ingen positiv effekt med efgartigimod jämfört med placebo hos japanska patienter.

I utvärderingen jämfördes behandling med efgartigimod också med behandlingen med ravulizumab. En indirekt jämförelse mellan efgartigimod och ravulizumab innehåller mycket osäkerhet och det går inte att dra några tillförlitliga slutsatser av resultaten.

Mer än 75 procent av patienterna hade upplevt minst en biverkning. Största delen av biverkningarna var lindriga eller måttliga. De vanligaste biverkningarna i ADAPT-undersökningen var huvudvärk, nässvalginfektion, inflammation i de övre luftvägarna och illamående. I den fortsatta undersökningen ADAPT+ rapporterades dessutom diarré och urinvägsinfektion. Även placebogrupper hade många biverkningar och de beror delvis på en underliggande sjukdom.

Den årliga läkemedels- och doseringskostnaden per patient vid behandling med efgartigimod är cirka 280 000 euro. Detta skulle innebära en årlig extra kostnad på cirka 31 miljoner euro om behandling med efgartigimod skulle användas för 110 patienter per år.

Osäkerheten i fråga om budgeteffekten ökas förutom av osäkerheten i fråga om patientantalet även av att behandlingscyklernas frekvens bestäms utifrån kliniskt övervägande vid behandling med efgartigimod. Den patientspecifika årskostnaden kan alltså variera mellan patienterna och beror delvis också på den vårdpraxis som bildas.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

Abstract

Oravilahti T, Grönholm E, Lamminsalo M. Efgartigimod alfa in the treatment of myasthenia gravis. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 15/2022. 42 p. ISBN 978-952-7299-45-6.

Keywords: Efgartigimod alfa, myasthenia gravis, ravulizumab

This assessment discusses efgartigimod alfa as an addition to standard treatment in acetylcholine-receptor-positive adult patients with generalised myasthenia gravis. The effects of efgartigimod in the treatment of myasthenia gravis have been studied in a phase III randomised double-blind multicentre study (ADAPT) and in its open single-arm follow-up study (ADAPT+).

In the ADAPT study, the primary outcome variable was the proportion of patients with an MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) response. The MG-ADL response was determined as an improvement of at least two points on the MG-ADL scale for at least four weeks. The MG-ADL response was achieved by 44 of 65 (68%) patients in the efgartigimod arm and 19 of 64 (30%) patients in the placebo arm. The response was maintained at least 12 weeks in 15 patients (34%). The average change in the MG-ADL scale was -4.1 points in the efgartigimod arm and -1.3 points in the placebo arm. The proportion of patients who reached the QMG response (Quantitative Myasthenia Gravis) in the first treatment cycle was 41 of 65 (63%) patients in the efgartigimod arm and 9 of 64 (14%) patients in the placebo arm. In the second treatment cycle, the proportions were 24 of 51 (47%) patients in the efgartigimod arm and 5 of 43 (12%) patients in the placebo arm.

According to the results of the subgroup analysis, no positive effect was observed in Japanese patients with efgartigimod compared to placebo.

The evaluation also compared efgartigimod therapy with ravulizumab therapy. The indirect comparison between efgartigimod and ravulizumab contains plenty of uncertainty and no reliable conclusions can be drawn from the results.

More than 75% of patients had experienced at least one adverse event. The majority of adverse events were mild to moderate. The most common adverse events in the ADAPT study were headache, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and nausea. In addition to the above, diarrhoea and urinary tract infection were reported in the ADAPT+ follow-up study. There were also many adverse events in the placebo group, and they are partly due to the underlying disease.

The annual cost of medication and dosage per patient in efgartigimod therapy is approximately EUR 280,000. This would mean an additional cost of approximately EUR 31 million per year if efgartigimod therapy was used for 110 patients per year.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Lyhenteet

AChR	Asetyylikoliinireseptori
ADA	anti-drug antibodies
AUC	Area under the curve
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
FcRn	Neonataali-Fc-reseptori
gMG	Yleistynyt myasthenia gravis
IGg	Immunoglobuliini G
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenosus)
LRP4	LDL-reseptoriin liittyvä proteiini 4
LV	Luottamusväli
MAIC	Kaltaistettu epäsuora vertailu (matching-adjusted indirect comparison)
MG	Myasthenia Gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia Gravis Composite
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15r	15-item Myasthenia Gravis Quality of Life scale (revised version)
mITT	Muokattu hoitoaiepopulaatio (modified intention to treat)
MuSK	Lihasspesifinen tyrosiinikinaasi
NNT	Number needed to treat
NSIST	Ei-steroidinen immunosuppressiivinen lääkitys
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoite on selvittää efgartigimodi alfan hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yleistyneen myasthenia graviksen hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Asetyylikoliinireseptoripositiiviset aikuispotilaat, joilla on yleistynyt myasthenia gravis
Arvioitava lääkehoito	Efgartigimodi alfa standardihoitoon lisättynä
Vertailuhoito	Standardihoito (mm. pyridostigmiini ja prednisoloni) Ravulitsumabi
Lopputulokset	Toimintakyky Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Budjettivaikutukset Kustannusvaikuttavuus

2 Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis on autoimmuunisairaus, jossa hermoimpulssien kulku hermo-lihasliitoksessa on häiriintynyt (1). Se aiheuttaa tahdonalaisten lihasten heikkoutta ja väsyvyyttä. Oireiden perusteella potilaat luokitellaan kliinisesti kahteen päätyyppiin: okulaarista tai yleistynyttä myasthenia gravista sairastaviin. Okulaarisessa taudissa oireet rajoittuvat silmiin, ja yleistyneessä taudissa oireita esiintyy myös muualla lihaksissa, kuten niskan, hartia- ja lantioseudun lihaksissa. Noin 85 % potilaista sairastaa yleistynyttä myasthenia gravista (2).

Myasthenia graviksen diagnosoinnissa käytetään erilaisia lihasten rasituskokeita, seerumin vasta-ainemäärityksiä ja neurofysiologisia menetelmiä (myasthenia-ENMG) (1,3). Immunoglobuliini G (IgG) -autovasta-aineet heikentävät hermo-lihasliitoksen transmissiota sitoutumalla asetyylikoliinireseptoreihin (AChR) tai muihin hermo-lihasliitoksen rakenteisiin (lihasspesifinen tyrosiinikinaasi (MuSK), LDL-reseptoriin liittyvä proteiini 4 (LRP4)) (4). Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavista noin 85 %:lla on AChR-vasta-aineita (2).

Suomessa vuonna 2014 niiden yli 15-vuotiaiden potilaiden määrä, jotka olivat oikeutettuja myasthenia graviksen lääkkeiden lääkekorvattavuuteen, oli 1321 (5). Tämän perusteella esiintyvyys Suomessa olisi 29/100 000. Alle 40-vuotiaana sairastuneet ovat useimmiten naisia, mutta myöhemmin sairastuneissa ei ole sukupuolten välisiä eroja (6). Kansainvälisessä katsausartikkelissa myasthenia graviksen ilmaantuvuuden on raportoitu olevan keskimäärin 1/100 000 ja esiintyvyyden vastaavasti keskimäärin 10/100 000 (7).

2.2 Hoitovaihtoehdot myasthenia graviksen hoidossa

Vuonna 2016 on julkaistu kansainvälinen hoitosuositus myasthenia graviksen hoitoon ja sitä on päivitetty vuonna 2021 (8,9). Myös Britanniassa on julkaistu hoitosuositus vuonna 2015 (10). Suomessa ei ole julkaistu kansallista hoitosuositusta, mutta hoito vastaa pääosin kansainvälisiä hoitosuosituksia (8,11).

Myasthenia gravikseen ei ole parantavaa hoitoa, mutta osalla potilaista oireet vähenevät merkittävästi lääkehoidolla tai saavutetaan pitkäaikainen remissio. Yleistyneen myasthenia graviksen oireenmukaiseen hoitoon kuuluu koliiniesteraasin estäjä pyridostigmiini ja lisälääkkeenä käytetään toisinaan erityisluvullista pitkävaikutteista distigmiiniä (8,11). Jos pyridostigmiinillä ei saavuteta riittävää hoitovastetta, voidaan lääkitykseen lisätä immunosuppressiivinen lääkitys, useimmiten prednisoloni. Osa potilaista tarvitsee pitkäaikaista glukokortikoidihoitoa tai toisen immunosuppressiivisen lääkehoidon, jotta glukokortikoidiannosta pystytään pienentämään (10,11). Vaihtoehtoja lisälääkkeeksi on atsatiopriini ja rituksimabi, harvemmin mykofenolaattimofetiili tai metotreksaatti. Ekulitsumabi on tarkoitettu myasthenia graviksen hoitoon sellaisilla potilailla, jotka eivät saa vastetta tavanomaisesta hoidosta (12), mutta tätä valmistetta ei toistaiseksi ole käytetty Suomessa.

Kun myasthenia graviksen diagnoosi on varmistunut, tutkitaan, löytyykö potilaalta kateenkorvan liikakasvua tai kateenkorvakasvainta eli tymoomaa (11). Kaikista myasthenia

gravista sairastavista potilaista noin 10–15 %:lla havaitaan tymooma ja yleistynyttä myasthenia gravista sairastavista noin 70 %:lla havaitaan kateenkorvan liikakasvu (13). Jos potilaalla havaitaan tymooma, hänet ohjataan aina tymooman poistoleikkaukseen eli tymektomiaan. Jos yleistynyttä myastheniaa sairastava potilas on alle 65-vuotias ja leikkauskelpoinen, pyritään myös pääsääntöisesti tymektomiaan. Tymektomialla voidaan saavuttaa useammin remissio lääkehoitoon verrattuna (14). Lisäksi tymektomian läpikäyneet potilaat tarvitsevat harvemmin immunosuppressiivista lääkitystä (15).

Heinäkuussa 2022 Euroopan ihmislääkekomitea antoi puoltavan kannanoton ravulitsumabin käyttöaiheen laajennuksesta myasthenia graviksen hoidossa standardihoitoon lisätynä (16). Kyseessä on siis sama käyttöaihe kuin efgartigimodi alfalla.

Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat standardihoito (pyridostigmiini ja tarvittaessa prednisoloni ja muut immunosuppressiiviset lisälääkkeet) sekä ravulitsumabi (**taulukko 1**).

2.3 Efgartigimodi alfa

Efgartigimodi alfa on ihmisen immunoglobuliini G1:stä (IgG1) johdettu Fc-fragmentti, joka sitoutuu neonataali-Fc-reseptoriin (FcRn). FcRn on solun endosomeissa toimiva reseptori, joka suojaa IgG:tä hajotukselta. Efgartigimodi alfa sitoutuu suurella affiniteetilla FcRn:iin, mikä johtaa IgG:n lisääntyneeseen hajottamiseen ja verenkierrossa olevan IgG:n määrän vähenemiseen. Vaikutus kohdistuu kaikkeen IgG:hen eli myös sairauden oireita aiheuttaviin AChR-, MuSK- ja LRP4-vasta-aineisiin, mutta ei muihin vasta-ainetyyppeihin (IgA, IgD, IgE tai IgM). (4,17)

Efgartigimodi alfalle on myönnetty ehdollinen myyntilupa Euroopassa syyskuussa 2022. Se on tarkoitettu lisälääkkeeksi tavanomaiseen hoitoon aikuispotilaille, joilla on yleistynyt myasthenia gravis (gMG) ja jotka ovat asetyylikoliinireseptori (AChR) -vasta-ainepositiivisia (4). Ehdollisen myyntiluvan edellytyksenä on, että myyntiluvan haltija toimittaa EMA:lle päivitetyn turvallisuusanalyysin kuuden kuukauden sisällä myyntiluvan myöntämisestä (18).

Efgartigimodi alfan suositeltu annos on 10 mg/kg yhtenä tunnin pituisena laskimoinfuusiona kerran viikossa 4 viikon ajan. Seuraavat hoitajakset annetaan kliinisen arvion mukaan. Hoitajaksojen tiheys voi vaihdella potilaittäin. Kliinisessä kehitysohjelmassa varhaisin aika seuraavan hoitajakson aloittamiselle oli 7 viikkoa edellisen hoitajakson ensimmäisestä infuusiosta. Seuraavien hoitajaksojen aloittamisen turvallisuutta aiemmin kuin 7 viikon kuluttua edellisen hoitajakson alkamisesta ei ole varmistettu. (4)

2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Aiheesta ei ole valmistunut vielä yhtään arviointia.

3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1 Efgartigimodin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Efgartigimodin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla¹, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (18) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö efgartigimodin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III ADAPT-tutkimukseen ja sen avoimeen yksihaaraiseen jatkotutkimukseen (ADAPT+) (17,18). Yhteenveto tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**. Lisäksi supporttiivista tutkimustietoa on saatavilla faasin II kaksoissokkoutetusta tutkimuksesta (ARGX-113-1602) (19).

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	ADAPT	ADAPT+
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus	ADAPT-tutkimuksen avoin yksihaarainen faasin III jatkotutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03669588 EudraCT Number: 2018-002132-25 ARGX-113-1704	ClinicalTrials.gov: NCT03770403 EudraCT Number: 2018-002133-37 ARGX-113-1705
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on yleistynyt myastenia gravis	Potilaat, jotka olivat ADAPT-tutkimuksessa loppuun asti
Interventio	Efgartigimodi + standardihoito (n = 84)	Efgartigimodi (n = 139)
Vertailuhoidot	Lumehoito + standardihoito (n = 83)	Ei vertailuhoidoa
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	MG-ADL-vasteen ^a saaneiden potilaiden osuus niistä potilaista, joilla on AChR-vasta-aineita	Turvallisuus potilailla, joilla on AChR-vasta-aineita
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	QMG-vasteen saajien osuus MG-ADL-vasteen saajien osuus kaikista potilaista MG-ADL-pisteiden kliinisesti merkittävän paranemisen säilymisaika Aika ilman kliinisesti merkittävää paranemista neljännen infuusion jälkeen Varhaisen vasteen saajien osuus	Turvallisuus koko tutkimuspopulaatiossa
Mediaani seuranta-aika	Ei tietoa seuranta-ajan mediaanista, tutkimuksen kesto 26 viikkoa	Välianalyysi (data cut-off 1.2.2021): 363 päivää
Lähteet	(17,18)	(18)

^a ≥ 2 pisteen parannus ≥ 4 viikon ajan; **MG-ADL**: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; **AChR**: asetyylkoliinireseptori; **QMG**: Quantitative Myasthenia Gravis.

¹ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (5.9.2022) hakutermillä "efgartigimod OR ARGX-113". Haku tuotti 44 osumaa. Näistä yksi käsitteli faasin III ADAPT-tutkimusta (17) ja yksi faasin II tutkimusta NCT02965573 (19).

3.1.1 ADAPT-tutkimus

ADAPT-tutkimukseen otettiin mukaan myasthenia gravista sairastavia potilaita, joiden taudin luokitus Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) oli asteikolla 2–4 ja heidän tuloksensa MG-ADL-asteikolla oli vähintään 5 (18). ADAPT-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty **liitteessä 2**.

Tutkimuksessa 167 potilasta satunnaistettiin 1:1 saamaan joko efgartigimodia tai lumehoitoa yhdessä standardihoidon kanssa. Satunnaistaminen stratifioitiin AChR-vasta-aineiden (seropositiiviset vs. seronegatiiviset), standardihoidon (ei-steroidinen immunosuppressiivinen lääkitys [NSIST] vs. ei NSIST) ja japanilaisuuden mukaan (japanilainen vs. ei japanilainen). (18)

Potilaat

ADAPT-tutkimuksen efgartigimodihaarassa mediaani-ikä oli 45 vuotta ja lumehaarassa 46 vuotta. Suurin osa potilaista (85 %) oli 18–65-vuotiaita ja loput olivat tätä vanhempia. Naisia oli efgartigimodihaarassa 75 % ja lumehaarassa 66 % potilaista. Mediaaniaika alkuperäisen diagnoosin saamisesta oli efgartigimodihaarassa 6,9 vuotta ja lumehaarassa 7,4 vuotta. Suurimmalla osalla potilaista (86 %) oli käytössä immunosuppressiivinen hoito ja suurin osa potilaista oli AChR-vasta-ainepositiivisia (77 %). Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jos he olivat saaneet rituksimabia tai ekulitsumabia viimeisen kuuden kuukauden aikana tai heille oli tehty tymektomia viimeisen kolmen kuukauden aikana. Yksityiskohtaisempi kuvaus potilaiden ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 3**. (18)

Interventio ja vertailuhoito

ADAPT-tutkimuksessa potilaat saivat yhdessä standardihoidon lisäksi joko efgartigimodia tai lumehoitoa laskimoinfuusiona annoksella 10 mg/kg (18). Infuusioita annettiin hoitosykleissä, joissa infuusiota annettiin kerran viikossa ensimmäisten neljän viikon ajan (17). Uuden hoitosyklin aloittaminen oli mahdollista aikaisintaan kahdeksan viikon kuluttua edellisen hoitosyklin alusta. Ensimmäisen hoitosyklin jälkeen seuraavat hoitosykliä aloitettiin potilaiden yksilöllisen vasteen mukaisesti. Hoidon kesto oli maksimissaan 26 viikkoa ja tutkimuksen aikana oli mahdollista saada enintään kolme hoitosykliä.

Efgartigimodihoitoa tai lumetta annettiin standardihoidon lisänä. Potilailla tuli olla käytössä myasthenia graviksen hoitoon vähintään yksi lääke, esimerkiksi koliiniesteraasestäjä, kortikosteroidi tai ei-steroidinen immunosuppressiivinen lääke.

Hoidon kesto

Keskimääräinen hoidon kesto määriteltynä ensimmäisestä annoksesta tutkimuksen loppuun oli efgartigimodihaarassa 151,6 päivää ja lumehaarassa 151,7 päivää. Molemmissa hoitohaarassa potilaat saivat enintään kolme hoitosykliä. Jokaisen hoitosyklin kesto oli samankaltainen kummassakin haarassa. Kummassakin haarassa ensimmäisen hoitosyklin mediaanikesto oli 72 päivää (vaihteluväli 16–190), toisen hoitosyklin mediaanikesto 71 päivää (56–120) ja kolmannen hoitosyklin mediaanikesto 58 päivää (15–67). Suurimmalla osalla AChR-vasta-ainepositiivisista potilaista ensimmäinen ja toinen hoitosykli kesti 10 viikkoa (45 % ja 62 % potilaista) ja kolmas kahdeksan viikkoa (62,5 %). (18)

Tutkimuksen aikana efgartigimodihaarassa 21 potilasta (25 %) sai yhden hoitosyklin, 56 potilasta (67 %) kaksi hoitosykliä ja seitsemän (8 %) potilasta kolme hoitosykliä. Vastaavasti

lumehaarassa 26 potilasta (31 %) sai yhden hoitosyklin, 54 potilasta (65 %) kaksi hoitosykliä ja kolme potilasta (4 %) kolme hoitosykliä. Hoidon lopetti viisi potilasta efgartigimodihaarassa ja kymmenen lumehaarassa. Lähes kaikki lopettamiset tapahtuivat ensimmäisen hoitosyklin aikana. (17)

Lopputulospuuttajat

Tutkimuksen ensisijainen lopputulospuuttaja oli MG-ADL-vasteen (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) saaneiden osuus mitattuna ensimmäisessä hoitosykliässä AChR-vasta-aine-positiivisilla potilailla. (18)

Toissijaisia lopputulospuuttajia oli QMG-vasteen (Quantitative Myasthenia Gravis) saaneiden osuus ensimmäisessä hoitosykliässä AChR-vasta-aine-positiivisilla potilailla, MG-ADL-vasteen saaneiden osuus ensimmäisessä hoitosykliässä koko tutkimuspopulaatiossa, niiden AChR-vasta-aine-positiivisten potilaiden osuus, jotka saavuttivat kliinisesti merkittävän muutoksen parempaan MG-ADL-mittarilla ensimmäisten 126 päivän aikana, ensimmäisen syklin jälkeen aika, jolloin kliinistä paranemista ei saavutettu AChR-vasta-aine-positiivisilla potilailla sekä aika aikaiseen MG-ADL-vasteen saamiseen AChR-vasta-aine-positiivisilla potilailla (17). Tulospuuttajien määritelmät on esitetty tarkemmin **liitteessä 3**. Sekundääriset lopputulospuuttajat testattiin hierarkkisessa järjestyksessä (18). Lisäksi tutkittiin turvallisuutta koko tutkimuspopulaatiossa ja alaryhmissä. MG-QoL15r²- ja MGC³-mittareita käytettiin tertiärisinä tai eksploraatiivisia tulospuuttajina.

MG-ADL-asteikolla arvioidaan yleistyneen myasthenia graviksen vaikutusta päivittäisiin toimintoihin. Kokonaispistemäärän vaihteluväli on 0–24 ja korkeammat pisteet viittaavat suurempaan toiminnanvajakseen. ADAPT-tutkimuksessa MG-ADL-vasteen saavutti, jos potilaalla oli vähintään kaksi pistettä pienempi pistemäärä lähtötasoon verrattuna yhtäjaksoisesti vähintään neljän viikon ajan siten, että ensimmäinen pienempi pistemäärä havaittiin viimeistään yhden viikon kuluttua hoitosyklin viimeisestä infuusiosta. QMG-luokitusjärjestelmä arvioi lihasheikkoutta ja sen vaihteluväli on 0–39. ADAPT-tutkimuksessa QMG-vasteen saavutti, jos potilaan kokonaispistemäärä oli vähintään kolme pistettä pienempi hoitojakson lähtötasoon verrattuna vähintään neljän peräkkäisen viikon ajan kuten edellä. (4)

3.1.2 ADAPT+-tutkimus

ADAPT-tutkimuksen päättyessä potilaille tarjottiin mahdollisuutta osallistua ADAPT+-jatkotutkimukseen, joka on avoin, yksihaarainen, monikeskustutkimus, joka kestää kolme vuotta (18).

Potilaat

ADAPT+-tutkimukseen otettiin mukaan 151 potilasta ja heistä 139 potilasta sai vähintään yhden annoksen efgartigimodia. Näistä 73 potilasta oli ADAPT-tutkimuksessa ollut efgartigimodihaarassa ja 66 potilasta lumehaarassa. (18)

Valtaosa potilaista oli AChR-vasta-ainepositiivisia (76 %). Potilaiden mediaani-ikä oli 45 vuotta ja suurin osa potilaista oli valkoihoisia (88 %) ja naisia (71 %). Mediaaniaika

² 15-item Myasthenia Gravis Quality of Life scale (revised version).

³ Myasthenia Gravis Composite.

myasthenia gravis -diagnoosista oli 7,1 vuotta. Lähtötilanteessa mediaani MG-ADL-pistemäärä oli 10 ja QMG-pistemäärä 16. (18)

Hoidon kesto

Väliallyksissä (data cut-off 1.2.2021) 29 potilasta (21 %) oli lopettanut hoidon ja 110 potilaalla (79 %) hoito vielä jatkui. Mediaani ensimmäisen hoitosyklin kesto oli 64 päivää, toisen hoitosyklin kesto 57 päivää ja hoitosykleissä 3–10 mediaanikesto oli 50–54 päivää. Keskimääräinen hoidon kesto ja seuranta-aika väliallyksissä oli 363 päivää. (18)

Lopputulospuuttajat

Päätulospuuttaja tutkimuksessa oli pitkäaikainen efgartigimodin turvallisuus ja siedettävyys AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla. Toissijainen tulospuuttaja oli pitkäaikainen turvallisuus ja siedettävyys koko populaatiossa. Eksploraatiivisia lopputulospuuttajia olivat keskimääräinen MG-ADL- ja QMG-pistemäärien muutos lähtötilanteesta viikkoon kolme asti AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla ja koko populaatiossa. (18)

3.2 Efgartigimodin vaikutus hoidon lopputuloksiin

3.2.1 ADAPT-tutkimuksen tulokset

Tässä raportoidaan ADAPT-tutkimuksen tuloksia lopullisesta analyysiajankohdasta (**taulukko 3**).

Taulukko 3. Yhteenveto keskeisistä ADAPT-tutkimuksen tuloksista (database lock 13.5.2020) (18).

	Efgartigimodi	Lumehoito	Odds ratio (95 %:n LV)
AChR-vasta-aine-positiiviset potilaat	n = 65	n = 64	
MG-ADL-vasteen saavuttaneiden osuus ensimmäisen syklin aikana, n (%)	44 (68)	19 (30)	4,95 (2,21–11,53)
QMG-vasteen saavuttaneiden osuus ensimmäisen syklin aikana, n (%)	41 (63)	9 (14)	10,84 (4,18–31,20)
Kaikki potilaat	n = 84	n = 83	
QMG-vasteen saavuttaneiden osuus ensimmäisen syklin aikana, n (%)	57 (68)	31 (37)	3,70 (1,85–7,58)

AChR: asetyylikoliinireseptori; **MG-ADL:** Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; **QMG:** Quantitative Myasthenia Gravis.

Tulokset MG-ADL-asteikolla

Päätulospuuttajana oli MG-ADL-vasteen saavuttaneiden osuus ensimmäisessä hoitosyklissä AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla. Vasteen saavutti ensimmäisessä hoitosyklissä efgartigimodihaarassa 44/65 (68 %) potilasta ja lumehaarassa 19/64 (30 %) potilasta. Vastaavasti toisessa hoitosyklissä vasteen saavutti efgartigimodihaarassa 36/51 (70 %) potilasta ja lumehaarassa 11/43 (26 %) potilasta. (18)

MG-ADL-vasteen saavuttaneilla AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla vasteen kesto oli 5 viikkoa viidellä (11 %) potilaalla, 6–7 viikkoa 14 (32 %) potilaalla, 8–11 viikkoa kymmenellä

potilaalla (23 %) ja vähintään 12 viikkoa 15 potilaalla (34 %). 84 %:lla havaittiin vasteen alkaminen kahden viikon kuluessa ensimmäisestä infuusiosta. (18)

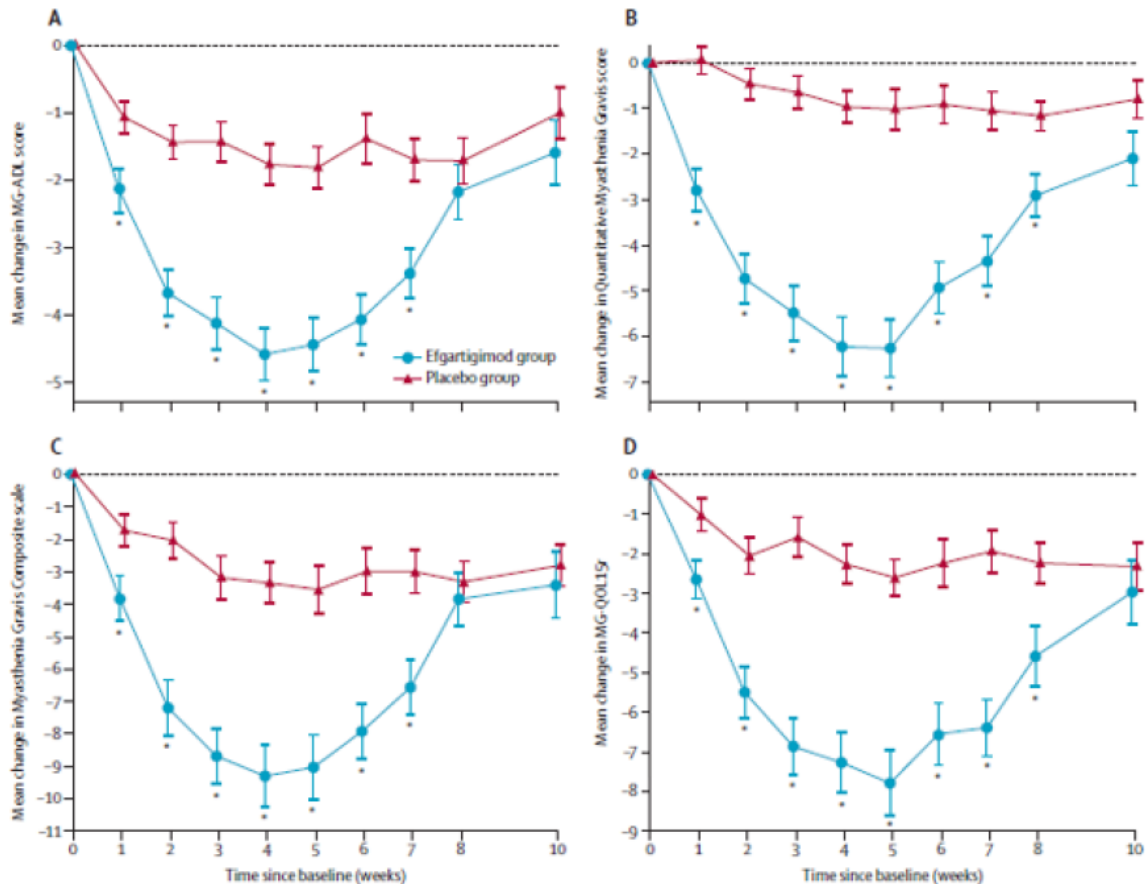
Keskimääräinen muutos AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla MG-ADL-asteikolla oli efgartigimodihaarassa -4,1 pistettä ja lumehaarassa -1,3 pistettä. (18)

Tulokset QMG-luokituksella

AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla QMG-vasteen saavuttaneiden osuus ensimmäisessä hoitosykliässä oli efgartigimodihaarassa 41/65 (63 %) potilasta ja lumehaarassa 9/64 (14 %) potilasta. Vastaavasti toisessa hoitosykliässä osuudet olivat efgartigimodihaarassa 24/51 (47 %) potilasta ja lumehaarassa 5/43 (12 %) potilasta. (4)

Eksploratiiviset analyysit

AChR-vasta-ainepositiivisilla efgartigimodihaaran potilailla oli korkeampi keskimääräinen parannus MG-ADL:llä, QMG:llä, MGC:llä ja MG-QOL15r:llä mitattuna ensimmäisessä hoitosykliässä verrattuna lumehaaraan (**kuvio 1**). Suurin parannus nähdään MG-QOL15r-mittarilla viikolla viisi ja muilla mittareilla viikolla neljä. (18)



Kuvio 1. Keskimääräiset ADAPT-tutkimuksen tulokset AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla ensimmäisen 10 viikon ajalta **A:** MG-ADL-asteikolla; **B:** QMG-asteikolla; **C:** Myasthenia Gravis composite -asteikolla; ja **D:** MG-QOL15r-asteikolla (18). Sinisellä viivalla on kuvattu efgartigimodihaaran tulokset ja punaisella viivalla lumehaaran tulokset.

3.2.2 ADAPT+-tutkimuksen tulokset

ADAPT+-tutkimuksen AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla keskimääräinen muutos MG-ADL-asteikolla lähtötilanteesta hoitosykliin yhdeksän asti oli suurempi potilailla, jotka olivat ADAPT-tutkimuksessa saaneet efgartigimodia verrattuna potilaisiin, jotka olivat saaneet lumehoitoa. Samankaltaiset tulokset havaittiin koko potilaspopulaatiossa. (18)

3.3 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysien tuloksia koko mITT-populaatiosta on esitetty **liitteessä 5**. Ennalta määritellyt alaryhmäanalyysit olivat:

- Japanilaiset potilaat vs. ei japanilaiset potilaat
- NSIST-lääkitys vs. ei NSIST-lääkitystä
- AChR-vasta-ainepositiiviset vs. ei AChR-vasta-ainepositiiviset potilaat
- Ikäryhmät 18–64 vs. ≥ 65 -vuotiaat
- Sukupuoli
- Alue (Yhdysvallat, Japani, muu maailma)
- MG-ADL-tulos lähtötilanteessa (5–7, 8–9, ≥ 10)

Alaryhmäanalyysin tulosten mukaan japanilaisilla potilailla ei havaittu positiivista vaikutusta efgartigimodilla verrattuna lumeeeseen. Tässä potilasryhmässä MG-ADL-vasteen saavuttaneiden osuus oli kummassakin haarassa 43 %. Japanilaisia oli tutkimuksessa melko vähän, alle 10 % kaikista potilaista, joten tuloksiin tulee suhtautua varauksella.

3.3.1 AChR-vasta-ainenegatiiviset potilaat

AChR-vasta-ainenegatiivisilla potilailla ensimmäisen hoitosyklin aikana 13 potilasta (68 %) efgartigimodihaarassa ja 12 potilasta (63 %) lumehaarassa saavuttivat MG-ADL-vasteen. Vastaavasti keskimääräinen muutos MG-ADL-pistemäärässä oli -4,2 efgartigimodihaarassa ja -2,7 lumehaarassa. Ensimmäisen hoitosyklin aikana 10 potilasta (53 %) efgartigimodihaarassa ja 7 potilasta (37 %) lumehaarassa saavuttivat QMG-vasteen. EMAn arviointiraportissa todetaan, että ADAPT-tutkimuksen tuloksista ei voida päätellä efgartigimodin olevan parempi kuin lumehoito johtuen alhaisesta AChR-vasta-ainenegatiivisten potilaiden määrästä ja tutkimuksen päätulosmuuttujan määritelmästä. Näin ollen käyttöaihe on rajattu ainoastaan AChR-vasta-ainepositiivisille potilaille. (18)

3.4 Epäsuora vertailu

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle epäsuoran vertailun ravulitsumabiin. ADAPT-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita riippumatta heidän AChR-vasta-ainestatuksestaan, mutta epäsuorassa vertailussa huomioitiin ainoastaan AChR-vasta-ainepositiiviset potilaat.

Ravulitsumabin tehoa on tutkittu yleistynyttä myasthenia gravista sairastavilla AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla faasin III kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa CHAMPION. CHAMPION-tutkimuksessa 86 potilasta satunnaistettiin saamaan ravulitsumabia ja 89 potilasta lumehoitoa. Ravulitsumabia tai lumehoitoa annosteltiin päivinä 1 ja 15, ja sen jälkeen kahdeksan viikon välein. Ensisijainen lopputulosmuuttuja tutkimuksessa oli MG-ADL-pistemäärän muutos lähtötilanteesta viikkoon 26. Toissijaisia

lopputulosmuuttujia mitattiin muutoksena lähtötilanteesta viikkoon 26 QMG-pistemäärällä, MG-QOL15r-mittarilla, Neuro-QoL Fatigue pistemäärällä, vasteanalyysi MG-ADL-mittarilla (vähintään 3 pisteen muutos). Tulokset toissijaisilla lopputulosmuuttujilla arvoitiin hierarkkisessa järjestyksessä. (20)

3.4.1 Epäsuoran vertailun menetelmät

Epäsuora vertailu toteutettiin ankkuroidulla kaltaistetulla epäsuoralla vertailulla (matching-adjusted indirect comparison, MAIC), jossa yhteisenä vertailuna oli lumehoito. ADAPT-tutkimuksen potilaat kaltaistettiin vastaamaan CHAMPION-tutkimuksen potilaita painottamalla tiettyjä ominaispiirteitä. Ominaispiirteet valittiin ADAPT-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä käytettyjen stratifiointitekijöiden mukaan:

- Aika diagnoosista
- Glukokortikoidien käyttö lähtötilanteessa
- Ei-steroidinen immunosuppressiivinen lääkitys lähtötilanteessa
- MG-ADL-pisteet lähtötilanteessa

Epäsuorassa vertailussa hoidon vaikuttavuutta arvioitiin seuraavien tulosmuuttujien osalta:

- MG-ADL-pisteiden muuttuminen lähtötilanteesta
- Niiden potilaiden osuus, joilla on parhaimman vasteen saavuttaessa 2, 3, 4, 5 tai 6 pisteen alenema MG-ADL-asteikolla
- Hoidettavien potilaiden lukumäärä yhden potilaan hyötymiseksi hoidosta (NNT-luku, number needed to treat)
- MG-ADL- ja QMG-asteikkojen käyrän alla oleva pinta-ala (AUC, area under the curve)

MG-ADL-pistemäärän muuttumista lähtötilanteesta tarkasteltiin ADAPT-tutkimuksessa viikolla 4 ja CHAMPION-tutkimuksessa viikolla 26. Kyseiset viikot valittiin sen mukaan, milloin havaittiin paras vaste. CHAMPION-tutkimuksessa tätä ei kuitenkaan ollut määritelty, mutta sen oletettiin olevan viikolla 26 ensisijaisen lopputulosmuuttujan mukaan. MG-ADL-pistemäärää kuvaavasta kuvaaja CHAMPION-tutkimuksessa nähdään, että suuri osa muutoksesta tapahtuu ennen viikkoa neljä, jolloin epäsuora vertailu tehtiin siten, että ADAPT-tutkimuksen tuloksia verrattiin CHAMPION-tutkimuksen viikkojen neljä ja 26 tuloksiin.

Niiden potilaiden osuus, joilla parhaimman vasteen saavuttaessa oli 2, 3, 4, 5 tai 6 pisteen alenema MG-ADL-asteikolla, laskettiin ADAPT-tutkimuksesta yleistetyllä lineaarisella mallilla, jossa hoitoaara ja lähtötilanteen MG-ADL-pistemäärä olivat kovariaatteja. CHAMPION-tutkimuksen tulokset saatiin julkaistusta artikkelista ja keskivirhe laskettiin olettaen normaalisuus. Viisi NNT-lukua laskettiin jokaiselle MG-ADL-pistemäärän (2, 3, 4, 5 tai 6) alenemalle.

AUC laskettiin lähtötilanteesta viikkoon 26 asti potilaskohtaisesta datasta. Hoitoaaraa, MG-ADL-pistemäärää lähtötilanteessa ja kahta stratifiointitekijää (japanilainen vs. ei japanilainen sekä ei-steroidinen immunosuppressiivinen lääkitys) käytettiin kovariaatteina. Ravulitsumabile ei ollut saatavilla potilaskohtaista dataa, joten tulokset saatiin julkaistuista kuvaajista.

3.4.2 Epäsuoran vertailun tulokset

Efgartigimodi-ryhmässä efektiivinen otoskoko (ESS) oli 102 potilasta. Epäsuoran vertailun tulokset kaikkien tarkasteltavien tulosmuuttujien osalta on esitetty **taulukoissa 4–7**.

Myyntiluvan haltijan mukaan tuloksiin sisältyy jonkin verran epävarmuutta, mutta epäsuoran vertailun tuloksista voidaan alustavasti päätellä, että efgartigimodi voi olla vaikutuksiltaan parempi kuin ravulitsumabi yleistynyttä myasthenia gravista sairastavilla AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla.

Taulukko 4. Epäsuoran vertailun tulokset MG-ADL-pistemäärän osalta.

	MG-ADL-muutos lähtötilanteesta, keskiarvo (SD)	p-arvo
Efgartigimodi (vko 4) vs. ravulitsumabi (vko 26)	-1,4 (0,7)	< 0,05
Efgartigimodi (vko 4) vs. ravulitsumabi (vko 4)	-1,9 (0,7)	<0,05

Taulukko 5. Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat vähintään 2, 3, 4, 5 tai 6 pisteen aleneman.

	Potilaiden osuus, jotka saavuttivat vähintään x pisteen aleneman				
	2 pistettä	3 pistettä	4 pistettä	5 pistettä	6 pistettä
ADAPT-tutkimus					
Efgartigimodi, % (LV)	80,9 (70,1–91,6)	75,2 (63,3–87,1)	68,1 (55,3–80,9)	61,0 (47,6–74,4)	44,0 (30,4–57,6)
Lume, % (LV)	49,1 (35,4–62,8)	6,8 (24,1–50,7)	25,3 (13,3–37,4)	14,5 (4,8–24,3)	10,8 (2,1–19,5)
CHAMPION-tutkimus					
Ravulitsumabi, % (LV)	63,9 (53,1–74,7)	56,7 (45,6–67,8)	42,5 (31,4–53,6)	31,6 (21,1–42,1)	9,7 (3,0–16,3)
Lume, % (LV)	53,0 (41,9–64,1)	31,4 (23,6–44,6)	24,7 (15,1–34,3)	15,0 (7,1–22,9)	4,5 (13,5–32,3)
Epäsuoran vertailun tulokset					
% (LV)	20,9 (-2,4–44,2)	15,2 (-8,5–38,8)	25 (1,9–48,0)	29,9 (8,5–51,3)	18,1 (-1,8–37,9)

Taulukko 6. Hoidettavien potilaiden lukumäärä, jotta vähintään yhden potilaan MG-ADL-pistemäärä alenee vähintään x pistettä (NNT-luku).

	Efgartigimodi	Ravulitsumabi
2 pistettä	3,1	9,2
3 pistettä	2,6	4,4
4 pistettä	2,3	5,6
5 pistettä	2,1	6,0
6 pistettä	3,0	6,6

Taulukko 7. MG-ADL- ja QMG-asteikkojen käyrän alla oleva pinta-ala (AUC).

	AUC, pienimmän neliösumman keskiarvo (SE)	
	MG-ADL	QMG
Efgartigimodi vs. lume	-40,3 (11,2)***	-59,8 (15,8)***
Ravulitsumabi vs. lume	-31,6 (12,8)**	-46,1 (15,9)**
Efgartigimodi vs. ravulitsumabi	-8,7 (17,0)	-13,7 (22,4)

***p-arvo < 0,001, **p-arvo < 0,05.

3.4.3 Fimean kommentit epäsuoraan vertailuun

ADAPT- ja CHAMPION-tutkimuksissa oli erilaiset lopputulosmuuttujat, joten epäsuorassa vertailussa käytetyt lopputulosmuuttujat ovat keinotekoiset. Myyntiluvan haltijalla ei myöskään ollut CHAMPION-tutkimuksesta potilaskohtaista dataa, joten tuloksia on tulkittu julkaistun artikkelin kuvaajista. Tämä aiheuttaa epäsuoran vertailun tuloksiin epävarmuutta.

Kahden potilasjoukon kaltaistuksessa tulisi ottaa huomioon kaikki vaikutusta muokkaavat tekijät. Tässä tapauksessa tekijöiksi oli valittu ainoastaan neljä: ADAPT-tutkimuksen alaryhmäanalyysien stratifiointitekijät. Valintaa oli perusteltu ADAPT-tutkimuksen tutkimusprotokollalla, joten epäselväksi jää, onko kaikki vaikutusta muokkaavat tekijät todella otettu huomioon. Esimerkiksi ikä ei kuulunut näihin vaikutusta muokkaaviin tekijöihin. ADAPT-tutkimuksessa efgartigimodihaarassa AChR-positiivisten potilaiden keskimääräinen ikä oli 45, kun taas CHAMPION-tutkimuksissa ravulitsumabihaarassa potilaiden keskimääräinen ikä oli 58 vuotta. Myöskään sukupuolta ei ollut valittu vaikutusta muokkaavaksi tekijäksi, ja myös siltä osin tutkimusten potilaspopulaatiot erosivat toisistaan.

MG-ADL-pistemäärän osalta epäsuoraan vertailuun valittiin tulosmuuttujaksi pistemäärän muutos efgartigimodin osalta viikon 4 kohdalta ja ravulitsumabin osalta viikon 26 kohdalta. Tätä perusteltiin sillä, että näissä aikapisteissä oletettiin parhaan vasteen tapahtuvan. Efgartigimodin osalta näin onkin, mutta ravulitsumabin osalta asia jää epäselväksi. Fimean arviointiryhmän mukaan eri aikapisteissä tapahtuvan vertailun tuloksista ei voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Aika parhaan vasteen saavuttamiseen ei myöskään ollut ennalta määriteltä lopputulosmuuttuja tutkimuksissa, joten kyseessä on keinotekoinen lopputulosmuuttuja.

Efgartigimodilla ja ravulitsumabilla on erilaiset toimintamekanismit, jolloin hoidon vaikutuksen ei välttämättä voida olettaa toteutuvan samassa ajassa. Efgartigimodin tuloksista nähdään, että paras vaste saavutetaan viikon neljä kohdalla, mutta sen jälkeen vaikutus hiipuu. Vastaavasti ravulitsumabilla vaikutuksen hiipumista viikkoon 26 asti ei nähdä samalla tavalla. Tässä voi auttaa tulosten tarkastelu koko 26 viikon ajalta, kuten myyntiluvan haltija oli AUC-analyysissä tehnyt. Epäsuoran vertailun tulokset AUC:n osalta eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä.

Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuora vertailu efgartigimodin ja ravulitsumabin välillä sisältää paljon epävarmuutta, eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

3.5 Turvallisuus

Efgartigimodin turvallisuuden arviointi perustuu pääosin kahteen yleistynyttä myasthenia gravista koskevaan faasin III tutkimukseen (ADAPT ja ADAPT+, data cut-off 1.2.2021).

Näiden lisäksi huomioitiin tarvittaessa yleistynyttä myasthenia gravista koskeva faasin II tutkimus (ARGX-113-1602), jonka tiedot yhdistettiin faasin III tutkimusten kanssa (ns. PB2, pooling block 2). Yleistynyttä myasthenia gravista sairastaneista 162 potilaasta, joille annettiin efgartigimodia laskimoinfuusiona annoksella 10 mg/kg, 84 sai valmisteyhteenvedon mukaista hoitoa ensimmäisten 28 viikon aikana (ADAPT) ja 139 osallistuivat jatkotutkimuksiin (ADAPT+). Yhteenvedo pääasiallisten tutkimusten haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 8.** (18)

Seuranta-aika ADAPT-tutkimuksessa oli kolme sykliä, joiden pituuden keskiarvo efgartigimodi-ryhmässä oli 94,4, 71,4 ja 53,7 päivää ja lumehoitoa saaneiden ryhmässä vastaavasti 98,4, 75,5 ja 62,0 päivää. ADAPT+-tutkimuksessa (data cut-off 1.2.2021) hoitosyklejä oli annettu enintään kymmenen. Kaiken kaikkiaan seurannassa 143 yleistynyttä myasthenia gravista sairastavaa potilasta sai efgartigimodihoitoa vähintään kuuden kuukauden ajan, 118 potilasta vähintään 12 kuukauden ajan ja 33 potilasta vähintään 18 kuukauden ajan. (18)

Taulukko 8. Yhteenvedo ADAPT- ja ADAPT+-tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista (18, taulukko 39).

	ADAPT (ARGX-113-1704)		ADAPT+ (ARGX-113-1705)		
	Efgartigimodi (n = 84) n (% potilaista)	Lumehoito (n = 83) n (% potilaista)	Efgartigimodi- efgartigimodi (n = 73) n (% potilaista)	Lumehoito- efgartigimodi (n = 66) n (% potilaista)	Efgartigimodi yhteensä (n = 139) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat					
Vähintään yksi haittatapahtuma	65 (77,4)	70 (84,3)	61 (83,6)	51 (77,3)	112 (80,6)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	9 (10,7)	8 (9,6)	15 (20,5)	11 (16,7)	26 (18,7)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	4 (4,8)	7 (8,4)	14 (19,2)	7 (10,6)	21 (15,1)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	3 (3,6)	3 (3,6)	6 (8,2)	2 (3,0)	8 (5,8)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0	0	4 (5,5)	1 (1,5)	5 (3,6)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat					
Vähintään yksi haittatapahtuma	26 (31,0)	22 (26,5)	23 (31,5)	16 (24,2)	39 (28,1)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	1 (1,2)	0	0	0	0

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

SAE: Vakava haattatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoiton aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Väliallyysissä (data cut-off 1.2.2021) suurin osa (yli 75 %) kaikista potilaista oli kokenut vähintään yhden minkä tahansa asteisen haattatapahtuman. Valtaosa haattatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia. ADAPT-tutkimuksessa lumehoidolla hoidetuilla havaittiin hieman enemmän haattatapahtumia efgartigimodilla hoidettuihin nähden (77,4 % efgartigimodi vs. 84,3 % lume). Vakavan haattatapahtuman sai ADAPT-tutkimuksessa alle kymmenes potilaista (4,8 % efgartigimodi vs. 8,4 % lume) ja ADAPT+-tutkimuksessa noin joka kuudes (15,1 %).

Yleisimmät haattatapahtumat ADAPT-tutkimuksessa olivat päänsärky (28,6 % efgartigimodiryhmässä vs. 27,7 % lumehoito-ryhmässä), nenänielutulehdus (11,9 % vs. 18,1 %), ylähengitystietulehdus (10,7 % vs. 4,8 %) ja pahoinvointi (8,3 % vs. 10,8 %). ADAPT+-tutkimuksen yleisimmät haattatapahtumat olivat päänsärky (22,3 % potilaista), nenänielutulehdus (10,8 %), ripuli (8,6 %), virtsatietulehdus (7,2 %), suunielun kipu (5 %), nivelkipu (5 %), pahoinvointi (5 %) ja kuume (5 %). Haattatapahtumia havaittiin enemmän hoidon alkuvaiheessa hoidon myöhempisiin sykleihin verrattuna. Yleisimmät haattatapahtumat on esitelty tarkemmin **taulukossa 9.** (18)

Taulukko 9. Yleisimmät haattatapahtumat ADAPT- ja ADAPT+-tutkimuksissa (18, taulukko 42).

Yleisimmät haattatapahtumat	ADAPT (ARGX-113-1704)		ADAPT+ (ARGX-113-1705)		
	Efgartigimodi (n = 84) n (% potilaista)	Lumehoito (n = 83) n (% potilaista)	Efgartigimodi-efgartigimodi (n = 73) n (% potilaista)	Lumehoito-efgartigimodi (n = 66) n (% potilaista)	Efgartigimodi yhteensä (n = 139) n (% potilaista)
Päänsärky	24 (28,6)	23 (27,7)	11 (15,1)	20 (30,2)	31 (22,3)
Nenänielutulehdus	10 (11,9)	15 (18,1)	6 (8,2)	9 (13,6)	15 (10,8)
Ylähengitystietulehdus	9 (10,7)	4 (4,8)	2 (2,7)	3 (4,5)	5 (3,6)
Pahoinvointi	7 (8,3)	9 (10,8)	5 (6,8)	2 (3,0)	7 (5,0)
Virtsatietulehdus	8 (9,5)	4 (4,8)	6 (8,2)	4 (6,1)	10 (7,2)
Ripuli	6 (7,1)	9 (10,8)	5 (6,8)	7 (10,6)	12 (8,6)
Suunielun kipu	3 (3,6)	7 (8,4)	1 (1,4)	6 (9,1)	7 (5,0)
Nivelkipu	2 (2,4)	1 (1,2)	4 (5,5)	3 (4,5)	7 (5,0)
Kuume	1 (1,2)	2 (2,4)	3 (4,1)	4 (6,1)	7 (5,0)

3.5.1 Vakavat haattatapahtumat (SAE)

Väliallyysissä (data cut-off 1.2.2021) raportoitiin hoidon aikana ilmenneitä vakavia haattatapahtumia ADAPT-tutkimuksessa 11 potilaalla (4 (4,8 %) efgartigimodi vs. 7 (8,4 %) lumehoito) ja ADAPT+-tutkimuksessa kaikkiaan 21 potilaalla (15,1 %). ADAPT+-tutkimuksessa vakavat haattatapahtumat ilmenivät tyypillisesti infektioina (6 potilasta),

keskushermoston häiriöinä (5 potilasta) tai kasvaimina (4 potilasta). ADAPT-tutkimuksessa yli kahdella potilaalla ei havaittu samaa haittavaikutusta. Ainoastaan yhden vakavan haittatapahtuman katsottiin johtuneen tarkasteltavasta hoidosta. (18)

3.5.2 Hoidon lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

Hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia raportoitiin ADAPT-tutkimuksessa yhteensä kuudella potilaalla, kolmella (3,6 %) kummassakin hoitohaarassa, ja ADAPT+-tutkimuksessa kaikkiaan kahdeksalla potilaalla (5,8 %). ADAPT-tutkimuksessa kummassakin hoitohaarassa oli eri keskeyttämiseen johtava haittatapahtuma. (18)

3.5.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Tutkimuksissa (data cut-off 1.2.2021) havaittiin viisi (3,6 %) kuolemaan johtanutta haittatapahtumaa. Kaikki haittatapahtumat havaittiin ADAPT+-tutkimuksessa, mutta niiden ei arvioitu olevan efgartigimodi-hoitoon liittyviä. (18)

3.5.4 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat

Efgartigimodiin liittyvät erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat ovat infektiot efgartigimodin aiheuttamasta tilapäisestä IgG-pitoisuuksien laskusta johtuen. ADAPT-tutkimuksessa tällaisia haittoja ilmeni lähes puolella potilaista (efgartigimodi 46,4 % vs. lumehoito 37,3 %). Yleisimmät haittatapahtumat olivat nenänielutulehdus, ylähengitystien tulehdus, virtsatietulehdus ja keuhkoputkentulehdus. ADAPT+-tutkimuksessa haittoja ilmeni myös lähes puolella potilasta (46,8 %). Tyypillisimmät haittatapahtumat olivat nenänielutulehdus, virtsatietulehdus, covid-19, vyöruusu ja ylähengitystien tulehdus. Laajennetussa turvallisuuspopulaatioissa (PB2) havaittiin hoidon indusoima ADA-vaste (lääkeaineeseen kohdistuvien vasta-aineiden muodostuminen) 18,0 %:lla potilaista mutta ADA:n kliininen vaikutus on vielä epäselvä. (18)

3.6 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia efgartigimodin tehosta yleistyneen myasthenia graviksen hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 6**. Tietokannasta tunnistettiin viisi tutkimusta, jotka otettiin lähempään tarkasteluun. Yhdessä meneillään olevassa tutkimuksessa efgartigimodin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan lapsilla, mikä voi tarkoittaa efgartigimodin käyttöaiheen laajenemista tulevaisuudessa. Lisäksi efgartigimodia tutkitaan subkutaanisesti annosteltuna, kun tämänhetkisen myyntiluvan mukaan annostelu tehdään laskimoinfuusiona.

3.7 Pohdinta

ADAPT-tutkimuksessa MG-ADL-vasteen saavuttaneiden osuus oli suurempi efgartigimodihaarassa verrattuna lumehaaraan ensimmäisessä ja toisessa hoitosykliissä AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla. Myös QMG-vasteen saavuttaneiden osuus oli suurempi efgartigimodia saaneilla verrattuna lumehoitoa saaneisiin AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla. ADAPT+-jatkotutkimuksessa vaikutus säilyi.

ADAPT-tutkimuksen tuloksista ei voida päätellä efgartigimodin olevan parempi kuin lumehoito AChR-vasta-ainenegatiivisilla potilailla, johtuen tällaisten potilaiden vähäisestä määrästä tutkimuksessa sekä tutkimuksen päätulosmuuttujan määritelmästä. Näin ollen myös efgartigimodin myyntiluvan mukainen käyttöaihe on rajattu koskemaan ainoastaan AChR-vasta-ainepositiivisia potilaita.

Efgartigimodia on verrattu kliinisessä tutkimuksessa ainoastaan lumehoitoon, minkä takia myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön epäsuoran vertailun ravulitsumabiin verrattuna. Fimean arviointiryhmän mukaan epäsuora vertailu efgartigimodin ja ravulitsumabin välillä sisältää paljon epävarmuutta, eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä. Epävarmuutta aiheutti erityisesti ADAPT- ja CHAMPION-tutkimusten erilaiset lopputulosmuuttujat. Lisäksi epäselväksi jäi, oliko kaikki vaikutusta muokkaavat tekijät otettu huomioon epäsuorassa vertailussa.

Turvallisuuspopulaation potilailla esiintyi melko yleisesti haittavaikutuksia. Suurin osa (yli 75 %) kaikista potilaista oli kokenut vähintään yhden jonkin asteisen haittatapahtuman. Valtaosa haittatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia. Yleisimmät haittatapahtumat ADAPT-tutkimuksessa olivat päänsärky (28,6 % efgartigimodi-ryhmässä vs. 27,7 % lumehoito-ryhmässä), nenänielutulehdus (11,9 % vs. 18,1 %), ylähengitystietulehdus (10,7 % vs. 4,8 %) ja pahoinvointi (8,3 % vs. 10,8 %). ADAPT+-jatkotutkimuksessa raportoitiin edellisten lisäksi myös ripulia (8,6 %) ja virtsatietulehdusta (7,2 %).

Fimean kliininen asiantuntija arvioi efgartigimodihoidon vasteen hyvin lyhytkestoiseksi taudin luonteen huomioiden. Lisäksi ADAPT-tutkimuksessa käytetty vasteen kriteerinä ollut kahden pisteen lasku 24-pisteisellä asteikolla on muutoksena pieni (alle 10 %). Kirjallisuudessa kahden pisteen paranemista MG-ADL-asteikolla on kuitenkin pidetty kliinisesti merkittävänä (21). Tulokset kymmenen viikon kohdalla olivat efgartigimodihoidon ja standardihoidon kanssa samanlaiset, jolloin hoito tulisi uusia vähintään kahdeksan viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Nopeasti toistuvat annostelut rasittavat sekä potilasta että hoitohenkilökuntaa.

Turvallisuuteen liittyvät keskeiset huomiot Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan ovat osittain taustasairaudesta johtuva haittatapahtumien yleisyys, pitkäaikaisseurannan puute sekä hoidon indusoima korkeahko ADA-vaste. ADAPT+-seurantatutkimuksessa havaittiin asteen 3–5 haittoja efgartigimodi-efgartigimodi-ryhmässä 20,5 % potilaista ja lume-efgartigimodi-ryhmässä 16,7 %:lla potilaista, mikä on melkein kaksinkertainen määrä ADAPT-tutkimuksen ryhmiin verrattuna (10,7 % vs. 9,6 %). ADAPT+-tutkimus oli myös kestoiltaan pidempi. Hoidon alkuvaiheen haittatapahtumat kuormittavat potilasta ja terveydenhuoltoa, mutta näin näyttää olevan myös pitkäaikaisen hoidon tapauksessa. Lisäksi 18 %:lla potilaista raportoitiin hoidon indusoima ADA-vaste, jonka merkitys hoidon jatkamisen kannalta sekä vasta-aineiden mittaamisen mahdollisuus normaalien laboratorionkäyntien yhteydessä jää osin epäselväksi ja tulisi selvittää.

4 Kustannukset ja budjettivaikutus

4.1 Potilasmääräarvio

Tuoreen julkaisun mukaan myasthenia graviksen esiintyvyys Suomessa yli 15-vuotiailla on 29/100 000 (5). Aikuisväestön (yli 18-vuotiaat) koko Suomessa oli 4 512 724 vuonna 2021 (22). Tästä laskettuna Suomessa olisi noin 1 300 myasthenia gravista sairastavaa aikuispotilasta. Yleistynyttä tautia sairastaa 85 % potilaista eli noin 1 100 potilasta (11). AChR-vasta-aineita oli noin 77 %:lla ADAPT-tutkimuksen potilasta (17), mikä tarkoittaisi Suomessa noin 856 potilasta.

Efgartigimodihoidon kohderyhmään voidaan olettaa kuuluvan sellaiset potilaat, jotka eivät saa tautia hallintaan pyridostigmiinillä ja prednisolonihoidolla. Fimean klinisen asiantuntijan mukaan näitä potilaita voisi olla noin 10–15 %, eli noin 90–130 potilasta. Budjettivaikutuslaskelma tehdään siten 110 potilaalle.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan efgartigimodihoito kohdennettaisiin niille potilaille, jotka ovat huonossa hoitotasapainossa. Heitä on myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 12,5 % potilaista. Muiltakin osin myyntiluvan haltijan arvio [REDACTED] on lähellä Fimean arviota potilasmäärästä ja noudattaa samaa lähestymistapaa. Myyntiluvanhaltija arvioi kuitenkin osittain ulkomaiseen tutkimustietoon (7) nojaten myasthenia graviksen esiintyvyyden pienemmäksi (22/100 000) kuin Fimea.

4.2 Potilaskohtaiset kustannukset

4.2.1 Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Efgartigimodi alfa

Efgartigimodi on saatavilla 20 ml (400 mg) injektiopulloissa. Myyntiluvan haltijan esittämässä arvioissa oletetaan ADAPT-tutkimukseen nojaten, että injektiopulloja kuluu kaksi yhdellä hoitokerralla. Kaksi injektiopulloa riittää korkeintaan 80 kg painavalle potilaalle, kun efgartigimodin suositeltu annos on 10 mg/kg. Yhdessä sykliä oletetaan olevan neljä infuusiota ja vuoden aikana 3,87 sykliä. Yhden potilaan hoitoon käytetään siten vuoden aikana yhteensä keskimäärin 31 injektiopulloa. Kaikkien oletusten perusteluissa myyntiluvan haltija viittaa ADAPT-tutkimuksen tietoihin. Myyntiluvan haltijan arvioissa eli ole otettu huomioon annostelukustannuksia.

Myyntiluvan haltija on ilmoittanut yhden injektiopullon verottomaksi tukkuhinnaksi 7 721,94 €. Potilaskohtainen vuosikustannus on 239 380,14 €, kun injektiopulloja kuluu 31 vuodessa (taulukko 10).

Ravulitsumabi

Ravulitsumabia annostellaan painon mukaan siten, että aloitusannos on 60–100 kg painavalla henkilöllä 2 700 mg ja ylläpitoannos 3 300 mg. Aloitusannokseen kuluu 9 kappaletta 3 ml (300 mg) injektiopulloja. 15 päivän kuluttua hoitoa jatketaan 8 viikon

sykleissä ylläpitoannoksella, joihin kuluu kuhunkin 11 kappaletta 3 ml injektiopulloja ravulitsumabia. Myyntiluvan haltijan arviossa eli ole otettu huomioon annostelukustannuksia.

Vuodessa syklejä on aloitusannoksen jälkeen kuusi eli yksi potilas tarvitsee yhteensä 75 kappaletta 3 ml injektiopulloa vuodessa. Myyntiluvan haltijan mukaan yhden 3 ml injektiopullon tukkuhinta on 4 917,82 €. Tästä syntyy yhteensä 368 836,50 € vuotuinen potilaskohtainen kustannus (**taulukko 10**).

4.2.2 Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Efgartigimodi alfa

Efgartigimodin suositeltu annos on 10 mg/kg. Kaksi 20 ml (400 mg) injektiopulloa riittää siten korkeintaan 80 kg painavalle potilaalle ja kolme injektiopulloa 120 kg painavalle potilaalle. Jos oletetaan, että puolet potilaista painaa yli 80 kg ja puolet alle 80 kg, keskimääräinen tarve on 2,5 injektiopulloa hoitokertaa kohti. Yhden hoitokerran lääkekustannus on siis keskimäärin 19 591,85 €, kun yhden injektiopullon hinta on 7 721,94 € ja annostelukustannukseksi oletetaan 287 € (23,24). Laskelmassa oletetaan, että injektiopullosta yli jäävää osuutta ei voida hyödyntää.

ADAPT-tutkimuksessa 84:stä efgartigimodia saaneesta potilaasta 21 sai vain yhden hoitosyklin 26 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana (25). Näistä neljä keskeytti hoidon kesken syklin. Kaksi hoitosykliä sai 56 potilasta ja yksi keskeytti kesken syklin. Kolme hoitosykliä sai 7 potilasta, joista yksikään ei keskeyttänyt kesken syklin. Näiden tietojen perusteella voidaan laskea, että 84 potilasta sai yhteensä 151,5 hoitosykliä, jos oletetaan, että keskeytykset tapahtuivat puolessa välissä hoitosykliä. Yhteen hoitosykliin sisältyy neljä infuusiota, joten niitä annettiin yhteensä 606. Yksi potilas sai siis keskimäärin 7,2 infuusiota 26 viikkoa kestäneen tutkimuksen aikana.

Vuoden aikana (52 viikkoa) yksi potilas saisi siis noin 14,4 infuusiota. Tästä seuraa, että vuosittainen potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus efgartigimodi-hoidossa olisi 282 682,41 € (**taulukko 10**).

Ravulitsumabi

Ravulitsumabia on saatavilla 11 ml pakkauskoossa, joka sisältää yhteensä 1 100 mg ravulitsumabia. Tämän 11 ml pakkauksen veroton tukkuhinta on 18 399,99 €. Pienemmän 3 ml pakkauksen veroton tukkuhinta on 5 018,19 € (26). Annostelukustannukseksi oletetaan 287 €.

Aloitusannokseen (2 700 mg) halvin vaihtoehto on yhdeksän 3 ml injektiopulloa, joiden yhteiskustannus on 45 163,19 €, annostelukustannuksineen 45 450,71 €. Ylläpitohoitoon (3 300 mg) kuluu kolme 11 ml pakkausta jokaisella hoitokerralla eli yhden hoitokerran kustannus on 55 199,97 €, annostelukustannukset huomioituna 55 486,97 €. Tämä annostelu on tarkoitettu potilaille, jotka painavat yli 60 kg mutta alle 100 kg.

Aloitusannoksen jälkeen vuodessa on vielä kuusi sykliä ylläpitohoitoa, joten lääke- ja annostelukustannukset ovat ensimmäisenä vuotena yhteensä 378 372,53 €. Seuraavina vuosina syklejä on ylläpitoannoksella 6,5 eli vuosittainen lääke- ja annostelukustannus on 360 665,31 € (**taulukko 10**).

Taulukko 10. Potilaskohtaiset kustannukset myyntiluvan haltijan ja Fimean arvioimana.

Lääkehoito	Annostelu	€ / hoitokerta	hoitokertaa / hoitosykli	hoitosyklejä / vuosi	€ / vuosi
Myyntiluvan haltijan arvio					
Efgartigimodi (< 80 kg)	10 mg/kg	15 443,88	4	3,87	239 380,14
Ravulitsumabi (60–100 kg), 1. vuosi					
• aloitusannos	2 700 mg	44 260,38	1	1	44 260,38
• ylläpitoannos	3 300 mg	54 096,02	1	6	324 576,12
• yhteensä					368 836,50
Fimean arvio					
Efgartigimodi (< 100 kg)	10 mg/kg	19 304,85	4*	3,6	277 989,84
Ravulitsumabi (60–100 kg), 1. vuosi					
• aloitusannos	2 700 mg	45 450,71	1*	1	45 450,71
• ylläpitoannos	3 300 mg	55 486,97	1*	6	332 921,82
• yhteensä					378 372,53
Ravulitsumabi (60–100 kg), jatko					
• ylläpitoannos	3 300 mg	55 486,97	1*	6,5	360 665,31

*Annostelukustannus yhdeltä infuusiokerralta 287 €.

4.3 Budjettivaikutukset

4.3.1 Myyntiluvan haltijan arvio efgartigimodin budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmassa potilaita on [REDACTED]. Budjettivaikutusta on arvioitu kolmessa eri skenaariossa. Ensimmäisessä skenaariossa oletetaan, että efgartigimodi ja ravulitsumabi ovat kumpikin käytössä Suomessa yleistyneen myasthenia graviksen hoidossa, ja efgartigimodia käytetään kaksi kertaa enemmän kuin ravulitsumabia. [REDACTED]

[REDACTED] (taulukko 11).

Toisessa skenaariossa oletetaan, että molemmat lääkkeet ovat käytössä, mutta ne eivät ole kilpailuasemassa keskenään. [REDACTED]

[REDACTED] (taulukko 11).

Kolmannessa skenaariossa oletetaan, että vain joko efgartigimodi tai ravulitsumabi on käytössä Suomessa, ja kaikki soveltuvat potilaat saavat tätä hoitoa. Käyttö alkaa välittömästi ja laajenee kaikille potilaille heti aloitusvuonna. Tällöin efgartigimodista aiheutuva lisäkustannus olisi [REDACTED] ja vaihtoehtoisesti ravulitsumabista aiheutuva lisäkustannus [REDACTED] (taulukko 11).

4.3.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimea arvioi vuosittain hoidettavien potilaiden määräksi noin 110 ja yhden potilaan hoidosta syntyväksi vuosittaiseksi kustannukseksi 282 682,41 €. Efgartigimodia käytettäisiin muun hoidon (standardihoito) lisänä. Jos efgartigimodihoidoa otettaisiin käyttöön edellä mainitulle

potilasjoukolle, lisäkustannus vuositasolla standardihoitoon verrattuna olisi noin 31 miljoonaa euroa (**taulukko 11**).

Ravulitsumabihoito maksaa Fimean arvion mukaan ensimmäisenä vuotena 378 372,53 € ja seuraavina vuosina keskimäärin 360 665,31 €. Budjettivaikutus standardihoitoon verrattuna 110 potilaalle olisi siten noin 40–42 miljoonaa euroa, riippuen uusien aloittajien osuudesta, kun ravulitsumabia käytetään standardihoidon lisänä (**taulukko 11**).

Efgartigimodihoidon kustannus vuositasolla olisi listahinnoin laskettuna noin 10 miljoonaa euroa pienempi kuin ravulitsumabihoitoon vuosittainen kustannus.

Taulukko 11. Budjettivaikutukset myyntiluvan haltijan ja Fimean arvioimana aiemmin laskettujen potilaskohtaisten kustannusten pohjalta.

Lääkehoito	1. vuosi, osuus (%)	2. vuosi, osuus (%)	3. vuosi, osuus (%)	kustannukset 3. vuonna, €
Myyntiluvan haltijan arvio				
Skenaario 1				
• Efgartigimodi	■	■	■	■
• Ravulitsumabi	■	■	■	■
• Yhteensä				■
Skenaario 2				
• Efgartigimodi	■	■	■	■
• Ravulitsumabi	■	■	■	■
• Yhteensä				■
Skenaario 3				
• Efgartigimodi	■	■	■	■
• Ravulitsumabi	■	■	■	■
Fimean arvio				
• Efgartigimodi alfa	100	100	100	30 578 882
• Ravulitsumabi	100	100	100	41 620 978 ^a 39 673 184 ^b

^a Budjettivaikutus ensimmäisen käyttövuoden potilaskohtaisen kustannuksen mukaan laskettuna.

^b Budjettivaikutus seuraavien käyttövuosien potilaskohtaisen kustannuksen mukaan laskettuna.

4.4 Pohdinta

Fimea on arvioinut sekä efgartigimodin että ravulitsumabin käyttöönotosta syntyvän lisäkustannuksen huomattavasti korkeammaksi kuin myyntiluvan haltija skenaarioissa 1 ja 2. Myyntiluvan haltijan laskelmassa (skenaariot 1 ja 2) vain pieni osa potilaista siirtyy ensimmäisten vuosien aikana käyttämään uutta valmistetta. Fimean arviossa sen sijaan tarkastellaan tilannetta, jossa mahdollinen potilasjoukko siirtyisi kokonaisuudessaan käyttämään uutta hoitoa ja se tarkoittaa siten syntyvää lisäkustannusta pidemmällä aikavälillä tai lisäkustannusten ylärajaa. Tämä vastaa lähinnä myyntiluvan haltijan esittämää skenaariota 3.

Myös myyntiluvan haltijan esittämässä skenaariossa 3 kustannusten lisäys jää selvästi pienemmäksi kuin Fimean arviossa, koska Fimea arvioi sekä potilasmäärän että potilaskohtaisen kustannuksen suuremmaksi kuin myyntiluvan haltija. Ero potilaskohtaisissa kustannuksissa syntyy siitä, että yrityksen laskelmassa kaikille potilaille käytetään kaksi injektio-pulloa annostelukertaa kohti, kun taas Fimean laskelmassa oletetaan, että puolet potilaista on yli 80 kg painavia ja yhdellä annostelukerralla kuluu kolme injektio-pulloa. FinTerveys 2017 -tutkimuksen aineiston perusteella yli 30-vuotiaiden miesten ja naisten

keskimääräinen paino oli 79,9 kg (24,27). ADAPT-tutkimuksessa efgartigimodihaarassa keskimääräinen paino oli 82 kg ja mediaanipaino 76 kg (18).

Keskeisiä epävarmuustekijä budjettivaikutuksen arvioinnissa ovat hoitoa saavien potilaiden määrä ja potilaskohtainen vuotuinen kustannus. Efgartigimodia annetaan hoitosykleinä, joihin kuuluu yksi infuusio viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen tauko. Uusi hoitosykli aloitetaan kliinisen harkinnan mukaan. ADAPT-tutkimuksessa syklien pituudet olivat samanlaiset efgartigimodi- ja lumehaaroissa, mikä viittaa siihen, että syklin sopivan pituuden arvioiminen hoidon tehon perusteella ei ole yksiselitteistä.

Lisäksi on epäselvää, olisivatko kaikki potilaat hoidossa jatkuvasti vai olisiko hoidosta mahdollista pitää pidempiä taukoja, mikä voisi merkittävästi laskea vuosikustannuksia. Potilaskohtainen vuosittainen kustannus ja siten myös budjettivaikutus riippuisi siis huomattavasti siitä, minkälaiseksi hoitokäytäntö muodostuisi.

5 Johtopäätökset

- Efgartigimodin vaikutuksia myasthenia graviksen hoidossa on tutkittu faasin III satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (ADAPT) sekä sen avoimessa yksihaarisessa jatkotutkimuksessa (ADAPT+). ADAPT-tutkimuksessa potilaat saivat joko efgartigimodia tai lumehoitoa standardihoidon lisänä.
- ADAPT-tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli MG-ADL-vasteen saaneiden potilaiden osuus. MG-ADL-vaste oli määritelty vähintään kahden pisteen paranemisena MG-ADL-asteikolla vähintään neljän viikon ajaksi.
- ADAPT-tutkimuksessa MG-ADL-vasteen saavutti ensimmäisessä hoitosykliissä efgartigimodihaarassa 44/65 (68 %) potilasta ja lumehaarassa 19/64 (30 %) potilasta.
- MG-ADL-vasteen saavuttaneilla AChR-vasta-ainepositiivisilla potilailla vasteen kesto oli 5 viikkoa viidellä (11 %) potilaalla, 6–7 viikkoa 14 (32 %) potilaalla, 8–11 viikkoa kymmenellä potilaalla (23 %) ja vähintään 12 viikkoa 15 potilaalla (34 %).
- Keskimääräinen muutos MG-ADL-asteikolla oli efgartigimodihaarassa -4,1 pistettä ja lumehaarassa -1,3 pistettä.
- QMG-vasteen saavuttaneiden osuus ensimmäisessä hoitosykliissä oli efgartigimodihaarassa 41/65 (63 %) potilasta ja lumehaarassa 9/64 (14 %) potilasta. Vastaavasti toisessa hoitosykliissä osuudet olivat efgartigimodihaarassa 24/51 (47 %) potilasta ja lumehaarassa 5/43 (12 %) potilasta
- Alaryhmäanalyysin tulosten mukaan japanilaisilla potilailla ei havaittu positiivista vaikutusta efgartigimodilla verrattuna lumeeseen. Japanilaisia oli tutkimuksessa melko vähän, alle 10 % kaikista potilaista, joten tuloksiin tulee suhtautua varauksella.
- Arvioinnissa efgartigimodihoitoa verrattiin myös ravulitsumabihoitoon. Epäsuora vertailu efgartigimodin ja ravulitsumabin välillä sisältää paljon epävarmuutta, eikä tuloksista voida tehdä luotettavia johtopäätöksiä.
- ADAPT-tutkimuksessa yli 75 % kaikista potilaista oli kokenut vähintään yhden haittatapahtuman. Valtaosa haittatapahtumista oli lieviä tai kohtalaisia. Yleisimmät haittatapahtumat tutkimuksessa olivat päänsärky, nenänielutulehdus, ylähengitystietulehdus ja pahoinvointi. ADAPT+-jatkotutkimuksessa raportoitiin edellisten lisäksi myös ripulia ja virtsatietulehdusta. Haittoja oli paljon myös lumeryhmässä, ja ne johtuvat osittain taustasairaudesta.
- Vuosittainen potilaskohtainen lääke- ja annostelukustannus efgartigimodihoidossa on noin 280 000 €. Tämä tarkoittaisi noin 31 miljoonan euron vuosittaista lisäkustannusta, jos efgartigimodihoitoa käytettäisiin 110 potilaalle vuodessa.
- Budjettivaikutuksen epävarmuutta lisää potilasmäärään liittyvän epävarmuuden lisäksi se, että efgartigimodihoidossa hoitosyklien tiheys määräytyy klinisen harkinnan perusteella. Potilaskohtainen vuosikustannus voi siis vaihdella potilaiden välillä ja se riippuu osittain myös muodostuvasta hoitokäytännöstä.

Lähteet

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. Longo DL, editor. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1602678>. 2016;375(26):2570–81. [accessed 09/13/2022]. DOI:10.1056/NEJMRA1602678
2. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014;48–49:143–8. DOI:10.1016/J.JAUT.2014.01.003
3. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015;14(10):1023–36. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00145-3
4. Vyvgart (efgartigimodi alfa). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005849/0000. European Medicines Agency EMA. 2022.
5. Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, et al. Hospital admission and prevalence trends of adult myasthenia gravis in Finland in 2004–2014: A retrospective national registry study. *J Neurol Sci.* 2019;407. [accessed 11/01/2022]. DOI:10.1016/j.jns.2019.116520
6. Carr AS, Cardwell CR, Mccarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010;10:46. [accessed 09/08/2022]. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/46>
7. Deenen JCW, Horlings CGC, Verschuuren JJGM, et al. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature. *J Neuromuscul Dis.* 2015;2:73–85. DOI:10.3233/JND-140045
8. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016;87(4):419–25. [accessed 09/05/2022]. DOI:10.1212/WNL.0000000000002790
9. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology.* 2021;96(3):114–22. [accessed 09/02/2022]. DOI:10.1212/WNL.0000000000011124
10. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, et al. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol.* 2015;15(3):199–206. [accessed 09/16/2022]. DOI:10.1136/PRACTNEUROL-2015-001126
11. Atula S, Pfau K, Salmi T, et al. Myasthenia graviksen diagnostiikka ja hoito. *Duodecim.* 2017;133:1053–62.
12. Orphan Maintenance Assessment Report. Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/18/1992. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/vyvgart-epar-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf
13. Hohlfeld R, Wekerle H. The role of the thymus in myasthenia gravis. *Adv Neuroimmunol.* 1994;4(4):373–86. DOI:10.1016/0960-5428(94)00040-U
14. Taioli E, Paschal PK, Liu B, et al. Comparison of Conservative Treatment and Thymectomy on Myasthenia Gravis Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(6):1805–13. [accessed 09/16/2022]. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.08.052

15. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(6):511–22. [accessed 09/16/2022]. DOI:10.1056/NEJMOA1602489/SUPPL_FILE/NEJMOA1602489_DISCLOSURES.PDF
16. Euroopan ihmislääkekomitean (CHMP) puoltava kannanotto Ultomiriksen (ravulitsumabi) käyttöaiheen laajennuksesta. 21.7.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-ultomiris-ii-0026_en.pdf
17. Howard JF, Bril V, Vu T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(7):526–36. DOI:10.1016/S1474-4422(21)00159-9
18. Vyvgart. Efgartigimodi alfa. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 12.9.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf
19. Howard JF, Bril V, Burns TM, et al. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology.* 2019;92(23):e2661–73. DOI:10.1212/WNL.0000000000007600
20. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid.* 2022;1(5). [accessed 10/26/2022]. DOI:10.1056/EVIDOA2100066
21. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: Still a relevant outcome measure. *Muscle and Nerve.* 2011;44(5):727–31. DOI:10.1002/mus.22140
22. Tilastokeskus. Väestörakenne. Päivitetty 31.3.2022. 2021. https://pxweb2.stat.fi:443/PxWeb/api/v1/fi/StatFin/vaerak/statfin_vaerak_pxt_11rd.px
23. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, et al. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ.* 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
24. Oravilahti T, Grönholm E, Hyvärinen A, et al. Tebentafuspi silmän suonikalvoston melanooman hoidossa. *Fimea Kehitt arvioi ja informoi -julkaisusarja.* 2022;11.
25. Howard JF, Bril V, Vu T, et al. Supplementary appendix: Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(7).
26. Duodecim lääketietokanta (viitattu 2.11.2022). 2022.
27. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, et al. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. *FinTerveys 2017 -tutkimus. Raportti 4/2018.* Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. 2018. 236 p. URN:ISBN:URN:ISBN:978-952-245-769-1

Liitteet

Liite 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät efgartigimodi alfaan lisättyä standardihoitoon myasthenia graviksen hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 28.9.2022.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi todennäköisesti tehdään. Aikataulusta ei vielä tietoa.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Ei tietoa.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi tehdään. Aikataulusta ei vielä tietoa.
Ranska (HAS)	Ei tietoa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ei tietoa.
Saksa (IQWiG)	Ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Tanska (Medicinerådet)	Arviointi tehdään. Aikataulusta ei vielä tietoa.

Liite 2. ADAPT-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (18).**Main inclusion criteria**

- Male or female patients aged ≥ 18 years
- Diagnosis of MG with generalized muscle weakness; Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) class II, III, IVa, and IVb.
The confirmation of the diagnosis was documented and supported by at least 1 of the following 3 tests:
 - history of abnormal neuromuscular transmission demonstrated by single-fiber electromyography or repetitive nerve stimulation
 - history of positive edrophonium chloride test
 - patient has demonstrated improvement in MG signs on oral AChE inhibitors as assessed by the treating physician
- A MG-ADL total score of ≥ 5 points at screening and baseline with $>50\%$ of the total score attributed to non-ocular symptoms
- Patients were required to be on a stable dose of standard of care (concomitant gMG treatment) prior to screening. Concomitant gMG treatment was limited to acetylcholinesterase (AChE) inhibitors, steroids, and NSIDs with the following stability dose conditions:
 - NSIDs (e.g. azathioprine, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide): treatment was to have started at least 6 months prior to screening and with no changes in dose in the 3 months before screening
 - steroids: treatment was to have started at least 3 months before screening and no changes in dose 1 month before screening
 - AChE inhibitors: stable dose with no dose escalation in the past 2 weeks before screening

The patient was to stop administration of an AChE inhibitors for at least 12 hours before the QMG assessment, as consistent with the revised manual for the QMG test recommended by the MGFA.

Main exclusion criteria

- Related to MG:
 - MGFA Class I and V patients
 - Patients with worsening muscle weakness secondary to concurrent infections or medications (aminoglycosides, fluoroquinolones, beta-blockers, etc.)
 - Patients with documentation of a lack of clinical response to PLEX
- Related to Previous or Concomitant Treatments:
 - IGs given by IV (IVIg), subcutaneous, or intramuscular route; or PLEX each within 1 month prior to screening.
 - Use of any monoclonal antibody, such as rituximab and eculizumab, within 6 months prior to first dose
 - Thymectomy when performed <3 months prior to screening or planned to be performed during the study period
 - Use of investigational drug within 3 months or 5 half-lives of the drug (whichever was longer) prior to screening
 - Patients who previously participated in a clinical study with efgartigimod
- Related to Infection and Malignancy Risk Factors:

- Patients with known seropositivity or who tested positive for an active viral infection at screening with hepatitis B virus, hepatitis C virus, HIV
- Patients with any known severe bacterial, viral, or fungal infection or any major episode of infection that required hospitalisation or injectable antimicrobial therapy in the last 8 weeks prior to screening
- Patients with total level <6 g/L at screening
- Patients who received a vaccination (e.g. influenza vaccine) within the last 4 weeks prior to screening
- Patients who had a history of malignancy, including malignant thymoma, or myeloproliferative or lymphoproliferative disorders, unless deemed cured by adequate treatment with no evidence of recurrence for ≥3 years before screening
- Other
 - Patients with a known autoimmune disease other than MG (for example, autoimmune thyroiditis, rheumatoid arthritis) that would interfere with an accurate assessment of clinical symptoms.
 - Patients with clinical evidence of other significant serious disease or patients who underwent a recent major surgery, which could confound the results of the study or put the patient at undue risk. Patients with renal/hepatic function impairment were included.
 - Pregnant and lactating women, and those intending to become pregnant during the study or within 90 days after the last dosing. Women of childbearing potential and male patients were to use a highly effective method of contraception (ie, pregnancy rate of less than 1% per year).

The following medications and treatments were not permitted during the study and were to result in study discontinuation if they had been received:

- any other IgG therapy
- change in the type or dose/regimen of concomitant treatment (replacing, adding, or removing treatment, or adjusting dose and/or frequency of established treatment), even if used for indications other than gMG
- any monoclonal antibody for immunomodulation
- vaccines
- rescue therapy.

In addition, IMP was discontinued if any of the following occurred:

- Randomisation code was broken prematurely (resulted in study discontinuation)
- Patient became pregnant
- Patient developed a serious adverse event (SAE) that could jeopardize the safety of the patient
- Patients with clinical evidence of bacterial, viral, or fungal disease or any other significant disease that could confound the results of the study or put the patient at undue risk. In these patients, the decision to temporarily interrupt or discontinue treatment was made on a case by case basis

Patients who withdrew or were withdrawn from the study were not replaced. Patients who discontinue from randomised treatment and who do not withdraw consent were followed for safety and disease severity assessments.

Liite 3. ADAPT-tutkimuksen lopputulosmuuttujien tarkempi määrittely (18).**Primary endpoint**

The % of patients who, after the first cycle (C₁), had a reduction of at least 2 points on the MG-ADL total score (compared to baseline of the first cycle [C_{1B}]) for at least 4 consecutive weeks with the first of these decreases occurring at the latest 1 week after the last infusion of efgartigimod alfa in AChR-Ab seropositive population

Secondary endpoint

1. Percentage of patients who, after the first treatment cycle, have a decrease of at least 3 points on the total QMG score (compared to C_{1B}) for at least 4 consecutive weeks with the first of these decreases occurring at the latest 1 week after the last infusion in AChR-Ab seropositive patients
2. Percentage of patients who, after the first treatment cycle, have a decrease of at least 2 points on the total MG-ADL score (compared to C_{1B}) for at least 4 consecutive weeks with the first of these decreases occurring at the latest 1 week after the last infusion of the efgartigimod alfa group in the overall population (AChR Ab seropositive and AChR Ab seronegative patients)
3. Percentage of time that patients have a clinically meaning full improved (CMI) in MG-ADL total score compared to study entry baseline (SEB) during the study (up to and including day 126) in AChR Ab seropositive patients
4. Time from week 4 to qualify for retreatment (ie, the patient has <2-point reduction in the MG-ADL total score and MG-ADL total score of ≥5 points with >50% of the total score attributed to nonocular symptoms) in the AChR Ab seropositive population
5. Percentage of patients who, after the first treatment cycle, have a decrease of at least 2 points on the MG-ADL total score (compared to C_{1B}) for at least 4 consecutive weeks with the first of these decreases occurring at the latest after 1 or maximum 2 infusions of efgartigimod alfa (early MG ADL responders) in the AChR Ab seropositive patients. In practice, visit week 2 is the last visit the onset of response can start to be considered an early responder, even in case of a missed infusion.

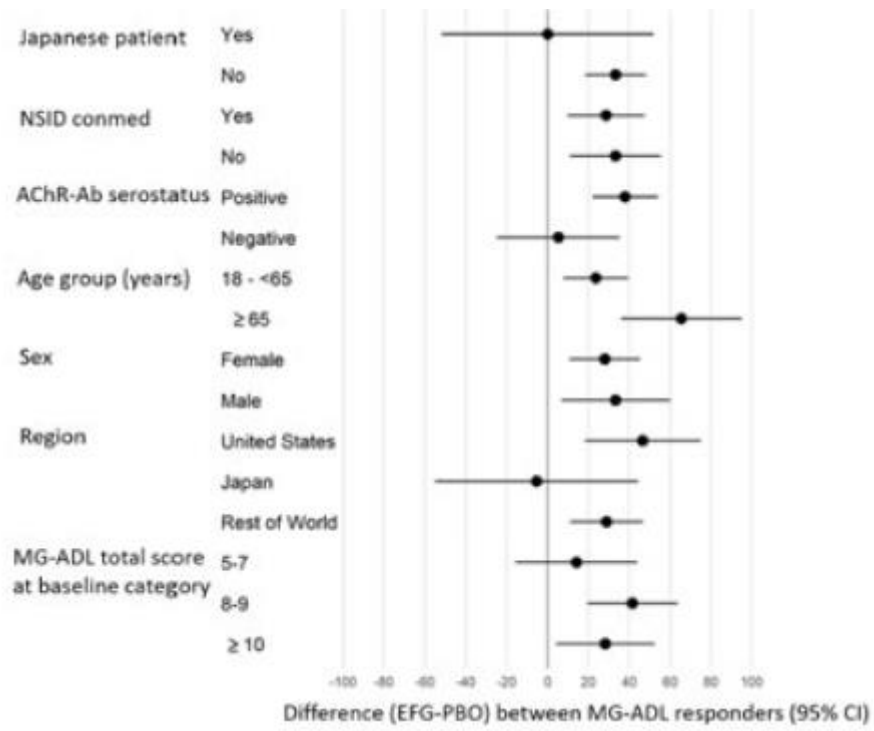
Liite 4. ADAPT-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (18).

	Efgartigimodi alfa (n = 84)	Lume (n = 83)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	45 (19–78)	46 (19–81)
Nainen, n (%)	63 (75)	55 (63)
Paino		
• Keskiarvo (keskihajonta)	81,8 (27,7)	78,4 (19,2)
• Mediaani (vaihteluväli)	76,1 (49–229)	74 (41–118)
Aika diagnoosista, mediaani (vaihteluväli), vuotta	8,2 (0,9–51,8)	6,9 (0,2–36)
Taudin vakavuus MGFA ^a -asteikolla, n (%)		
• II	34 (40)	31 (37)
• III	47 (56)	49 (59)
• IV	3 (4)	3 (4)
AChR-vasta-ainestatus		
• Positiivinen	65 (77)	64 (77)
• Negatiivinen	19 (23)	19 (23)
MuSK vasta-aineita	3 (4)	3 (4)
MG-ADL ^b -pisteet, keskiarvo (keskihajonta)	9,2 (2,6)	8,8 (2,3)
Kokonais QMG ^c -pisteet, keskiarvo (keskihajonta)	16,2 (5,0)	15,5 (4,6)
Kokonais MG-QoL15r-pisteet, keskiarvo (keskihajonta)	16,1 (6,4)	16,8 (5,7)
Vähintään yksi aiempi NSIST ^d		
Myasthenia gravis lääkitys tutkimuksen alkaessa, n (%)		
• Mikä tahansa steroidi	60 (71)	67 (81)
• Mikä tahansa NSIST ^d	51 (61)	51 (61)
• Steroidi ja NSIST ^d	43 (51)	44 (53)
• Ei steroidi eikä NSIST ^d	16 (19)	7 (8)

^a **MGFA**: Myasthenia Gravis Foundation of America; ^b **MG-ADL**: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; ^c **QMG**: Quantitative Myasthenia Gravis; ^d **NSIST**: non-steroid immunosuppressant therapy.

Liite 5. Alaryhmäanalyysin tulokset ADAPT-tutkimuksesta koko populaatiosta (18).

	Efgartigimod (N=84) n (%)	Placebo (N=83) n / N (%)	Difference in Response (95% CI)
Japanese	3 (42.9)	3 (42.9)	0.0 (-51.8; 51.8)
NonJapanese	54 (70.1)	28 (36.8)	33.3 (18.4; 48.2)
Race			
Black or African American	3 (100)	1 (33.3)	66.7 (13.3; 100)
Asian	4 (44.4)	3 (42.9)	1.6 (-47.4; 50.6)
White	47 (68.1)	26 (36.1)	32.0 (16.4; 47.6)
Concomitant gMG treatment			
NSID	33 (67.3)	19 (38.8)	28.6 (9.6; 47.5)
Non-NSID	24 (68.6)	12 (35.3)	33.3 (11.0; 55.5)
AChR-Ab Status			
Seropositive	44 (67.7)	19 (29.7)	38.0 (22.1; 54.0)
Seronegative	13 (68.4)	12 (63.2)	5.3 (-24.9; 35.4)
Age group			
18 to <65 years	49 (67.1)	30 (43.5)	23.6 (7.7; 39.5)
≥65 years	8 (72.7)	1 (7.1)	65.6 (36.0; 95.2)
Sex			
Female	44 (69.8)	23 (41.8)	28.0 (10.7; 45.3)
Male	13 (61.9)	8 (28.6)	33.3 (6.7; 60.0)
Region			
United States	20 (80.0)	5 (33.3)	46.7 (18.1; 75.2)
Japan	3 (37.5)	3 (42.9)	-5.4 (-55.0; 44.3)
Rest of World	34 (66.7)	23 (37.7)	29.0 (11.2; 46.7)
MG-ADL category at baseline			
5-7	11 (55.0)	9 (40.9)	14.1 (-15.87; 44.05)
8-9	22 (71.0)	10 (29.4)	41.6 (19.42; 63.69)
≥10	24 (72.7)	12 (44.4)	28.3 (4.15; 52.41)
Number of cycles			
1 cycle	18 (85.7)	18 (69.2)	16.5 (-6.73; 39.69)
2 cycles	33 (58.9)	12 (22.2)	36.7 (19.71; 53.71)
3 cycles	6 (85.7)	1 (33.3)	52.4 (-6.93; 100)



Liite 6. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät efgartigimodi alfaa yleistyneen myasthenia graviksen hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, joissa tutkimuksesta oli saatavilla tuloksia.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 28.9.2022. Hakutermit: efgartigimod OR efgartigimod alfa OR ARGX-113 | Myasthenia Gravis | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 8 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 5 tutkimusta, ja 3 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 3): NCT03770403, NCT02965573, NCT03669588

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT05374590 (faasi II/III)	2–18-vuotiaat yleistynyttä myasthenia gravista sairastavat lapset	Yksihaarainen tutkimus, jossa annetaan efgartigimodi alfaa laskimoinfuusiona	12	<ul style="list-style-type: none"> • Haittatapahtumien, vakavien haittatapahtumien ja erityisen mielenkiinnon kohteena olevien haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vakavuus • Pituuden ja painon muuttuminen lähtötilanteesta • Sydämen syke • QTcF 	3/2026
NCT04833894 (faasi II/III)	2–18-vuotiaat yleistynyttä myasthenia gravista sairastavat lapset	Yksihaarainen tutkimus, jossa annetaan efgartigimodi alfaa laskimoinfuusiona	12	Farmakokineettiset ja -dynaamiset parametrit	12/2022
NCT04980495 (faasi III)	Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavat aikuispotilaat	<ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimodi alfa i.v. annostelulla 10 mg/kg • Efgartigimodi alfa i.v. annostelulla 20 mg/kg 	72	Muutos MG-ADL-asteikolla lähtötilanteesta	10/2023
NCT04818671 (faasi III) (ADAPTSC+)	Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavat aikuispotilaat	Efgartigimodi alfa subkutaanisesti annosteltuna annoksella 20 mg/kg	183	Haittatapahtumien, vakavien haittatapahtumien ja erityisen mielenkiinnon kohteena olevien haittatapahtumien ilmaantuvuus ja vakavuus	4/2023

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04735432	Yleistynyttä myasthenia gravista sairastavat aikuispotilaat	<ul style="list-style-type: none">Efgartigimodi alfa subkutaanisesti annosteltunaEfgartigimodi alfa i.v. annostelulla	111	IgG:n muutos lähtötilanteesta	11/2021

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter "i".

fimea

ISBN 978-952-7299-45-6

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency