



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl
T +31 (0)20 797 85 55

2024020167

Datum 29 mei 2024
Betreft Pakketadvies sluisgeneesmiddel efgartigimod alfa (Vyvgart ®)

Onze referentie
2024020167

Geachte mevrouw Dijkstra,

Zorginstituut Nederland adviseert u over de beoordeling van het geneesmiddel efgartigimod alfa (Vyvgart ®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde Myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam. Aanleiding voor dit advies vormde de plaatsing van efgartigimod alfa in de pakketsluis voor dure geneesmiddelen, waarbij efgartigimod alfa voor alle toekomstige indicaties is uitgesloten.

Geregistreerde indicatie

Efgartigimod alfa is geïndiceerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen.

Claim registratiehouder

Efgartigimod alfa heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met herhaalde toediening van humane normale immunoglobulinen en/of plasmaferese, bij de behandeling van patiënten met gMG bij wie antilichamen tegen de AChR aanwezig zijn, en bij wie het niet lukt om met behulp van symptomatische behandeling en immunosuppressieve behandeling de ziekte onder controle te krijgen.

Pakketadvies

Het Zorginstituut adviseert u om, efgartigimod alfa (Vyvgart ®) voor de behandeling van refractaire volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen, op te nemen in het basispakket, mits de nettoprijs na succesvolle prijsonderhandelingen niet hoger is dan de nettoprijs van eculizumab of ravulizumab.

Het Zorginstituut heeft vastgesteld dat efgartigimod alfa bij refractaire volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen voldoet aan het wettelijk criterium 'stand van de wetenschap en praktijk' en dat er sprake is van een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van eculizumab. Op basis van de eerdere conclusie van het Zorginstituut dat eculizumab en ravulizumab een gelijke waarde hebben is er ook sprake van een gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab.

Wij lichten de totstandkoming van dit pakketadvies hieronder nader toe.

Algemeen

Het Zorginstituut maakt op uw verzoek vanuit het oogpunt van het uit gezamenlijke premies betaalde basispakket, de afweging of zorg onderdeel zou moeten zijn van het verzekerde pakket.

Het Zorginstituut doet hiertoe een beoordeling aan de hand van de vier pakketcriteria¹: effectiviteit², kosteneffectiviteit³, noodzakelijkheid⁴ en uitvoerbaarheid⁵. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) adviseert het Zorginstituut over de (wetenschappelijke) onderbouwing en de conclusie van de beoordeling.

Effectiviteit

Myasthenia gravis (MG) is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij gMG zijn spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast. Betrokkenheid van de ademhalingsspieren kan resulteren in respiratoire insufficiëntie. Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende exacerbatie van MG die soms fataal kan zijn.

De medicamenteuze behandeling van MG bestaat uit 3 stappen:

1. Symptomatische behandeling met de acetylcholinesteraseremmers pyridostigmine, neostigmine, of distigmine
2. Immunosuppressieve behandeling met corticosteroiden, meestal prednisolon.
3. Intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese bij acute exacerbaties van MG

Een subgroep patiënten heeft echter, zelfs bij chronische behandeling met IVIg of plasmaferese, een suboptimale respons of is intolerant voor de behandeling. Deze patiënten worden beschouwd als refractair.

Bij patiënten met refractaire MG dient volgens de beroepsgroep behandeling overwogen te worden met nieuwe geneesmiddelen, zoals de complementremmers eculizumab en ravulizumab, en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn), zoals efgartigimod alfa. Een indicatiecommissie is ingesteld die bepaalt welke patiënten in aanmerking komen voor eculizumab of ravulizumab, die inmiddels tot het verzekerde pakket behoren.

Ten tijde van de beoordeling was ravulizumab nog geen verzekerde zorg daarom is efgartigimod alfa alleen vergeleken met eculizumab.

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen

Datum

29 mei 2024

Onze referentie

2024020167

¹ Pakketbeheer in de praktijk 4 (2023). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

² Beoordeling Stand van de Wetenschap en Praktijk (2023). Zorginstituut Nederland. Via www.zorginstituutnederland.nl.

³ Rapport kosteneffectiviteit (2015). Zorginstituut Nederland, Diemen. Via www.zorginstituutnederland.nl.

⁴ Noodzakelijkheid gaat zowel over de medische noodzaak als gevolg van de ernst van een ziekte voor de patiënt (ziektelast) als over de noodzaak om iets te verzekeren. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

⁵ Het pakketcriterium uitvoerbaarheid gaat over de vraag of het haalbaar of houdbaar is om een bepaalde zorgvorm in het basispakket op te nemen. Het is dus vooral een toets op een aantal uitvoeringsaspecten zoals de zorgorganisatie, het draagvlak, ethische en juridische aspecten, budgetimpact en dergelijke. Zie pakketbeheer in de praktijk 4 (2023).

Er is geen directe vergelijkende studie tussen efgartigimod alfa en eculizumab, beide behandelingen zijn onderzocht in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase III studies.

Op basis van de resultaten concludeert het Zorginstituut dat de effectiviteit van eculizumab en efgartigimod alfa waarschijnlijk vergelijkbaar is. Ook hebben efgartigimod alfa en eculizumab waarschijnlijk vergelijkbare ongunstige effecten. Op basis van de eerdere conclusie van het Zorginstituut dat eculizumab en ravulizumab een gelijke waarde hebben concludeert het zorginstituut dat er ook sprake is van een gelijke waarde ten opzichte van ravulizumab.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
29 mei 2024

Onze referentie
2024020167

Kosteneffectiviteit

Vanwege de gelijke therapeutische waarde heeft het Zorginstituut de kosteneffectiviteit niet beoordeeld.

Budgetimpactanalyse

Het Zorginstituut schat in dat 19 refractaire gMG patiënten per jaar met efgartigimod alfa voor genoemde indicatie worden behandeld in jaar 3 na opname in het pakket. De totale kosten per patiënt per jaar komen uit op €345.510. Dit resulteert in een macrokostenbeslag van € 6.2 miljoen in het derde jaar. Wanneer er ook rekening wordt gehouden met substitutie van eculizumab komt de budgetimpact in jaar 3 op € 0.6 miljoen.

De patiënten die in de eerste twee jaar van efgartigimod alfa naar eculizumab overstappen, met name uit het compassionate use programma van de fabrikant, zullen zorgen voor extra uitgaven binnen het MSZ budget door extra uitgaven aan eculizumab. Deze kosten zijn echter niet meegenomen in deze budgetimpactanalyse, omdat deze geneesmiddelkosten niet afkomstig zijn van efgartigimod alfa.

De nieuwe complementremmer ravulizumab is niet meegenomen in de budgetimpactanalyse, vanwege het pas beschikbaar komen in Nederland tijdens het schrijven van dit rapport. Er is een financieel arrangement afgesloten door VWS. De kosten van ravulizumab liggen per patiënt per jaar lager dan voor eculizumab en efgartigimod alfa (op basis van de AIP). Efgartigimod alfa mag door de gelijke waarde ten opzichte van eculizumab, en dus indirect ook ravulizumab, niet duurder zijn dan ravulizumab.


Voor eculizumab bestaan er mogelijk ook prijsafspraken, waardoor de besparingen van efgartigimod alfa in werkelijkheid mogelijk lager zijn dan geschat in deze BIA. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over enkele jaren mogelijk ook biosimilars van eculizumab geregistreerd voor de indicatie gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een prijsdaling wordt ingezet.

Passende Zorg

De beroepsgroep heeft aangegeven efgartigimod alfa, net als eculizumab en ravulizumab, middels een indicatiecommissie te zullen voorschrijven. Hierbij worden start en stop criteria toegepast die waarborgen dat alleen behandeld wordt als er klinisch relevante resultaten behaald worden.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. De beoordelingsrapporten zijn als bijlagen toegevoegd (farmacotherapeutisch rapport, budgetimpactanalyse, farmaco-economisch rapport).

Hoogachtend,


Sjaak Wijma
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
29 mei 2024

Onze referentie
2024020167



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport efgartigimod alfa (Vyvgart®) als aanvulling op de standaardbehandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen de acetylcholinereceptor

Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische
geneesmiddelen

Definitief | mei 2024

Colofon

Zaaknummer	2022049350
Volgnummer	2024007076
Contactpersoon	Plaatsvervangend secretaris WAR-CG Dhr E. de Groot, edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	mw. J. (Jet) Scheffers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoudsopgave

	Colofon	2
	Afkortingen	5
	Samenvatting	6
1	Inleiding	7
1.1	Aanleiding	7
1.2	Achtergronden	8
1.2.1	Aandoening	8
1.2.2	Symptomen en ernst	8
1.2.3	Prevalentie en incidentie	9
1.2.4	Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling	9
2	Methode systematisch literatuuronderzoek	12
2.1	Vraagstelling	12
2.1.1	PICO	12
2.1.2	Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen	13
2.2	Zoekstrategie	14
2.3	Selectiecriteria	14
3	Resultaten	15
3.1	Resultaten literatuursearch	15
3.2	Kenmerken geïncludeerde studies	15
3.3	Gunstige effecten interventie	17
3.3.1	Overige overwegingen	19
3.4	Ongunstige effecten	19
3.4.1	Overige overwegingen	21
3.5	Ervaring	22
3.6	Toepasbaarheid	22
3.7	Gebruiksgemak	24
4	Eindbeoordeling	26
4.1	Bespreking relevante aspecten	26
4.2	Eindconclusie	27
5	Farmacotherapeutisch Kompas	28
5.1	Oud advies	28
5.2	Nieuw advies	28
	Bijlage 1: Zoekstrategie	29
	Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies	30
	Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden	32
	Bijlage 4: Baselinetabellen	33
	Bijlage 5: Beoordeling risico op bias	34
	Bijlage 6: GRADE evidenceprofiel	35

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
AChR	Acetylcholinereceptor
ADA	Anti-drug antibody
aHUS	Atypisch hemolytisch-uremisch syndroom
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHO	Chinesehamsterovarium
EMA	Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency)
EPAR	European public assessment report
FcRn	Neonatale Fc-receptor
gMG	Gegeneraliseerde myasthenia gravis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IgG1	Immunoglobuline G1
IVIg	Intraveneus immunoglobuline
MAC	Membrane attack complex
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	MG Activities of Daily Living
MGC	MG-composiet
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MGFA-PIS	MGFA Post Intervention System
MGII	MG Impairment Index
MG-QOL15	MG Quality of Life 15-items
MuSK	Spierspecifieke kinase (muscle-specific kinase)
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrumaandoening
OLE	Openlabelextensie
OR	Odds ratio
PE	Plasmawisseling (plasma exchange)
PNH	Paroxismale nachtelijke hemoglobinurie
PP	Plasmaferese (plasmapheresis)
QMG	Quantitative MG
RR	Relatief risico (risk ratio)
SEM	Standaardfout van het gemiddelde (standard error of the mean)
SMD	Gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardised mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken (summary of product characteristics)
TRALI	Transfusion-related acute lung injury

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van efgartigimod alfa (Vyvgart®) bij de behandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) met antilichamen tegen de acetylcholinereceptor (AChR). Efgartigimod alfa is daarbij vergeleken met eculizumab op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

De effectiviteit en veiligheid van efgartigimod alfa ten opzichte van eculizumab bij patiënten met refractaire gMG met anti-AChR-antistoffen zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden zijn in dit rapport de ADAPT- en REGAIN-studies geïncludeerd. In de ADAPT-studie is efgartigimod alfa vergeleken met placebo, in de REGAIN-studie is eculizumab vergeleken met placebo.

Zowel efgartigimod alfa als eculizumab hebben waarschijnlijk ten opzichte van placebo een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met een MG Activities of Daily Living (MG-ADL)-respons en op het aantal patiënten met een Quantitative MG (QMG)-respons (bewijs van redelijke kwaliteit). Aangezien de definitie voor responders in de REGAIN-studie strenger was dan die in de ADAPT-studie werd gebruikt, wordt het effect van eculizumab ten opzichte van efgartigimod alfa hier onderschat. Het Zorginstituut concludeert dat op basis van bovenstaande gegevens dat de effectiviteit van efgartigimod alfa en eculizumab vergelijkbaar is.

Het effect van efgartigimod alfa en eculizumab ten opzichte van placebo op de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Er is bij zowel efgartigimod alfa als eculizumab een klinisch relevant effect te zien ten opzichte van placebo, zowel wanneer beoordeeld door de patiënt (MG-ADL) als door de behandelaar (QMG). Ook hebben efgartigimod alfa en eculizumab een vergelijkbaar bijwerkingenprofiel en een vergelijkbaar effect op de ongunstige effecten.

Eculizumab wordt momenteel alleen voorgeschreven aan patiënten met refractaire gMG na goedkeuring door een indicatiecommissie. Efgartigimod alfa zal op dezelfde manier voorgeschreven kunnen gaan worden. Hierover dienen dan gepast-gebruik-afspraken gemaakt te worden.

Gekeken naar de gunstige effecten, de ongunstige effecten en de gebruiksvriendelijkheid wordt efgartigimod gelijk geacht aan eculizumab. Efgartigimod alfa voldoet daarom bij volwassen patiënten met refractaire gMG met anti-AChR-antilichamen aan de stand van de wetenschap en praktijk.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 13 mei 2024.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van efgartigimod alfa als aanvulling op de standaardbehandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor (AChR)-antilichaam t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

Stofnaam: efgartigimod alfa (Vyvgart®)

Toedieningsvorm:

20 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

Geregistreerde indicatie:

Efgartigimod alfa is geïndiceerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen.

Claim van de registratiehouder:

Bij de behandeling van patiënten met gMG bij wie antilichamen tegen de AChR aanwezig zijn en bij wie het niet lukt om met behulp van symptomatische behandeling en immunosuppressieve behandeling de ziekte onder controle te krijgen heeft efgartigimod alfa een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met herhaalde toediening van humane normale immunoglobulinen en/of plasmaferese.

Doseringsadvies^[1]

De aanbevolen dosering is 10 mg/kg, dit dient als een 1 uur durende intraveneuze infusie in cycli van eenmaal wekelijks gedurende 4 weken te worden toegediend. Volgende behandelcycli worden toegediend op basis van klinische evaluatie. Het vroegste tijdstip in het klinische ontwikkelingsprogramma voor het starten van een volgende behandelcyclus was 7 weken vanaf de eerste infusie uit de voorgaande cyclus. De veiligheid van het eerder starten van vervolgcycli dan 7 weken vanaf het begin van de voorgaande behandelcyclus is niet vastgesteld. De aanbevolen dosering bij patiënten die 120 kg of meer wegen, is 1200 mg (3 injectieflacons) per infusie.

Samenstelling^[1]

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 400 mg efgartigimod alfa (20 mg/ml). Efgartigimod alfa is een van humaan recombinant immunoglobuline-G1 (IgG1) afgeleid Fc-fragment dat wordt vervaardigd in ovariumcellen van de Chinese hamster met behulp van DNA-recombinatietechniek.

Werkingsmechanisme^[1]

Efgartigimod alfa is een humaan IgG1-antilichaamfragment dat is ontwikkeld voor een verhoogde affiniteit voor de neonatale Fc-receptor (FcRn). Efgartigimod alfa bindt aan FcRn, wat leidt tot een daling van de circulerende IgG-spiegels met inbegrip van de pathogene IgG-autoantilichamen. IgG-autoantilichamen zijn de onderliggende oorzaak van de pathogenese van myasthenia gravis (MG). Efgartigimod alfa heeft geen invloed op de spiegels van andere immunoglobulinen (IgA, IgD, IgE of IgM) of op de spiegels van albumine.

Bijzonderheden

Efgartigimod alfa is voor de geregistreerde indicatie in de pakketsluiting voor dure geneesmiddelen geplaatst.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

MG is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij MG zijn er antilichamen aanwezig tegen receptoren op het postsynaptische membraan van spiercellen. In de meeste gevallen (80-85%) gaat dit om antilichamen tegen de AChR of, minder vaak voorkomend, tegen spierspecifieke kinase (muscle-specific kinase, MuSK). Deze antilichamen zorgen via het complementsysteem voor schade en spierzwakte.^[2, 3]

MG is een heterogene ziekte waarbij patiënten ingedeeld kunnen worden in subgroepen op basis van: (1) leeftijd van eerste symptomen (juvenile-onset, ≤18 jaar; early-onset, 19-50 jaar; late-onset, >50 jaar); (2) aanwezigheid van thymoom; (3) betrokken antilichamen; en (4) klinisch fenotype (oculaire of gegeneraliseerde myasthenia gravis).^[2]

1.2.2 Symptomen en ernst

Spierzwakte bij patiënten met MG uit zich op verschillende manieren gedurende de tijd. Bij oculaire MG, wat vooral in het begin van de ziekte voorkomt, zijn de oogspieren aangetast. Hierdoor ontstaan asymmetrische ptosis (hangend bovenooglid) en dubbel zien. Bij gMG zijn spiergroepen in het hoofd, de nek, de romp, en/of ledematen aangetast. Dit kan tot verschillende symptomen leiden: dysartrie (spraakstoornis), stemproblemen, of schorheid; problemen met kauwen en slikken; verminderde gezichtsuitdrukking; spierversmoeidheid en/of zwakte van de ledematen, dijen, en heupen; of betrokkenheid van de ademhalingsspieren. Dit laatste kan resulteren in respiratoire insufficiëntie. Dit wordt een myasthene crisis genoemd en komt voor bij ongeveer 15% van de patiënten met MG, vooral in de eerste jaren van de aandoening. Hoewel patiënten met MG over het algemeen een normale levensverwachting hebben, is een myasthene crisis een levensbedreigende exacerbatie van MG die soms fataal kan zijn.^[2]

Binnen 6 maanden tot 1 jaar na het ontstaan van de eerste (vaak oculaire) symptomen ontwikkelt 17-50% van de patiënten gegeneraliseerde ziekte, binnen 2 jaar 61-85%, en 16% van de patiënten krijgt nog na deze periode gMG. Generalisatie van MG komt vaker voor bij patiënten met anti-AChR-antilichamen.^[2]

Patiënten met MG worden ingedeeld aan de hand van de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-classificatie (Tabel 1). Deze classificatie is gebaseerd op klinische symptomen en ernst van de ziekte en kan een indicatie geven van de prognose of therapierespons.^[4]

Tabel 1. Klinische classificatie van MG volgens MGFA^[4]

Klasse	Beschrijving
I	Oculaire spierzwakte; kan ook zwakte van oogsluiting hebben. Alle andere spierkracht is normaal.
II	Milde zwakte die andere spieren dan oogspieren aantast; kan ook oculaire spierzwakte van welke ernst dan ook hebben.
<i>IIa</i>	<i>Voornameijk van invloed op ledematen, axiale spieren, of beide. Kan ook minder betrokkenheid hebben van orofaryngeale spieren.</i>
<i>IIb</i>	<i>Voornameijk van invloed op orofaryngeale spieren, ademhalingsspieren, of beide. Kan ook minder of gelijke betrokkenheid hebben van ledematen, axiale spieren, of beide.</i>
III	Matige zwakte die andere spieren dan oogspieren aantast; kan ook oculaire spierzwakte van welke ernst dan ook hebben.

<i>IIIa</i>	<i>Voorname­lijk van invloed op ledematen, axiale spieren, of beide. Kan ook minder betrokkenheid hebben van orofaryngeale spieren.</i>
<i>IIIb</i>	<i>Voorname­lijk van invloed op orofaryngeale spieren, ademhalingsspieren, of beide. Kan ook minder of gelijke betrokkenheid hebben van ledematen, axiale spieren, of beide.</i>
IV	Ernstige zwakte die andere spieren dan oogspieren aantast; kan ook oculaire spierzwakte van welke ernst dan ook hebben.
<i>IVa</i>	<i>Voorname­lijk van invloed op ledematen, axiale spieren, of beide. Kan ook minder betrokkenheid hebben van orofaryngeale spieren.</i>
<i>IVb</i>	<i>Voorname­lijk van invloed op orofaryngeale spieren, ademhalingsspieren, of beide. Kan ook minder of gelijke betrokkenheid hebben van ledematen, axiale spieren, of beide.</i>
V	Gedefinieerd als intubatie , met of zonder mechanische ventilatie, behalve bij routinematig postoperatief gebruik.
<i>Vb</i>	<i>Gebruik van een voedingssonde zonder intubatie.</i>

MG, myasthenia gravis; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De prevalentie van MG in Nederland wordt door Boldingh et al. (2015) geschat op 1,67 per 10.000 inwoners van 16 jaar en ouder, overeenkomend met ongeveer 2.500 volwassen patiënten met MG.^[5] De Ruiters et al. (2021) noemde ook een prevalentie tussen de 1-2 patiënten per 10.000 inwoners. In het Nederlandse myasthenieregister waren in 2019 565 MG-patiënten opgenomen (16-33%).^[6]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*

De werkgroep Neuromusculaire ziekten (Spierziekten­centrum Nederland) van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie heeft in 2018 de richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis opgesteld aan de hand van de International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis uit 2016 (met een update uit 2020), recente reviews, en de bestaande protocollen uit de diverse universitaire medische centra^[7]. De meest recente update van deze richtlijn is van januari 2022^[4].

De medicamenteuze behandeling van MG bestaat uit 3 stappen:

1. Symptomatische behandeling met de acetylcholinesteraseremmers pyridostigmine, neostigmine, of distigmine
2. Immunosuppressieve behandeling met corticosteroïden, meestal prednisolon. Vaak wordt hier een corticoïd­sparend middel aan toegevoegd gezien de langetermijn­bijwerkingen van hoge doses corticosteroïden. De eerste keuze in Nederland is meestal azathioprine. Indien dit onvoldoende verdragen wordt of onvoldoende effect heeft zijn de alternatieven mycofenolaatmofetil, ciclosporine, of methotrexaat.
3. Intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese bij acute exacerbaties van MG

Een subgroep patiënten heeft echter, zelfs bij chronische behandeling met IVIg of plasmaferese, een suboptimale respons of is intolerant voor de behandeling. Deze patiënten worden beschouwd als refractair. Er bestaan echter verschillende definities voor refractaire MG in de literatuur en afhankelijk van de definitie die wordt gebruikt, ligt de prevalentie van refractaire MG tussen de 10-20%. De volgende criteria worden vaak gebruikt om refractaire MG te definiëren bij het opzetten van patiënten­populaties in klinische studies^[8]:

1. *Niet adequaat reageren op conventionele therapieën*: patiënten hebben onvoldoende respons op maximaal veilige doses steroïden en ten minste één immunosuppressieve therapie in een adequate dosering en duur.

2. *Onvermogen om immunosuppressiva te verminderen zonder klinische terugval of noodzaak voor voortdurende noodtherapie zoals IVIg of PE:* hoewel patiënten in eerste instantie kunnen reageren op immunosuppressiva dient de duur van deze therapieën beperkt te worden wegens de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen geassocieerd met langdurig gebruik (vooral bij corticosteroiden).
3. *Ernstige of ondraaglijke bijwerkingen van immunosuppressiva:* een passendere omschrijving voor dit criterium is 'behandelingsintolerant' in plaats van 'behandelingsrefractair'. Aangezien het operationele effect (het onvermogen om MG effectief te behandelen met conventionele immunosuppressieve therapie) hetzelfde is, wordt dit vaak gebruikt als bepalend criterium.
4. *Comorbiditeiten die het gebruik van conventionele middelen beperken:* net als bij het vorige criterium kan dit passender omschreven worden als 'behandelingsintolerant', maar ook hier is het operationele effect identiek aan 'echt' behandelingsrefractair MG.
5. *Frequente myasthene crises, zelfs tijdens therapie:* deze levensbedreigende gebeurtenissen, gekarakteriseerd door ademhalings- of bulbaire zwakte of verlamming, vereisen dringende ziekenhuisopname.

De Nederlandse indicatiecommissie voor eculizumab bij refractaire gMG heeft de volgende definitie voor refractaire MG met anti-AChR-antilichamen:

1. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score ≥ 6 .
2. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met IVIg of plasmaferese en dit heeft niet geleid tot controle van de MG-symptomen. Voor de volgende medicijnen wordt daarbij uit gegaan van een minimale behandelduur, tenzij bijwerkingen eerder stoppen noodzakelijk maakten:
 - pyridostigmine: minstens voor de duur van 4 weken
 - corticosteroiden: minstens voor de duur van 6 weken
 - niet-steroïde immunosuppressiva: minstens voor de duur van 3 maanden
 - IVIg of plasmaferese: minstens 4 keer gegeven in een periode van 12 maanden

Bij patiënten met refractaire MG dient volgens de indicatiecommissie behandeling overwogen te worden met nieuwe, opkomende geneesmiddelen: rituximab, complementremmers, en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn).^[9, 8, 4]

Rituximab

Rituximab is een chimerisch humaan-muis monoklonaal antilichaam van de IgG1-klasse dat specifiek bindt aan het CD-20-antigeen op B-lymfocyten. Binding van rituximab aan CD20 induceert complementafhankelijke cytolyse of antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit. Een review van de beschikbare casestudies naar rituximab laat een gunstig klinisch effect zien bij de behandeling van AChR- en MuSK-MG, maar de beschikbare data suggereren dat MuSK-MG beter reageert op rituximab dan AChR-MG. Wanneer er onvoldoende respons is op behandeling met corticosteroiden en conventionele immunosuppressiva is er volgens de Nederlandse richtlijn een indicatie voor immunosuppressieve behandeling met rituximab. Het effect van rituximab treedt meestal pas enkele maanden na de start van de behandeling op.^[4, 8]

De beroepsgroep geeft aan dat rituximab nauwelijks effectief zou zijn bij chronische ziekte, maar juist wel bij het begin van MG. Wanneer rituximab, vooral bij ernstige patiënten, naar voren geschoven wordt in de behandeling zou dit een groot effect kunnen hebben op het behandelingslandschap. Hier moet echter meer onderzoek naar gedaan worden. Naast rituximab zijn de anti-CD20 monoklonale antilichamen ofatumumab, ocrelizumab, veltuzumab, en het anti-CD19 monoklonaal antilichaam inebilizumab in ontwikkeling^[4].

Complementremmers

Eculizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat bindt aan het complementeiwit C5. Hierdoor wordt de splitsing in C5a en C5b geremd waardoor de activatie van het terminale

complement en de vorming van het MAC geblokkeerd worden. Eculizumab is onder andere geregistreerd voor gebruik bij refractaire AChR-MG. Behandeling met eculizumab laat gewoonlijk binnen enkele weken een gunstig klinisch effect zien. Een aanvraag voor behandeling met eculizumab wordt in Nederland behandeld door een indicatiecommissie met leden uit verschillende universitair medisch centra. Ravulizumab en zilucoplan worden ook als complementremmers genoemd in de Nederlandse richtlijn, maar er wordt nog geen specifieke plaats genoemd.^[4, 8]

FcRn-blokkers

De FcRn is aanwezig in het vasculaire epitheel en vervult daar een belangrijke rol bij het metabolisme van circulerend IgG. Door FcRn-blokkers wordt de binding van IgG aan de receptor geblokkeerd, waardoor IgG in de bloedvatwand versneld wordt afgebroken. Het effect hiervan is volgens de Nederlandse richtlijn vergelijkbaar met dat van plasmaferese. Momenteel zijn naast efgartigimod alfa verschillende FcRn-blokkers in klinische ontwikkeling: rozanolixizumab, nipocalimab (M281), en batoclimab (RVT-1401). Geen van deze middelen wordt nog in Nederland vergoed.^[4]

De precieze plaats van FcRn-blokkers ten opzichte van complementremmers is nog onduidelijk. Beide groepen middelen worden door de beroepsgroep gezien als laatste optie voor moeilijk behandelbare (refractaire) patiënten met gMG. In dit rapport zal efgartigimod alfa daarom vergeleken worden met eculizumab, het geregistreerde en vergoede geneesmiddel voor de behandeling van refractaire gMG waar de meeste ervaring mee is.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Voldoet efgartigimod alfa als aanvulling op de standaardvolwassen patiënten met gMG met anti-AChR-antilichamen aan de stand van de wetenschap en praktijk?

2.1.1 PICO

Tabel 2. PICO

PICO	
Patiëntenpopulatie	<p>Volwassen patiënten met refractaire gMG die positief zijn voor het anti-AChR-antilichaam.</p> <p>De definitie van refractair is zoals omschreven in onderdeel 1.2.4 van dit rapport:</p> <ol style="list-style-type: none">1. De patiënt ervaart beperkingen in het dagelijks leven met een MG-ADL-score ≥ 6.2. De patiënt is eerder behandeld met 2 of meer immunosuppressieve middelen, of minstens een immunosuppressieve therapie met daarbij behandeling met IVIg of PP/PE en dit heeft niet geleid heeft tot controle van de MG-symptomen.
Interventie	Efgartigimod alfa als aanvulling op de standaardbehandeling
Controle-interventie	Eculizumab als aanvulling op de standaardbehandeling
Cruciale uitkomsten	<p>Gunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">• Patiëntgerapporteerde uitkomstmaat (MG-ADL)• Objectieve maat (QMG)• Maat voor de kwaliteit van leven (MG-QOL15r)• Composietmaat (MGC of MGII) <p>Ongunstige effecten</p> <ul style="list-style-type: none">• Ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten• Stakers als gevolg van ongunstige effecten
Relevante follow-up duur	GMG is een chronische aandoening waarvoor patiënten doorgaans levenslang behandeld worden. Een follow-upduur van 12 maanden is gewenst.
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat gerandomiseerd geblindeerd onderzoek met een controlegroep wenselijk is wegens het gebruik van subjectieve uitkomstmaten en mogelijke voorkeur van de patiënt en behandelaar.

AChR, acetylcholinereceptor; gMG, gegeneraliseerde MG; MG, myasthenia gravis; MG-ADL, MG Activities of Daily Living; MGC, MG Composiet; MGII, MG Impairment Index; MG-QOL15r, MG Quality of Life 15-items; QMG, Quantitative MG

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Er zijn verschillende MG-specifieke klinische schalen ontwikkeld om de objectieve ziektelast, patiëntgerapporteerde ernst van de symptomen en kwaliteit van leven weer te geven. Tegenwoordig zijn de MG Activities of Daily Living (MG-ADL), de Quantitative MG (QMG), de MG-composiet (MGC), en de MG Quality of Life 15-items (MG-QOL15(r)) de meest gebruikte gevalideerde schalen in klinische studies. Daarnaast worden onder andere de MG Impairment Index (MGII), het MGFA Post Intervention System (MGFA-PIS), de Neuro-QOL Fatigue, en de Chalder Fatigue Scale gebruikt bij MG.^[10]

De heterogene aard van de symptomen van MG bemoeilijkt het meten van de ernst van de aandoening^[10]. Het is daarom van belang dat de schalen naast elkaar als uitkomstmaat in klinische studies gebruikt worden om de effectiviteit van de behandeling goed te kunnen beoordelen. In deze beoordeling worden als cruciale uitkomstmaten een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat (MG-ADL), een objectieve maat (QMG), een maat voor de kwaliteit van leven (MG-QOL15r), en een composietmaat (MGC of MGII) meegenomen.

Voor de beoordeling van de ongunstige effecten worden het aantal interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten meegenomen als cruciale uitkomstmaten.

De meest gebruikte klinische schalen worden hieronder beschreven.

MG Activities of Daily Living (MG-ADL)

De MG-ADL-schaal is een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat die in 1999 ontwikkeld is om de frequentie en ernst van belangrijke MG-symptomen te onderzoeken. De MG-ADL wordt vaak gebruikt als primair eindpunt in klinische studies^[11]. De patiënt beantwoordt 8 vragen, terugkijkend over enkele weken, over oogfunctie, spraak, kauwen, slikken, ademhaling, en kracht in de bovenste en onderste ledematen. Elk onderdeel krijgt een score van 0 tot 3, wat resulteert in een ongewogen score van 0-24 punten. Een hogere score wijst op ernstigere symptomen. De betrouwbaarheid van de MG-ADL is hoog.^[10]

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 2 punten op de MG-ADL-schaal wordt als klinisch relevant gezien^[12].

Quantitative MG (QMG)

De QMG-schaal is ontwikkeld in 1998 als objectieve maatstaf om ziekte-ernst te meten. De schaal bestaat uit 13 onderdelen, waarbij in de laatste versie de patiëntgerapporteerde onderdelen vervangen zijn door arts-onderzoeken. De QMG beoordeelt spierkracht en vermoeidheid met behulp van het objectieve metingen van dubbel zien, ptosis, gezichtsspieren, slikstoornis, dysartrie, proximale ledematen, handspieren, nekspieren, en ademhaling. Omdat deze metingen enigszins tijdrovend zijn en meetapparatuur vereisen, is het gebruik van de QMG in de dagelijkse klinische praktijk uitdagend. Elk onderdeel krijgt een score van 0-3, resulterend in een ongewogen totaalscore van 0-39. Een hogere score wijst op ernstigere symptomen. De betrouwbaarheid van de QMG is hoog en de variabiliteit tussen waarnemers is laag.^[10]

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 3 punten op de QMG-schaal wordt als klinisch relevant gezien.^[10]

MG Quality of Life 15-items (MG-QOL15(r))

De MG-QOL15-schaal is in 2008 ontwikkeld als een patiëntgerapporteerde uitkomstmaat. De schaal bestaat uit 15 vragen, terugkijkend over enkele weken, over oogfunctie, slikken, spraak, functioneren van proximale ledematen, mobiliteit, persoonlijke verzorging, werk, sociaal leven, activiteiten, schommelingen, en psychologie. Elke vraag krijgt een score van 0-4, resulterend in een totaalscore van 0-60; een hogere score wijst op een slechtere kwaliteit van leven. De MG-QOL15r is een aangepaste versie van de schaal waarin enkele vragen geherformuleerd zijn en de score per vraag gereduceerd is naar 0-2. De betrouwbaarheid van de MG-QOL15r is hoog.^[10]

Klinische relevantiegrens: Er is geen klinische relevantiegrens gepubliceerd voor de MG-QOL15r.

MG-composiet (MGC)

De MGC-schaal is in 2008 tijdens een studie naar mycofenolaat ontwikkeld door de best presterende onderdelen van de QMG, de MG-ADL, en de Manual Muscle Test te combineren. De schaal bestaat uit 10 onderdelen. Hiervan worden in 6 door de arts beoordeelde onderzoeken de oog-, nek-, en proximale ledematenspiers geëvalueerd. Verder bestaat de schaal uit 4 door de patiënt beoordeelde onderdelen die spraak, kauwen, slikken, en ademhaling beoordelen. Alle patiëntgerapporteerde onderdelen komen uit de MG-ADL. De onderdelen worden in de score gewogen op ernst van de symptomen. De totaalscore ligt tussen de 0-50; een hogere score wijst op ernstigere ziekte. De betrouwbaarheid van de MGC is hoog.^[10]

Klinische relevantiegrens: Een verbetering van 3 punten op de MGC-schaal wordt als klinisch relevant gezien.^[13]

Myasthenia Gravis Impairment Index (MGII)^[10]

De MGII is een nieuw ontwikkelde composiet-uitkomstmaat bestaande uit patiëntgerapporteerde onderdelen en fysieke onderzoeken. De MGII kan klinisch relevante aanvullende informatie aan de MG-ADL geven. De MGII correleert echter slechts matig met de QMG en de QOL15. De MGII is op dit moment het best geschikt als secundaire uitkomstmaat.

Klinische relevantiegrens: Er is geen klinische relevantiegrens gepubliceerd voor de MGII.

Voor de uitkomstmaten waarvoor geen gepubliceerde of door de beroepsgroep vastgestelde en gedragen minimaal klinisch relevant verschillen (minimal clinically important differences, MCID's) zijn, worden de volgende waarden als uitgangspunt genomen voor het bepalen van de klinische relevantie: voor dichotome uitkomstmaten een relatief risico (RR) van 0,75 of 1,25 en voor continue uitkomsten een gestandaardiseerd gemiddeld verschil (standardized mean difference, SMD) van 0,5. Deze waarden weerspiegelen een matig tot redelijk effect.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in februari 2024 een literatuursearch gedaan naar publicaties over efgartigimod alfa bij volwassen patiënten met gMG met anti-AChR-antilichamen. Voor eculizumab is de literatuursearch geüpdatet die het Zorginstituut heeft uitgevoerd bij de beoordeling van ravulizumab bij refractaire gMG uit december 2023^[14].

De exacte zoekstrategie is weergegeven in Bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de Productkenmerken (Summary of Product Characteristics, SmPC) van het registratiedossier en het European Public Assessment Report (EPAR) van het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusie criterium is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Engelstalige artikelen

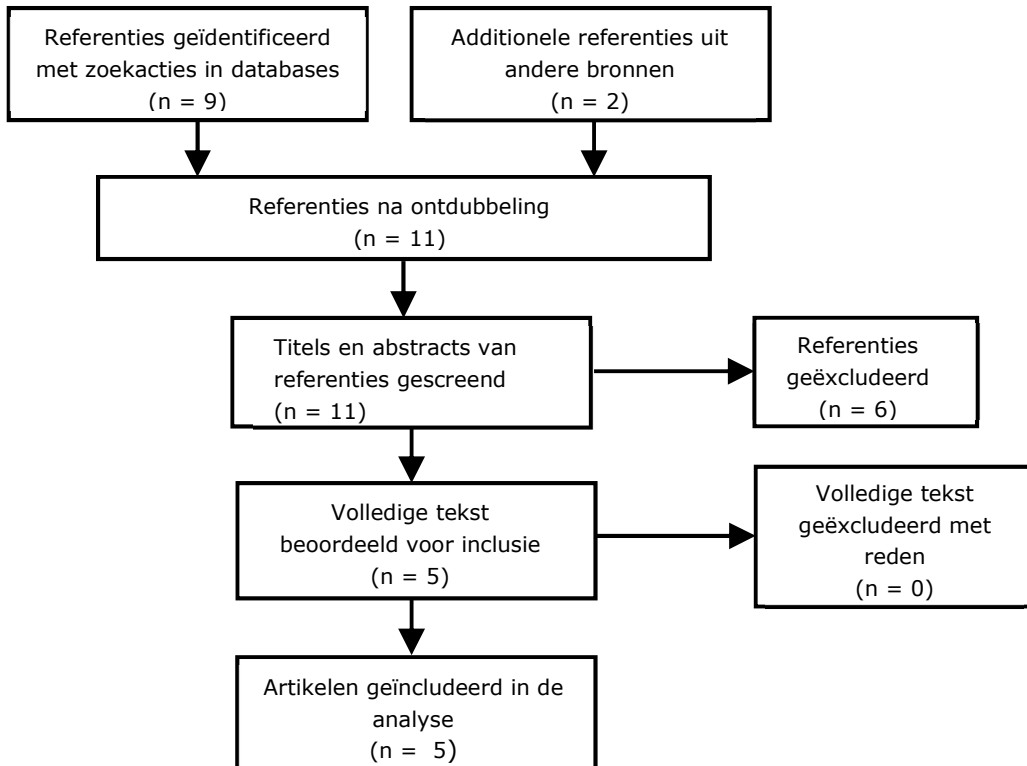
De volgende exclusiecriteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 11 referenties, waarvan 2 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA-flowchart geeft het selectieproces weer.



De literatuursearch naar publicaties over efgartigimod alfa leverde 9 resultaten op. Hiervan werden 3 publicaties over de ADAPT-registratiestudie van efgartigimod alfa geïncludeerd^[15-17].

De literatuursearch voor eculizumab resulteerde in meerdere publicaties over de registratiestudie van eculizumab, REGAIN^[18, 19]. Een update van de search leverde geen nieuwe te includeren studies op.

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in Bijlage 2. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in Bijlage 3.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

ADAPT (efgartigimod alfa)^[15, 16, 20, 17]

De werkzaamheid en veiligheid van efgartigimod alfa bij volwassen patiënten met gMG is onderzocht in de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, fase III ADAPT-studie. Volwassen patiënten met gMG uit Japan en 14 landen in Europa en Noord-Amerika met of zonder anti-AChR-antilichamen, met een MGFA-klasse II-IV, en een MG-ADL-score van ≥ 5 (met $>50\%$ van de MG-ADL-score wegens non-oculaire symptomen) werden geïncludeerd in de studie. Ook moesten patiënten een stabiele dosis van ten minste één behandeling voor gMG (acetylcholinesteraseremmers, corticosteroïden, of niet-steroïde immunosuppressiva) krijgen vóór screening en tijdens de studie. De patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar efgartigimod alfa (10 mg/kg, n=84, waarvan 65 anti-AChR-antilichaampositief) of placebo (n=83, waarvan 64 anti-AChR-antilichaampositief), beide toegevoegd aan standaardtherapie. Bij randomisatie werd gestratificeerd op de volgende factoren: AChR-antilichaamstatus, behandeling met niet-steroïde immunosuppressiva, en Japanse nationaliteit. In totaal waren 129 (77%) patiënten anti-AChR-

antilichaampositief. Van de patiënten met anti-AChR-antilichamen kregen 13 patiënten (20%) in de efgartigimod-arm en 6 patiënten (9%) in de placebo-arm geen immunosuppressieve therapie bij baseline. Van alle patiënten in de studie hadden 48 patiënten (29%) nog nooit non-steroïde immunosuppressieve behandeling gekregen.

Tijdens de initiële behandelperiode van 26 weken kregen patiënten efgartigimod alfa of placebo in 4 infusies per cyclus (1 infusie per week). Na elke cyclus werd de patiënt voor minimaal 5 weken opgevolgd en een eventuele volgende cyclus werd niet eerder gestart dan minimaal 8 weken na de start van de voorgaande cyclus. Patiënten kregen dus maximaal 3 cycli in de studie van 26 weken. Patiënten kwamen in aanmerking voor een volgende cyclus wanneer hun MG-ADL-score ≥ 5 was (met $>50\%$ van de MG-ADL-score wegens non-oculaire symptomen). MG-ADL-responders kwamen in aanmerking voor een volgende cyclus indien er geen sprake meer was van een klinisch relevante verbetering, gedefinieerd als een afname in MG-ADL-score van tenminste 2 punten ten opzichte van de uitgangswaarde. Patiënten die noodtherapie nodig hadden moesten stoppen met de studie. Na de studie van 26 weken konden patiënten overgaan in de open-label extensiestudie ADAPT+ met alleen efgartigimod alfa (n= 151, waarvan er 68 waren overgestapt van placebo naar efgartigimod alfa).

De primaire uitkomstmaat in ADAPT was het percentage patiënten met anti-AChR-antilichamen met een respons op de MG-ADL in de eerste behandelcyclus. Een MG-ADL-respons werd gedefinieerd als een afname in MG-ADL-score van ten minste 2 punten gedurende ten minste 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste verbetering niet later dan een week na de laatste infusie optrad.

De secundaire uitkomstmaten werden hiërarchisch geanalyseerd en waren:

1. Het percentage AChR-antilichaampositieve patiënten met een respons op de QMG. Een QMG-respons werd gedefinieerd als een verbetering van de QMG-score van tenminste 3 punten, welke gedurende een periode van tenminste vier weken aanhield, en waarbij de eerste verbetering niet later dan een week na de laatste infusie optrad.
2. Het percentage patiënten, ongeacht de aanwezigheid van AChR-antilichamen, met een respons op de MG-ADL tijdens de eerste behandelcyclus.
3. Het percentage van de tijd tot dag 126 waarin AChR-antilichaampositieve patiënten een klinisch relevante verbetering op de MG-ADL-score ervoeren.
4. De duur van de periode tussen dag 28 (1 week na de laatste infusie) tot het moment waarop de patiënt geen klinisch relevante verbetering op de MG-ADL-score meer ervoer binnen de populatie AChR-antilichaampositieve patiënten.
5. Het percentage AChR-antilichaampositieve patiënten met een vroege MG-ADL-respons. Een vroege MG-ADL-respons werd gedefinieerd als een verbetering van 2 punten of meer op de MG-ADL-score in week 2.

REGAIN (eculizumab)^[18, 19, 21]

De werkzaamheid en veiligheid van eculizumab bij volwassen patiënten met refractaire gMG zijn onderzocht in REGAIN, een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie. Na een behandelperiode van 26 weken met eculizumab (n=62) of placebo (n=63) konden patiënten deelnemen aan een OLE van maximaal 4 jaar met alleen eculizumab (n=117, waarvan 61 waren overgestapt van placebo naar eculizumab). Patiënten hadden een positieve test voor anti-AChR-antilichamen, een MGFA-klasse II tot IV, een MG-ADL-score van ≥ 6 en waren refractair volgens de één van de volgende vooraf gedefinieerde criteria:

1. Gefaalde behandeling gedurende ten minste één jaar met 2 of meer behandelingen met immunosuppressiva (hetzij in combinatie- of als monotherapie); of
2. Ten minste één gefaalde behandeling met immunosuppressiva en hadden chronische PE of IVIg nodig om symptomen onder controle te houden.

Het doseringsschema voor eculizumab was een inductiedosering van 900 mg op dag 1 en week 1, 2, en 3; 1200 mg in week 4; en daarna een onderhoudsdosering van 1200 mg om de week. Placebo werd volgens hetzelfde schema gegeven. Patiënten die werden behandeld met immunosuppressiva mochten die behandeling voortzetten gedurende de hele studie. Bij symptoomverergering of klinische verslechtering waren aanvullende kliniekbezoeken en/of noodtherapie toegestaan.

De primaire uitkomstmaat van REGAIN was de verandering van MG-ADL-totaalscore van baseline tot week 26. Secundaire uitkomstmaten waren:

- Verandering van baseline tot week 26 in QMG-totaalscore;
- Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 3 punten).
- Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥ 5 punten);
- Verandering van baseline in MGC-totaalscore
- Verandering van baseline in MG-QOL-totaalscore
- Veiligheid

Het primaire eindpunt en de secundaire eindpunten waar een verandering van baseline werd gemeten werden geanalyseerd met worst-rank ANCOVA om rekening te houden met overlijden, myasthene crises, gebruik van noodmedicatie, of het staken van de behandeling. Patiënten werden gerangschikt van 1 (beste uitkomst) naar 125 (slechtste uitkomst). Voor elke categorie van slecht uitkomsttype werden patiënten gerangschikt op basis van de tijd tot dat event. De overige patiënten werden gerangschikt op basis van eindpuntverandering van baseline tot week 26 (waarbij rang 1 gelijk staat aan de grootste verbetering). Vooraf gespecificeerde sensitiviteitsanalyses, waaronder een repeated-measures-analyse, werden uitgevoerd om het effect van de aannames te beoordelen.

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies. In de ADAPT-studie was 77% van de patiënten anti-AChR-antilichaampositief, tegenover 100% van de patiënten in REGAIN.

3.3 Gunstige effecten interventie

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de Cochrane risk of bias tool gebruikt als checklist.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 5. De effecten van de interventie en de kwaliteit van het bewijs zijn samengevat in het GRADE evidenceprofiel (Bijlage 6). De kwaliteit van het bewijs is beoordeeld aan de hand van de GRADE-methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag, of zeer laag zijn.

MG-ADL

Efgartigimod alfa

Van de 65 anti-AChR-antilichaampositieve patiënten in de efgartigimod alfa-arm van ADAPT hadden 44 (67,7%) een MG-ADL-respons, gedefinieerd als een afname van ≥ 2 punten. Dit percentage was significant hoger dan in de placebo-arm, waar 19/64 (29,7%) anti-AChR-antilichaampositieve patiënten een respons hadden. Dit geeft een odds ratio (OR) van 4,95 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 2,21; 11,53).

GRADE-conclusie: Efgartigimod alfa heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met een MG-ADL-respons (bewijs van redelijke kwaliteit).

Eculizumab

In de REGAIN-studie werd met een afname van ≥ 3 punten een strengere definitie van MG-ADL-respons aangehouden dan in ADAPT. In de eculizumab-arm hadden 37/62 patiënten (59,7%) een MG-ADL-respons, tegenover 25/63 patiënten (39,7%) in de placebo-arm. Al deze patiënten waren anti-AChR-antilichaampositief. Dit geeft een door het Zorginstituut uitgerekende OR van 2,25 (95% BI 1,10; 4,60).

GRADE-conclusie: Eculizumab heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met een MG-ADL-respons (bewijs van redelijke kwaliteit).

QMG

Efgartigimod alfa

Van de 65 anti-AChR-antilichaampositieve patiënten in de efgartigimod alfa-arm hadden 41 (63,1%) een QMG-respons (verbetering van ≥ 3 punten) in cyclus 1, tegenover 9/64 patiënten (14,1%) in de placebo-arm. Dit geeft een OR van 10,84 (95% BI 4,18; 31,20).

GRADE-conclusie: Efgartigimod alfa heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met een QMG-respons (bewijs van redelijke kwaliteit).

Eculizumab

Ook de definitie van een QMG-respons was met een verbetering van ≥ 5 punten strenger in REGAIN dan in ADAPT. Volgens deze definitie hadden 28/62 patiënten (45,2%) in de eculizumab-arm een QMG-respons, tegenover 12/63 patiënten (19,0%) in de placebo-arm. Dit geeft een door het Zorginstituut uitgerekende OR van 3,5 (95% BI 1,57; 7,82).

GRADE-conclusie: Eculizumab heeft waarschijnlijk een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met een QMG-respons (bewijs van redelijke kwaliteit).

MG-QOL15r (kwaliteit van leven)

Efgartigimod alfa

MG-QOL15r was geen uitkomstmaat in de ADAPT-studie.

Eculizumab

De least-squares mean rank van de verandering in MG-QOL15r-score van baseline tot week 26 was in de eculizumab-arm 55,5 (SEM: 4,6) en in de placebo-arm 69,7 (sem: 4,5). Het verschil tussen de armen was -14,3 (95% BI: -27,0; -1,6) ($P=0,0281$). In de repeated-measures-analyse van baseline tot week 26 was de verandering in MG-QOL15r-score in de eculizumab-arm -12,6 (SEM: 1,52) en in de placebo-arm -5,4 (SEM: 1,49). Dit geeft een verschil van -7,2 (95% BI: -11,5; -3,0) ($P=0,0010$).^[18, 21]

In de OLE werd in de eculizumab/eculizumab-arm een MG-QOL15r -score-verandering van OLE-baseline tot week 130 gezien van -1,2 ($n=13$; $P=0,4756$). In de placebo/eculizumab-arm was er een verandering te zien van -5,4 ($P<0,0001$) in week 4 van de OLE ten opzichte van OLE-baseline.^[18, 19]

Composietmaat

Efgartigimod alfa

Een composietmaat (MGC of MGII) was geen uitkomstmaat in ADAPT.

Eculizumab

De least-squares mean rank van de verandering in MGC-score van baseline tot week 26 was in de eculizumab-arm 57,3 (SEM: 4,5) en in de placebo-arm 67,7 (sem: 4,5). Het verschil tussen deze armen was niet statistisch significant (-10,5 [95% BI: -23,1; 2,1]; $P=0,1026$). In de repeated-measures-analyse van baseline tot week 26 was de verandering in MGC-score in de eculizumab-arm -8,1 (SEM: 0,96) en in de placebo-arm -4,8 (SEM: 0,94). Dit geeft een verschil van -3,4 (95% BI: -6,0; -0,7) ($P=0,0134$).^[18, 21]

In de OLE werd in de eculizumab/eculizumab-arm een verandering in MGC-score van OLE-baseline tot week 130 gezien van -1,3 (n=13; P=0,1531). In de placebo/eculizumab-arm was er een verandering te zien van -3,0 (P<0,0001) in week 1 van de OLE ten opzichte van OLE-baseline.^[18, 19]

3.3.1 Overige overwegingen

Er is geen direct vergelijkende studie uitgevoerd tussen efgartigimod alfa eculizumab. Om die reden zijn in deze beoordeling de ADAPT-studie (efgartigimod alfa versus placebo), de REGAIN-studie (eculizumab versus placebo) meegenomen.

De effectiviteitsdata over efgartigimod alfa zijn gebaseerd op een studie van 26 weken met 129 patiënten met antilichamen tegen de AChR. Het aantal patiënten en de duur van de studie zijn dus beperkt, hoewel dat bij deze zeldzame aandoening acceptabel is. Aangezien het primaire eindpunt en de statistische analyse van de studie zijn ontworpen om de effectiviteit van efgartigimod alfa te beoordelen bij patiënten die anti-AChR-antilichaampositief zijn, zijn alleen deze patiënten meegenomen in de claim van de fabrikant en de PICO van deze beoordeling. De fabrikant claimt daarnaast dat efgartigimod alfa kan worden ingezet bij patiënten bij wie het niet lukt om met behulp van symptomatische behandeling en immunosuppressieve behandeling de ziekte onder controle te krijgen. Bijna alle patiënten (93,4%) in de studie hadden ten minste 2 voorafgaande behandelingen gehad, en 77,2% zelfs 3. Het grootste gedeelte van de patiëntenpopulatie in de studie kan dus als refractair worden gezien. In de REGAIN-studie werden alleen refractaire patiënten met anti-AChR-antilichamen geïnccludeerd.

Zoals omschreven in de EPAR van de complementremmer ravulizumab dienen de klinische relevantiegrenzen die zijn opgesteld voor de MG-uitkomstmaten gebruikt te worden voor individuele responsanalyses, en niet als referentiepunt voor een populatiegemiddeld behandelingseffect^[22]. Hiernaar gekeken is het percentage patiënten met een MG-ADL- of QMG-respons representatief voor de effectiviteit van een geneesmiddel voor MG. In ADAPT werd een MG-ADL-respons gedefinieerd als een afname in MG-ADL-score van ten minste 2 punten, wat ook door het Zorginstituut beschouwd wordt als een klinisch relevante afname. In REGAIN werd een strengere definitie van ≥ 3 punten aangehouden. Ook was de definitie voor QMG-respons in REGAIN (een verbetering van ≥ 5 punten) strenger dan de klinisch relevante definitie in ADAPT van ≥ 3 punten.

De worst-rank methode die gebruikt werd in REGAIN behandelde het gebruik van tijdelijke noodmedicatie of het stoppen met de behandeling als een negatief eindpunt. Dit was een erg conservatieve aanpak, die waarschijnlijk het effect van eculizumab onderschatte. De repeated-measures-analyse geeft een betrouwbaarder beeld van het effect, maar moet gezien worden als een post-hoc-analyse.

In de OLE's is te zien dat de effecten van efgartigimod alfa en eculizumab aanhouden over de langere termijn.

Een aanhoudende verlaging van het totale IgG-niveau werd 672 uur (28 dagen) na een enkele dosis van 10 mg/kg efgartigimod alfa waargenomen. Mogelijk zou dus een minder frequente toediening van efgartigimod alfa ook een soortgelijk effect kunnen bereiken.

3.4 Ongunstige effecten

Efgartigimod alfa^[1]

De meest frequent gemelde bijwerkingen in de ADAPT-studie waren infecties. De meest gemelde infecties waren infecties van de bovenste luchtwegen (10,7% [n=9] van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en 4,8% [n=4] van de met placebo behandelde patiënten) en urineweginfecties (9,5% [n=8] van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en 4,8% [n=4] van de met placebo behandelde patiënten). Deze infecties waren licht tot matig van ernst bij patiënten die efgartigimod alfa kregen (\leq graad 2 volgens de Common Terminology Criteria

for Adverse Events). In totaal werden behandelingsgerelateerde infecties gemeld bij 46,4% (n=39) van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en bij 37,3% (n=1) van de met placebo behandelde patiënten. De mediane tijd vanaf de start van de behandeling tot het ontstaan van infecties was 6 weken. De incidentie van infecties nam tijdens de daaropvolgende behandelcycli niet toe. Stopzetting of tijdelijke onderbreking van de behandeling vanwege een infectie kwam voor bij minder dan 2% van de patiënten.

Hoofdpijn ten gevolge van verrichting werd gemeld bij 4,8% van de met efgartigimod alfa behandelde patiënten en bij 1,2% van de met placebo behandelde patiënten. Deze vorm van hoofdpijn werd gemeld wanneer de hoofdpijn tijdelijk gerelateerd was aan de intraveneuze infusie van efgartigimod alfa. Alle meldingen waren licht of matig, behalve één voorval dat als ernstig werd gemeld (graad 3).

Alle andere bijwerkingen waren licht of matig, met uitzondering van één geval van myalgie (graad 3).

Eculizumab^[23]

De veiligheidsgegevens van eculizumab zijn verkregen uit 33 klinische onderzoeken met 1555 patiënten uit complement-gemedieerde ziektepopulaties, waaronder PNH, aHUS, refractaire gMG en neuromyelitis optica spectrumaandoening (NMOSD). De meest frequente bijwerking bij eculizumab was hoofdpijn, en de meest ernstige bijwerking was meningokokkeninfectie.

In Tabel 3 is een overzicht gegeven van de zeer vaak ($\geq 1/10$) en vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) voorkomende bijwerkingen van efgartigimod alfa en eculizumab.

Tabel 3: Ongunstige effecten van efgartigimod alfa vergeleken met eculizumab

MedDRA-systeem-/orgaanklasse	efgartigimod alfa		eculizumab	
	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Zeer vaak ($\geq 1/10$)	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties van bovenste luchtwegen	Urineweginfecties, bronchitis		Pneumonie, infectie van de bovenste luchtwegen, bronchitis, nasofaryngitis, urineweginfectie, orale herpes
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Leukopenie, anemie
Psychische stoornissen				Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen			Hoofdpijn	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen				Hypertensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen				Hoest, orofaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen				Diarree, braken, misselijkheid, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen				Uitslag, pruritus, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie		Altralgie, myalgie, pijn in extremiteit

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			Koorts, vermoeidheid, griepachtige aandoening
Letsels, intoxicaties, en verrichtingscomplicaties		Hoofdpijn ten gevolge van verrichting	Infusiegerelateerde reactie

Interventiegerelateerde ernstige ongunstige effecten

Efgartigimod alfa

In de efgartigimod alfa-arm van ADAPT meldden 4/84 patiënten (4,8%) een ernstig ongunstig effect, tegenover 7/83 patiënten (8,4%) in de placebo-arm. Geen van de patiënten in de placebo-arm en 1 van de patiënten (1,2%) in de efgartigimod alfa-arm had een ernstig ongunstig effect dat gerelateerd was aan de interventie. Het ging hier om trombocytose. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 2,96 (95% BI 0,12; 71,75). Geen van de patiënten overleed tijdens de studie.

Gradeconclusie: Het effect van efgartigimod alfa op de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Eculizumab

Na 26 weken hadden 5 patiënten (8,1%) in de eculizumab-arm een ernstig interventiegerelateerd ongunstig effect gehad tegenover 2 patiënten (3,2%) in de placebo-arm^[18]. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 2,54 (95% BI 0,52; 12,61). In de OLE tot week 60 ervoeren 3 patiënten (5,5%) in de eculizumab/eculizumab-arm en 5 patiënten (8,6%) in de placebo/eculizumab-arm ernstige interventiegerelateerde effecten^[21].

Gradeconclusie: Het effect van eculizumab op de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Efgartigimod alfa

In zowel de efgartigimod alfa-arm als de placebo-arm stopten 3 patiënten (3,6%) met de behandeling wegens ongunstige effecten. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 0,99 (95% BI 0,21; 4,76). In de efgartigimod alfa-arm ging het om trombocytose, rectaal adeocarcinoom, en MG. Alleen de trombocytose leek interventiegerelateerd te zijn.

Gradeconclusie: Het effect van efgartigimod alfa op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Eculizumab

In de initiële studie tot 26 weken staakten 4 patiënten (6,5%) in de eculizumab-arm de behandeling als gevolg van ongunstige effecten, tegenover 0 patiënten in de placebo-arm^[18]. Dit geeft een door het Zorginstituut berekende RR van 9,14 (95% BI 0,50; 166,33). In de OLE tot week 60 staakten vervolgens nog 1 patiënt (1,8%) in de eculizumab/eculizumab-arm en 1 patiënt (1,7%) in de placebo/eculizumab-arm de behandeling wegens ongunstige effecten^[21]. In totaal staakten van baseline tot week 130 6 patiënten de behandeling als gevolg van ongunstige effecten^[19].

Gradeconclusie: Het effect van eculizumab op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

3.4.1 *Overige overwegingen*

De veiligheidspopulatie van efgartigimod alfa is gebaseerd op data van 143 patiënten die ten minste 6 maanden zijn behandeld, 118 patiënten die ten minste 12 maanden zijn behandeld, en slechts 33 patiënten die ten minste 18 maanden zijn behandeld. Ondanks de lage prevalentie van de ziekte is dit een kleine veiligheidspopulatie, vooral wanneer vergeleken met de 1555

patiënten in de veiligheidspopulatie van eculizumab. Ook zijn de langetermijndata na 2 jaar erg beperkt, wat nadelig is voor zo'n chronische indicatie.

3.5 Ervaring

Efgartigimod alfa is sinds 2021 op de markt in de Verenigde Staten en sinds 2022 in de Europese Unie. De ervaring met efgartigimod alfa is nog beperkt. Eculizumab is in 2007 geregistreerd voor PNH, in 2011 voor aHUS, en in 2017 voor MG. De ervaring met eculizumab is ruim.^[24, 23]

De ervaring met efgartigimod alfa en eculizumab is weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4: Ervaring met efgartigimod alfa vergeleken met eculizumab

	efgartigimod alfa	eculizumab
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X	
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>		
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		X

3.6 Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC's van efgartigimod alfa en eculizumab^[23, 1, 25]. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste verschillen in toepasbaarheid tussen de middelen.

Contra-indicaties

Een behandeling met eculizumab mag niet worden gestart bij patiënten met een niet-opgeloste infectie met *Neisseria meningitidis* of bij patiënten die momenteel niet gevaccineerd zijn tegen *Neisseria meningitidis*, tenzij zij tot 2 weken na vaccinatie profylactische behandeling met geschikte antibiotica krijgen.

Efgartigimod alfa kent geen contra-indicaties, behalve een overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen.

Specifieke groepen

Nierfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van efgartigimod alfa bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis; bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis is dosisaanpassing niet nodig. Er zijn zeer beperkte veiligheids- en werkzaamheidsgegevens over patiënten met een matige nierfunctiestoornis en geen gegevens over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis hoeft de dosis van eculizumab niet te worden aangepast.

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van efgartigimod alfa bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van eculizumab bij kinderen jonger dan 6 jaar met refractaire gMG zijn niet vastgesteld.

Interacties

Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa kan de concentraties verlagen van stoffen die zich aan de FcRn binden, namelijk immunoglobulineproducten, monoklonale antilichamen, of antilichaamderivaten die het humane Fc-domein van de IgG-subklasse bevatten. Aanbevolen wordt om de start van de behandeling met deze producten indien mogelijk uit te stellen tot 2 weken na de laatste dosis van een behandelcyclus met efgartigimod alfa. Patiënten die efgartigimod alfa krijgen tijdens de behandeling met deze producten moeten uit voorzorg nauwgezet worden gemonitord op de beoogde werkzaamheidsrespons op deze producten.

Plasmawisseling, immunoadsorptie, en plasmaferese kunnen het circulerende gehalte aan efgartigimod alfa verlagen.

Alle vaccins moeten volgens de immunisatierichtlijnen worden toegediend, uiterlijk 4 weken vóór aanvang van een behandelcyclus met efgartigimod alfa en niet eerder dan 2 weken na de laatste infusie van een behandelcyclus. Voor patiënten die efgartigimod krijgen, wordt vaccinatie met levende of levende verzwakte vaccins niet aanbevolen.

Eculizumab

Op basis van het potentiële remmende effect van eculizumab op complementafhankelijke cytotoxiciteit van rituximab kan eculizumab de verwachte farmacodynamische effecten van rituximab verminderen.

Het is aangetoond dat plasmawisseling, plasmaferese, infusie met vers ingevroren plasma en IVIg de serumconcentraties van eculizumab verlagen. Een aanvullende dosis eculizumab is noodzakelijk in deze situaties.

Het gelijktijdig gebruik van eculizumab met IVIg kan de werkzaamheid van eculizumab verminderen. Verminderde werkzaamheid van eculizumab moet zorgvuldig worden gemonitord.

Het gelijktijdige gebruik van eculizumab met FcRn-blokkers kan systemische blootstellingen verlagen en de werkzaamheid van eculizumab verminderen. Verminderde werkzaamheid van eculizumab moet zorgvuldig worden gemonitord.

Waarschuwingen en voorzorgen

Efgartigimod alfa

De behandeling met efgartigimod alfa van patiënten met MGFA-klasse V (een myasthene crisis) is niet onderzocht.

Omdat efgartigimod alfa een tijdelijke daling van de IgG-spiegel veroorzaakt, kan het risico op infecties toenemen. De meest voorkomende infecties die bij klinische studies werden waargenomen, waren infecties van de bovenste luchtwegen en urineweginfecties. Patiënten moeten tijdens behandeling met efgartigimod alfa worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van infecties. Bij patiënten met een actieve infectie moeten de voordelen en risico's van het voortzetten of staken van de behandeling met efgartigimod alfa worden afgewogen totdat de infectie is verdwenen. Als er ernstige infecties optreden, moet uitstel van de behandeling met efgartigimod alfa worden overwogen totdat de infectie is verdwenen.

Er kunnen infusiereacties zoals uitslag of pruritus optreden. Deze waren licht tot matig in de klinische studie en leidden niet tot onderbreking of stopzetting van de behandeling. Patiënten dienen tijdens toediening en gedurende 1 uur daarna te worden gemonitord op klinische klachten en verschijnselen van infusiereacties. Wanneer er een reactie optreedt, moet de infusie worden onderbroken en moeten er passende ondersteunende maatregelen worden ingesteld. Zodra de reactie voorbij is, kan de toediening worden hervat, zo nodig met een lagere snelheid.

In de ADAPT-studie werden bij 25 van de 165 (15%) patiënten met gMG bestaande antilichamen gedetecteerd die binden aan efgartigimod alfa. Antilichamen tegen efgartigimod alfa, geïnduceerd door de behandeling, werden gedetecteerd bij 17 van de 83 (21%) patiënten. Bij 3 van deze 17 patiënten bleven de door de behandeling geïnduceerde antilichamen tegen het geneesmiddel (*anti-drug antibodies*, ADA's) bestaan tot het einde van de studie. Neutraliserende antilichamen werden gedetecteerd bij 6 van de 83 (7%) van de met Vyvgart behandelde patiënten, waaronder de 3 patiënten met aanhoudende door de behandeling geïnduceerde ADA's. Herbehandeling veroorzaakte geen verhoging in incidentie of titers van antilichamen tegen efgartigimod alfa. Antilichamen tegen efgartigimod alfa hadden geen duidelijke invloed op de klinische werkzaamheid of veiligheid, noch op de farmacokinetiek en de farmacodynamische parameters.

Als therapieën met niet-steroïde immunosuppressiva, corticosteroïden, en anticholinesterasen worden verminderd of stopgezet, moeten patiënten nauwgezet worden gemonitord op tekenen van exacerbatie van de ziekte.

Eculizumab

Als gevolg van zijn werkingsmechanisme verhoogt eculizumab de gevoeligheid van de patiënt voor meningokokkeninfectie. Om het risico van infectie te verminderen, moeten alle patiënten ten minste twee weken vóór toediening van eculizumab worden gevaccineerd tenzij het risico van een uitstel van behandeling met eculizumab zwaarder weegt dan de risico's van een meningokokkeninfectie. Vaccinatie kan het complementsysteem verder activeren. Daarom kunnen patiënten met complementgemedieerde ziektes, waaronder refractaire gMG, versterkte tekenen en symptomen van hun onderliggende ziekte ondervinden, zoals een exacerbatie van MG. Daarom moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op ziektesymptomen na aanbevolen vaccinatie. Alle patiënten moeten worden opgevolgd voor vroege klachten en verschijnselen van meningokokkeninfectie, onmiddellijk beoordeeld indien infectie wordt vermoed en zo nodig met geschikte antibiotica behandeld.

In verband met zijn werkingsmechanisme moet eculizumab met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met actieve systemische infecties. Patiënten kunnen vatbaarder zijn voor infecties, vooral bij *Neisseria* en ingekapselde bacteriën.

Toediening van eculizumab kan leiden tot infusiereacties of immunogeniciteit die allergische reacties of overgevoelighedsreacties (inclusief anafylaxie) zou kunnen veroorzaken. Toediening van eculizumab moet worden onderbroken bij alle patiënten bij wie zich ernstige infusiereacties voordoen; in dat geval moet een adequate medische behandeling worden toegepast.

Bij met eculizumab behandelde patiënten zijn binnen alle klinische onderzoeken zeldzame antilichaamreacties aangetoond.

Wanneer immunosuppressieve therapie wordt verlaagd of gestaakt, dienen patiënten nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van mogelijk recidief van NMOSD.

Conclusie toepasbaarheid

De toepasbaarheid van efgartigimod alfa en eculizumab is vergelijkbaar. De meest relevante voorzorgen bij het gebruik zijn het alert zijn op het optreden van infecties, infusiereacties, en het timen van het moment waarop vaccinaties worden toegediend.

3.7 Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van efgartigimod alfa en eculizumab is weergegeven in Tabel 5. Beide middelen worden toegediend als intraveneuze infusie in het ziekenhuis. Bij efgartigimod alfa wordt de beslissing om een nieuwe cyclus te starten gebaseerd op de klinische evaluatie van een patiënt. Behandeling met eculizumab is continu. Een formulering van efgartigimod alfa voor subcutane injectie is inmiddels door de EMA geregistreerd.

Tabel 5: Gebruiksgemak van efgartigimod alfa vergeleken met IVIg en eculizumab^[23, 25, 1]

	efgartigimod alfa	eculizumab
Toedieningswijze	Intraveneuze infusie	Intraveneuze infusie
Toedieningsfrequentie	Cycli van 4 weken met 1 injectie per week	Onderhoudsdosis om de 2 weken

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

MG is een chronische auto-immuunziekte waarbij de neuromusculaire transmissie is aangetast. Dit leidt tot vermoeidheid en skeletspierzwakte. Bij de meeste patiënten (80-85%) zijn er antilichamen tegen de AChR aanwezig. Bij een subgroep van de patiënten lukt het niet om met behulp van symptomatische behandeling en immunosuppressieve behandeling de ziekte onder controle te krijgen. Deze patiënten worden momenteel behandeld met chronisch IVIg. Slaat dit niet aan, dan is een laatste optie de complementremmer eculizumab. De FcRn-blokker efgartigimod alfa is geregistreerd als een aanvulling op de standaardtherapie voor de behandeling van volwassen patiënten met gMG die positief testen op anti-AChR-antilichamen. Complementremmers en FcRn-blokkers worden door de beroepsgroep gezien als laatste optie voor moeilijk behandelbare (refractaire) patiënten met gMG. In dit rapport wordt efgartigimod alfa daarom met eculizumab vergeleken.

De effectiviteit en veiligheid van efgartigimod alfa ten opzichte van eculizumab bij patiënten met refractaire gMG met anti-AChR-antistoffen zijn niet in een direct vergelijkende studie onderzocht. Om deze reden zijn in dit rapport de ADAPT- en REGAIN-studies geïncludeerd. In de ADAPT-studie is efgartigimod alfa vergeleken met placebo, in de REGAIN-studie is eculizumab vergeleken met placebo. In de ADAPT-studie was 77% van de patiënten anti-AChR-antilichaampositief, tegenover 100% van de patiënten in REGAIN. Het grootste gedeelte van de patiëntenpopulatie in ADAPT kan als refractair worden gezien. In de REGAIN-studie werden alleen refractaire patiënten met anti-AChR-antilichamen geïncludeerd.

Zowel efgartigimod alfa als eculizumab hebben waarschijnlijk ten opzichte van placebo een klinisch relevant effect op het aantal patiënten met een MG-ADL-respons en op het aantal patiënten met een QMG-respons (bewijs van redelijke kwaliteit). Van de patiënten die behandeld werden met efgartigimod had 67,7% een MG-ADL-respons, tegenover 29,7% van de placebo-patiënten (OR 4,95 [95% BI 2,21; 11,53]). Bij eculizumab was dit 59,7% ten opzichte van 39,7% bij placebo (OR 2,25 [95% BI 1,10; 4,60]). Van de patiënten die behandeld werden met efgartigimod had 63,1% een QMG-respons, tegenover 14,1% van de placebo-patiënten (OR 10,85 [95% BI 4,18; 31,20]). Bij eculizumab was dit 45,2% ten opzichte van 19,0% bij placebo (OR 3,5 [95% BI 1,57; 7,82]). Aangezien de definitie voor responders in de REGAIN-studie strenger was dan de voor het Zorginstituut klinisch relevante definitie die ook in de ADAPT-studie werd gebruikt, wordt het effect van eculizumab ten opzichte van efgartigimod alfa hier onderschat. Het Zorginstituut concludeert dat op basis van bovenstaande gegevens dat de effectiviteit van efgartigimod alfa en eculizumab waarschijnlijk vergelijkbaar is.

De meest gerapporteerde bijwerkingen bij behandeling met efgartigimod alfa waren infecties en hoofdpijn. De meest frequente bijwerking bij eculizumab was hoofdpijn, en de meest ernstige bijwerking was meningokokkeninfectie. Het effect van efgartigimod alfa en eculizumab ten opzichte van placebo op de incidentie van ernstige interventiegerelateerde ongunstige effecten en het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten is zeer onzeker (bewijs van zeer lage kwaliteit).

Concluderend is er bij zowel efgartigimod alfa als eculizumab een klinisch relevant effect te zien ten opzichte van placebo, zowel wanneer beoordeeld door de patiënt (MG-ADL) als door de behandelaar (QMG). Ook hebben efgartigimod alfa en eculizumab vergelijkbare ongunstige effecten.

Eculizumab wordt momenteel alleen voorgeschreven aan patiënten met refractaire gMG na goedkeuring door een indicatiecommissie. Efgartigimod alfa zal op dezelfde manier voorgeschreven kunnen gaan worden. Hierover dienen dan gepast-gebruikafspraken gemaakt te worden.

Gekeken naar de gunstige effecten, de ongunstige effecten en de gebruiksvriendelijkheid wordt efgartigimod van gelijke waarde geacht aan eculizumab.

4.2 Eindconclusie

Efgartigimod alfa heeft bij volwassen patiënten met gMG met anti-AChR-antilichamen een gelijke waarde aan eculizumab en voldoet daarom aan de stand van de wetenschap en praktijk. Efgartigimod alfa dient alleen na goedkeuring door een indicatiecommissie te worden voorgeschreven.

5 Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling van refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis.

5.2 Nieuw advies

Bij gegeneraliseerde myasthenia gravis heeft efgartigimod alfa een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van eculizumab bij refractaire patiënten die positief zijn voor het anti-acetylcholinereceptor-antilichaam.

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in februari 2024 met de volgende zoektermen:

- (efgartigimod OR Vyvgart) AND (myasthenia gravis)

Als filters zijn toegepast: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase III; Comparative Study; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Observational Study; Randomized Controlled Trial; Systematic Review; English.

Bijlage 2: Overzicht geïnccludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
<p>ADAPT</p> <p>Howard 2021^[15] Saccà 2023^[16] Howard 2023^[17] EPAR efgartigimod alfa^[20]</p>	<p>Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie</p> <p>Follow-upduur: 26 weken</p>	<p>Efgartigimod alfa: n=84, waarvan 65 anti-AChR-antilichaampositief)</p> <p>Placebo: n=83, waarvan 64 anti-AChR-antilichaampositief</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Volwassen patiënten (≥18 jaar) met gMG – MGFA-klasse II-IV – MG-ADL-score ≥5 – stabiele dosis van ten minste één behandeling voor gMG (acetylcholinesteraseremmers, corticosteroiden, of niet-steroïde immunosuppressiva) krijgen vóór screening en tijdens de studie 	<p>Interventie: efgartigimod alfa + standaardtherapie</p> <p>Vergelijkende behandeling: placebo +standaardtherapie</p>	<p>Primaire uitkomstmaat: Percentage patiënten met anti-AChR-antilichamen met een respons op de MG-ADL in de eerste behandelcyclus. Een MG-ADL-respons werd gedefinieerd als een afname in MG-ADL-score van ten minste 2 punten gedurende ten minste 4 opeenvolgende weken, waarbij de eerste verbetering niet later dan een week na de laatste infusie optrad.</p> <p>Relevante secundaire uitkomstmaat: Het percentage AChR-antilichaampositieve patiënten met een respons op de QMG. Een QMG-respons werd gedefinieerd als een verbetering van de QMG-score van tenminste 3 punten, welke gedurende een periode van tenminste vier weken aanhield, en waarbij de eerste verbetering niet later dan een week na de laatste infusie optrad.</p>	

REGAIN(-OLE) Howard 2017 ^[18] Muppidi 2019 ^[19] EPAR eculizumab ^[21]	Gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde multicenter fase-III-studie Follow-upduur: 26 weken met extensieperiode van 4 jaar Interimanalyse: mediane follow-upduur 22,7 maanden	REGAIN: n=125 Ecuzumab: n=62 Placebo: n=63 OLE: n=117 Ecuzumab/ecuzumab: n=56 Placebo/ecuzumab: n=61	– Volwassen patiënten (≥18 jaar) met refractaire ziekte – Anti-AChR-antilichaampositieve MG – MGFA-klasse II-IV – MG-ADL-score ≥6	Interventie: eculizumab + standaardtherapie Vergelijkende behandeling: placebo +standaardtherapie In de OLE kregen alle patiënten eculizumab.	Primaire uitkomstmaat: Verandering van baseline tot week 26 in MG-ADL Secundaire uitkomstmaten: <ul style="list-style-type: none"> • Verandering van baseline tot week 26 in QMG-totaalscore; • Responderanalyse van de MG-ADL-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥3 punten). • Responderanalyse van de QMG-totaalscore (verbetering vanaf baseline van ≥5 punten); • Verandering van baseline in MGC-totaalscore • Verandering van baseline in MG-QOL-totaalscore • Veiligheid 	Het gebruik van de worst-rank ANCOVA is een zeer conservatieve methode.
---	--	---	---	--	--	---

AChR, acetylcholinereceptor; EPAR, European Public Assessment Report; MG, myasthenia gravis; MG-ADL, Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC, MG-composiet; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QOL15r, MG Quality of Life 15-items revised; OLE, openlabelextensie; QMG, Quantitative MG

Bijlage 3: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA ^[1]	2022	Samenvatting van de productkenmerken efgartigimod alfa
EMA ^[20]	2022	European Public Assessment Report efgartigimod alfa
EMA ^[23]	2007	Samenvatting van de productkenmerken eculizumab
EMA ^[21]	2017	European Public Assessment Report eculizumab
Werkgroep Neuromusculaire ziekten, Nederlandse Vereniging voor Neurologie ^[4]	2018	Richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis
Myasthenia Gravis Foundation of America ^[7]	2016 (2020 update)	International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis

Bijlage 4: Baselinetabellen

	All patients		Acetylcholine receptor antibody-positive patients	
	Efgartigimod group (n=84)	Placebo group (n=83)	Efgartigimod group (n=65)	Placebo group (n=64)
Age, years	45.9 (14.4)	48.2 (15.0)	44.7 (15.0)	49.2 (15.5)
Sex				
Female	63 (75%)	55 (66%)	46 (71%)	40 (63%)
Male	21 (25%)	28 (34%)	19 (29%)	24 (38%)
Race				
Asian	9 (11%)	7 (8%)	7 (11%)	4 (6%)
Black or African American	3 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	3 (5%)
White	69 (82%)	72 (87%)	54 (83%)	56 (88%)
Other*	3 (4%)	1 (1%)	3 (5%)	1 (2%)
Time since generalised myasthenia gravis diagnosis, years	10.1 (9.0)	8.8 (7.6)	9.7 (8.3)	8.9 (8.2)
MGFA class at screening				
II	34 (40%)	31 (37%)	28 (43%)	25 (39%)
III	47 (56%)	49 (59%)	35 (54%)	36 (56%)
IV	3 (4%)	3 (4%)	2 (3%)	3 (5%)
Previous thymectomy	59 (70%)	36 (43%)	45 (69%)	30 (47%)
Acetylcholine receptor antibody-positive	65 (77%)	64 (77%)	65 (100%)	64 (100%)
MUSK antibody-positive	3 (4%)	3 (4%)	0	0
Acetylcholine receptor or MUSK antibody-negative	16 (19%)	16 (19%)	0	0
Total MG-ADL score	9.2 (2.6)	8.8 (2.3)	9.0 (2.5)	8.6 (2.1)
Total Quantitative Myasthenia Gravis score	16.2 (5.0)	15.5 (4.6)	16.0 (5.1)	15.2 (4.4)
Total Myasthenia Gravis Composite score	18.8 (6.1)	18.3 (5.5)	18.6 (6.1)	18.1 (5.2)
Total MG-QOL15 score	16.1 (6.4)	16.8 (5.7)	15.7 (6.3)	16.6 (5.5)
At least one previous NSIST	62 (74%)	57 (69%)	47 (72%)	43 (67%)
Myasthenia gravis therapy at baseline				
Any steroid	60 (71%)	67 (81%)	46 (71%)	51 (80%)
Any NSIST	51 (61%)	51 (61%)	40 (62%)	37 (58%)
Steroid and NSIST	43 (51%)	44 (53%)	34 (52%)	31 (48%)
No steroid or NSIST	16 (19%)	7 (8%)	13 (20%)	6 (9%)

Data are mean (SD) or n (%). MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America. MG-QOL15=15-item revised version of the Myasthenia Gravis Quality of Life. NSIST=non-steroidal immunosuppressant therapy. *Includes American Indian or Alaska Native (n=2) and multiple (n=1) for the efgartigimod group, and not reported for the placebo group (n=1).

ADAPT (efgartigimod alfa)^[15]

DEFINITIEF | MEI 2024 | Farmacotherapeutisch rapport efgartigimod alfa (Vyvgart®) als aanvulling op de standaardbehandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen de acetylcholinereceptor 2024007076

	Eculizumab (n=62)	Placebo (n=63)	Total (n=125)
Age at diagnosis (years)	38.0 (17.8)	38.1 (19.6)	38.1 (18.6)
Age at first study dose (years)	47.5 (15.7)	46.9 (18.0)	47.2 (16.8)
Sex			
Male	21 (34%)	22 (35%)	43 (34%)
Female	41 (66%)	41 (65%)	82 (66%)
Race			
Asian	3 (5%)	16 (25%)	19 (15%)
Black or African American	0	3 (5%)	3 (2%)
White	53 (85%)	42 (67%)	95 (76%)
Other	6 (10%)	2 (3%)	8 (6%)
BMI (kg/m ²)	31.4 (9.0)	30.5 (8.4)	30.9 (8.7)
Myasthenia gravis duration (years)	9.9 (8.1)	9.2 (8.4)	9.6 (8.2)
MG-ADL score	10.5 (3.1)	9.9 (2.6)	10.2 (2.8)
QMG score	17.3 (5.1)	16.9 (5.6)	17.1 (5.3)
MGC score	20.4 (6.1)	18.9 (6.0)	19.6 (6.1)
MG-QOL15 score	33.6 (12.2)	30.7 (12.7)	32.1 (12.5)
MGFA classification by randomisation stratification*			
Class IIa or IIIa	30 (48%)	32 (51%)	62 (50%)
Class IVa	4 (6%)	2 (3%)	6 (5%)
Class IIb or IIIb	25 (40%)	26 (41%)	51 (41%)
Class IVb	3 (5%)	3 (5%)	6 (5%)
Previous use of immunosuppressive treatments			
≥3	31 (50%)	34 (54%)	65 (52%)
≥2	61 (98%)	62 (98%)	123 (98%)
Types of immunosuppressive treatments used before study enrolment			
Corticosteroids	58 (94%)	62 (98%)	120 (96%)
Azathioprine	47 (76%)	47 (75%)	94 (75%)
Mycophenolate mofetil	27 (44%)	29 (46%)	56 (45%)
Cyclosporine	18 (29%)	18 (29%)	36 (29%)
Tacrolimus	9 (15%)	11 (17%)	20 (16%)
Rituximab	7 (11%)	7 (11%)	14 (11%)
Methotrexate	6 (10%)	8 (13%)	14 (11%)
Cyclophosphamide	3 (5%)	3 (5%)	6 (5%)
Time from start of medication to first dose in REGAIN (years)			
Corticosteroid	7.4 (7.6)	6.2 (6.2)	6.8 (6.9)
Cyclosporine	5.4 (5.5)	6.3 (6.9)	5.9 (6.1)
Methotrexate	4.8 (4.2)	7.4 (8.1)	5.9 (6.0)
Azathioprine	4.1 (3.1)	7.2 (9.6)	5.7 (7.3)
Tacrolimus	3.9 (3.3)	1.5 (1.1)	2.6 (2.5)
Mycophenolate mofetil	3.6 (4.5)	1.9 (1.2)	2.8 (3.5)

(Table 1 continues in next column)

REGAIN (eculizumab)^[18]

Pagina 33 van 37

	Eculizumab (n=62)	Placebo (n=63)	Total (n=125)
(Continued from previous column)			
Immunosuppressive treatments at baseline (day 1)			
Corticosteroids	47 (76%)	51 (81%)	98 (78%)
Azathioprine	20 (32%)	21 (33%)	41 (33%)
Mycophenolate mofetil	18 (29%)	16 (25%)	34 (27%)
Cyclosporine	8 (13%)	9 (14%)	17 (14%)
Tacrolimus	5 (8%)	6 (10%)	11 (9%)
Methotrexate	5 (8%)	4 (6%)	9 (7%)
Rituximab	0	0	0
Cyclophosphamide	2 (3%)	0	2 (2%)
Previous thymectomy	37 (60%)	31 (49%)	68 (54%)
Mean time from thymectomy to first dose in REGAIN (years)	11 (8.51)	11.3 (9.67)	11.1 (8.99)
Previous long-term intravenous immunoglobulin therapy	18 (29%)	17 (27%)	35 (28%)
Previous long-term plasma exchange therapy	4 (6%)	10 (16%)	14 (11%)
History of myasthenia gravis exacerbations	46 (74%)	52 (83%)	98 (78%)
History of myasthenia gravis crisis	13 (21%)	10 (16%)	23 (18%)
Any hospital admissions for myasthenia gravis since diagnosis	47 (76%)	48 (76%)	95 (76%)
Any hospital admissions for myasthenia gravis in the last 2 years	30 (48%)	29 (46%)	59 (47%)
Number of patients with ICU visits in the past 2 years	9 (15%)	7 (11%)	16 (13%)
Number of days in ICU per hospital admission	5.7 (5.8)	5.3 (3.3)	5.5 (4.7)
Any previous ventilator support	15 (24%)	14 (22%)	29 (23%)

Data are mean (SD) or n (%). BMI=body-mass index. MG-ADL=Myasthenia Gravis Activities of Daily Living. QMG=Quantitative Myasthenia Gravis. MGC=Myasthenia Gravis Composite. MG-QOL15=15-item Myasthenia Gravis Quality of Life questionnaire. MGFA=Myasthenia Gravis Foundation of America. ICU=intensive-care unit. *Additional breakdown of MGFA classifications are in the appendix.

Table 1: Baseline characteristics and medical history of modified intention-to-treat population

Bijlage 5: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
ADAPT	+	+	+	+	+	+	+
REGAIN	+	+	+	+	+	+	-

Other bias: het gebruik van de worst-rank ANCOVA in de REGAIN-studie kan wegens de zeer conservatieve methode een invloed hebben op de resultaten.

Bijlage 6: GRADE evidenceprofiel

Indirecte vergelijking efgartigimod alfa versus eculizumab bij volwassen patiënten met gMG met anti-AChR-antilichamen: GRADE evidenceprofiel.

Beoordeling van zekerheid							Effect		Effect	Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Behandeleffect (95% BI)		
Efgartigimod alfa: MG-ADL-responders											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	Efgartigimod alfa (n=65) 44 (67,7%)	Placebo (n=64) 19 (29,7%)	OR 4,95 (2,21; 11,53)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Eculizumab: MG-ADL-responders											
1	gerandomiseerde trial	Ernstig ^b	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Eculizumab (n=62) 37 (59,7%)	Placebo (n=63) 25 (39,7%)	OR 2,25 (1,10; 4,60)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Efgartigimod alfa: QMG-responders											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	Efgartigimod alfa (n=65) 41 (63,1%)	Placebo (n=64) 9 (14,1%)	OR 10,84 (4,18; 31,20)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Eculizumab: QMG-responders											
1	gerandomiseerde trial	Ernstig ^b	niet van toepassing	niet ernstig	niet ernstig	niet gevonden	Eculizumab (n=62) 28 (45,2%)	Placebo (n=63) 12 (19,0%)	OR 3,5 (1,57; 7,82)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL

Beoordeling van zekerheid							Effect		Effect	Zekerheid	Importantie
Aantal studies	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	Interventie	Placebo	Behandeleffect (95% BI)		
Efgartigimod alfa: Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	Zeer ernstig ^c	niet gevonden	Efgartigimod alfa (n=84) 1 (1,2%)	Placebo (n=83) 0 (0%)	RR 2,96 (0,12; 71,75)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Eculizumab: Incidentie ernstige ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	Zeer ernstig ^c	niet gevonden	Eculizumab (n=62) 5 (8,1%)	Placebo (n=63) 2 (3,2%)	RR 2,54 (0,52; 12,61)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL
Efgartigimod alfa: Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	ernstig ^a	Zeer ernstig ^c	niet gevonden	Efgartigimod alfa (n=84) 3 (3,6%)	Placebo (n=83) 3 (3,6%)	RR 0,99 (0,21; 4,76)	⊕○○○ Zeer laag	CRUCIAAL
Eculizumab: Stakers als gevolg van ongunstige effecten (follow-upduur: 26 weken)											
1	gerandomiseerde trial	niet ernstig	niet van toepassing	niet ernstig	Zeer ernstig ^c	niet gevonden	Eculizumab (n=62) 4 (6,5%)	Placebo (n=63) 0 (0%)	RR 9,14 (0,50; 166,33)	⊕⊕○○ Laag	CRUCIAAL

Uitleg

a. Niet alle gMG- patiënten in de studie waren bevestigd refractair.

b. Het gebruik van de worst-rank ANCOVA in de primaire analyse was een zeer conservatieve aanpak en heeft waarschijnlijk een effect gehad op de resultaten. De repeated measures analyse heeft een vergelijkbare waarde als een post-hoc-analyse.

c. Het betrouwbaarheidsinterval overschrijdt beide klinische relevantiegrenzen.

Literatuur

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (SmPC) efgartigimod alfa. 2022.
2. Punga AR, Maddison P, Heckmann JM, et al. Epidemiology, diagnostics, and biomarkers of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 176-88.
3. Huijbers MG, Marx A, Plomp JJ, et al. Advances in the understanding of disease mechanisms of autoimmune neuromuscular junction disorders. *Lancet Neurol* 2022; 21: 163-75.
4. Spierziektencentrum Nederland. Richtlijn autoimmuun myasthenia gravis. 2022.
5. Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, et al. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe--Results from a Population-Based Study from Two Countries. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 221-31.
6. Ruiter AM, Strijbos E, de Meel RHP, et al. Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 2021; 31: 622-32.
7. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology* 2021; 96: 114-22.
8. Mantegazza R and Antozzi C. When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord* 2018; 11: 1756285617749134.
9. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord* 2019; 12: 1756286419832242.
10. Thomsen JLS and Andersen H. Outcome Measures in Clinical Trials of Patients With Myasthenia Gravis. *Front Neurol* 2020; 11: 596382.
11. Guptill JT, Benatar M, Granit V, et al. Addressing Outcome Measure Variability in Myasthenia Gravis Clinical Trials. *Neurology* 2023; 10.1212/WNL.0000000000207278.
12. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, et al. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011; 44: 727-31.
13. Burns TM, Conaway M and Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010; 74: 1434-40.
14. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®) voor de behandeling van volwassen patiënten met myasthenia gravis. 2023.
15. Howard JF, Jr., 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: 526-36.
16. Saccà F, Barnett C, Vu T, et al. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol* 2023; 270: 2096-105.
17. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol* 2023; 14: 1284444.
18. Howard JF, Jr., Utsugisawa K, Benatar M, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* 2017; 16: 976-86.
19. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; 60: 14-24.
20. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) efgartigimod alfa. 2022.
21. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) eculizumab. 2017.
22. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR) ravulizumab. 2022.
23. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics eculizumab. 2007.
24. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics ravulizumab. 2019.
25. European Medicines Agency. Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) - Rev. 6. 2021.



Budgetimpactanalyse van efgartigimod alfa (Vyvgart®) als aanvulling op de standaardbehandeling van volwassen patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen de acetylcholinereceptor

Voor initiële beoordeling in het kader van pakketbeheer
specialistische geneesmiddelen

Definitief | 16 mei 2024

Colofon

Zaaknummer	2022049350
Volgnummer	2024005203
Contactpersoon	Plaatsvervangend secretaris WAR-CG Dhr. Dr. E. de Groot, edegroot@zinl.nl
Auteur(s)	Drs. mw. M. Luyendijk Drs. mw. L.M. Brouwer
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen
Fabrikant	Argenx

Inhoudsopgave

	Colofon	2
1	Inleiding	4
1.1	Geregistreerde indicatie	4
1.2	Plaats in het behandelalgoritme	4
2	Uitgangspunten	6
2.1	Aantal patiënten	6
2.2	Substitutie	7
2.3	Kosten per patiënt per jaar	8
2.4	Aannames	9
3	Budgetimpactanalyse	10
4	Conclusie	11
5	Referenties	12

1 Inleiding

In het kader van de pakketbeoordeling van specialistische geneesmiddelen zal Zorginstituut Nederland advies uitbrengen over de verwachte kosten voor efgartigimod alfa (Vyvgart®) voor de behandeling van gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR).

Het doel van deze budgetimpactanalyse (BIA) is een schatting te maken van de kosten die met het gebruik van het middel gepaard gaan. Indien relevant, wordt hierbij ook rekening gehouden met een eventuele kostenbesparing door substitutie van de huidige behandeling (in principe alleen geneesmiddelkosten).

1.1 Geregistreerde indicatie

Efgartigimod alfa (Vyvgart®) is geregistreerd als aanvulling op de standaardtherapie van volwassen patiënten met gMG die positief testen op antilichamen tegen AChR.^[1]

De vergoedingsaanvraag richt zich op het gebruik van efgartigimod alfa voor volwassen patiënten met gMG met antilichamen tegen AChR bij wie het niet lukt om met behulp van symptomatische behandeling en immunosuppressieve behandeling de ziekte onder controle te krijgen.

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

Volgens de richtlijn Myasthenia Gravis bestaat de behandeling van gMG uit:

- 1) symptomatische behandeling met acetylcholinesteraseremmers
 - 2) immunosuppressieve behandeling met corticosteroïden eventueel gecombineerd met een corticoïdsparend middel
 - 3) intraveneus immunoglobuline (IVIg) of plasmaferese bij acute verergeringen van gMG.
- Er wordt in de richtlijn tot dit punt geen onderscheid gemaakt naar patiënten waarbij er wel en geen aanwezigheid is van anti-AChR-antilichamen.^[2]

Bij een deel van de patiënten zijn bovengenoemde behandelingen niet afdoende om de ziekte onder controle te krijgen. Deze patiënten worden in de praktijk behandeld met chronisch IVIg of plasmaferese, ondanks gebrek aan bewijs met prospectieve gerandomiseerde studies. Retrospectieve studies geven wel steun voor een goed effect bij het chronisch gebruik.^[3] Het gebruik van herhaaldelijk IVIg wordt ook in de internationale richtlijn aanbevolen.^[4]

Indien chronisch IVIg of plasmaferese niet zorgt voor controle van de MG-symptomen, dan is er sprake van refractaire gMG. Bij refractaire gMG patiënten dient overwogen te worden of zij baat kunnen hebben bij één van de nieuwe, opkomende geneesmiddelen, namelijk: rituxumab, complementremmers (eculizumab en ravulizumab), en remmers van de neonatale Fc-receptor (FcRn).^[2]

Volgens de Nederlandse richtlijn is een immunosuppressieve behandeling met rituximab geïndiceerd wanneer er onvoldoende respons is op behandeling met corticosteroïden en conventionele immunosuppressiva. ^[2] De beroepsgroep heeft aangegeven dat rituximab nauwelijks effectief zou zijn bij chronische ziekte, maar juist wel bij het begin van MG.

Voor de complementremmer eculizumab bij AChR-MG is een indicatiecommissie aangesteld. In Nederland komen patiënten in aanmerking voor dit middel wanneer: ze eerder behandeld zijn met 2 of meer immunosuppressieve middelen of met minstens een immunosuppressieve therapie met ten minste 4 behandelingen met IVIg of plasmaferese in het afgelopen jaar, en dit niet heeft geleid tot controle van de MG symptomen.^[3] De complementremmer ravulizumab heeft sinds december 2023 een positief advies van het Zorginstituut. Ook dit geneesmiddel zal enkel voorgeschreven gaan worden na goedkeuring van een indicatiecommissie.^[5]

Voorgestelde plaats efgartigimod alfa in het behandelalgoritme

De beroepsgroep geeft aan dat zij vanwege de kosten van efgartigimod alfa enkel een gebruik zien voor de groep met refractaire gMG, waarvoor nu eculizumab beschikbaar is. Refractaire gMG wordt gedefinieerd als patiënten die nog steeds een verminderde kwaliteit van leven hebben of corticosteroïden niet af kunnen bouwen, ondanks chronisch IVIg of plasmaferese in combinatie met immunosuppressiva. De exacte plaats van FcRn remmers en complementremmers ten opzichte van elkaar is nog onduidelijk. Mogelijk verschilt het effect van beide soorten geneesmiddelen per patiënt. In het farmacotherapeutisch rapport wordt enkel eculizumab als aanvulling op de standaardbehandeling meegenomen als vergelijkende behandeling. Tijdens het proces van de beoordeling van efgartigimod alfa is er een financieel arrangement afgesloten voor ravulizumab.^[6] Aangezien eculizumab op dit moment nog de meest voorgeschreven behandeling is, en om de consistentie met het FT te waarborgen, zal enkel eculizumab als vergelijkende behandeling in deze budgetimpactanalyse worden meegenomen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De prevalentie van MG in Nederland wordt door Boldingh et al. (2015) geschat op 1,67 per 10.000 inwoners van 16 jaar en ouder, overeenkomend met ongeveer 2.500 volwassen patiënten met MG.^[7] De Ruiters et al. (2021) noemde ook een prevalentie tussen de 1-2 patiënten per 10.000 inwoners. In het Nederlandse myasthenie register waren in 2019 565 MG patiënten opgenomen, wat zou betekenen dat 16-33% van de totale Nederlandse MG patiënten zijn geregistreerd.^[8]

Zoals hierboven aangegeven, zal efgartigimod alfa ingezet worden bij refractaire gMG patiënten, waar momenteel alleen eculizumab een behandeloptie is. De beroepsgroep geeft aan dat momenteel al 16 tot 20 refractaire gMG patiënten worden behandeld met efgartigimod alfa in een *compassionate use* programma (CUP). In deze BIA wordt het gemiddelde van 18 patiënten meegenomen. Verder worden er 7 refractaire gMG patiënten behandeld met complementremmers, 4 met eculizumab en 3 patiënten met ravulizumab in een onderzoeksetting.^[5] Deze 7 patiënten worden meegenomen voor de berekening van aantal potentiële patiënten dat in aanmerking zou kunnen komen voor efgartigimod alfa. De beroepsgroep verwacht echter niet dat deze patiënten zullen switchen naar efgartigimod alfa vanwege de (op dit moment) goede effectiviteit.

Momenteel zijn er 3-5 aanvragen per jaar van patiënten die willen starten met ofwel efgartigimod alfa of eculizumab vanwege refractaire gMG. In deze BIA wordt uitgegaan van 4 (gemiddelde 3-5) patiënten die elk jaar in aanmerking komen voor efgartigimod alfa. De beroepsgroep heeft in de laatste jaren bijna alle refractaire patiënten op efgartigimod alfa gezet vanwege de kosten (CUP). Aangezien de effectiviteit van de complementremmers en efgartigimod alfa ten opzichte van elkaar nog moet blijken uit de praktijk, verwacht de beroepsgroep dat de verhouding tussen beide middelen ongeveer uit zal komen op 50/50. Uiteindelijk verwacht de beroepsgroep dat er niet meer dan 40 patiënten met refractaire gMG zullen starten met efgartigimod alfa.

In tabel 1 zijn het aantal patiënten met refractaire gMG die in aanmerking komen voor efgartigimod alfa.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR) dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met efgartigimod alfa

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3
Eculizumab/ravulizumab*	7	7	7
Nieuwe refractaire gMG patiënten	4	4	4
Patiënten met een voortgezette behandeling		4	8
Patiënten op de CUP (efgartigimod alfa)	18	18	18
Totale aantal refractaire gMG patiënten dat jaarlijks voor efgartigimod alfa in aanmerking komen	29	33	37

*De verwachting is dat patiënten die momenteel een complementremmer krijgen niet zullen switchen naar efgartigimod alfa. Deze worden wel meegenomen in de tabel om de groep refractaire gMG patiënten inzichtelijk te maken.

Marktpenetratie

In deze budgetimpactanalyse zal niet gerekend worden met een marktpenetratie, maar met een verdeling van patiënten over de geneesmiddelen. De beroepsgroep heeft namelijk uitgesproken dat de verdeling van patiënten over de complementremmers en efgartigimod alfa ongeveer gelijk zal zijn.

In de BIA wordt uitgegaan van 4 incidentie patiënten per jaar, die evenredig verdeeld worden over de geneesmiddelen. Bij vergoeding zullen de 18 CUP patiënten direct instromen. Voor hen wordt gelijk gerekend met een volledig behandeljaar. De beroepsgroep heeft aangegeven dat enkele patiënten die nu efgartigimod krijgen in de CUP na vergoeding zullen overstappen op een van de complementremmers, wegens bijvoorbeeld gebruiksgemak. Er wordt aangenomen dat er in jaar 3 een gelijke verdeling zal zijn tussen efgartigimod en de complementremmers. Hiervoor zullen dus in totaal 5 patiënten overstappen van efgartigimod alfa naar de complementremmers (3 en 2 patiënten in respectievelijk jaar 2 en 3). Na de switch naar de complementremmers zullen de geneesmiddelkosten van deze patiënten niet worden meegenomen in de BIA. Zij zorgen echter wel voor hogere uitgaven binnen medisch specialistische zorg (MSZ) door de extra uitgaven aan eculizumab. Zie Tabel 2 voor alle patiëntaantallen per geneesmiddel.

Tabel 2: Geschatte aantal patiënten met refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR) dat de komende drie jaar start met efgartigimod alfa en eculizumab/ravulizumab

	Jaar 1	Jaar 2	Jaar 3	
Eculizumab/ravulizumab				
Continuerende patiënten		7	9	11
Nieuwe patiënten		2	2	2
Geswitchte patiënten van efgartigimod alfa		0	3	5
Totaal aantal patiënten		9	14	18
Efgartigimod alfa				
Patiënten vanuit de CUP		18	15	13
Continuerende patiënten			2	4
Nieuwe patiënten		2	2	2
Totaal aantal patiënten		20	19	19

Indicatieverbreding en off-label gebruik

De registratiehouder schat in dat het gezien het werkingsmechanisme niet valt uit te sluiten dat artsen efgartigimod alfa off-label zullen toepassen bij andere auto-antilichaam gerelateerde auto-immuun aandoeningen. Data voor dergelijke off-label toepassingen van efgartigimod alfa zijn echter niet beschikbaar. Daarom acht de registratiehouder de kans minimaal dat er in de praktijk op meer dan incidentele basis off-label gebruik zal plaatsvinden.

De registratiehouder heeft niks vermeld over eventuele indicatieverbreding. De horizonscan vermeldt dat voor efgartigimod alfa een indicatie uitbereiding wordt verwacht voor idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) in 2025.^[9] Daarnaast lopen er momenteel verschillende studies met efgartigimod alfa, zoals fase-3 studies voor verschillende blaarziekten (pemfigoid en pemfigus) en actieve inflammatoire myopathieën.^[10]

2.2 Substitutie

De te substitueren behandeling door efgartigimod alfa is eculizumab.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Efgartigimod alfa

De prijs van efgartigimod alfa bedraagt € 7.722 per injectieflacon van 20 ml in een concentratie van 20 mg/ml. Dit betekent dat elke flacon 400 mg werkzame stof bevat (Tabel 3). De aanbevolen dosering van efgartigimod alfa bedraagt 10 mg/kg (met een maximumdosering van 1200 mg). In de ADAPT studie was het gemiddelde gewicht van AChR-gMG patiënten 80 kg (min 41 max 229 kg). Verder beschrijft de registratiehouder dat 62% van de Europese patiënten in de ADAPT een lichaamsgewicht hadden ≤ 80 kg en 38% ≥ 80 kg.^[11] In deze BIA wordt aangenomen dat er geen sprake is van *vialsharing* en dat patiënten niet minder dan 40 kg wegen. Alle patiënten met een lichaamsgewicht tot 80 kg hebben dan twee flacons per toediening nodig en patiënten met een lichaamsgewicht van 80 kg of meer hebben 3 flacons per toediening nodig. Dit resulteert in gemiddeld 2,38 flacon per toediening ($0,62 \cdot 2 + 0,38 \cdot 3$).

Efgartigimod alfa wordt toegediend in cycli van eenmaal wekelijks gedurende 4 weken.^[11] Er worden elke cyclus gemiddeld 9,52 flacons ($2,38 \text{ flacons} \cdot 4 \text{ weken}$) toegediend (Tabel 3). Daarmee komt de prijs per cyclus neer op €73.513 ($9,52 \cdot €7.722$). De volgende behandelcycli moeten worden toegediend op basis van klinische evaluatie. De frequentie van behandelcycli kan per patiënt verschillen. In de ADAPT studie werd na een cyclus efgartigimod alfa de patiënt voor minimaal 5 weken opgevolgd, en een eventuele volgende cyclus werd niet eerder gestart dan minimaal 8 weken na de start van de voorgaande cyclus. Wanneer de MG-ADL-score, na deze periode, 5 of hoger was (ten opzichte van de baseline), ontving de patiënt weer een vervolgcyclus van 4 weken. Wanneer de MG-ADL-score < 5 was, werd wederom afgewacht. Pas wanneer er geen verbetering in de MG-ADL-score (ten opzichte van baseline) meer te zien was, van tenminste 2 punten, kreeg de patiënt weer een vervolgcyclus.^[11, 12]

Patiënten behandeld in de ADAPT en ADAPT+ (open label extensie studie van de ADAPT) ontvingen gemiddeld 4,7 (mediaan 5,0) cycli efgartigimod alfa per jaar.^[13] De gemiddelde kosten per patiënt per jaar voor een behandeling met efgartigimod alfa komen daarmee uit op €345.510 ($4,7 \cdot €73.513$) (tabel 3). Voor startende patiënten wordt uitgegaan dat zij gemiddeld halverwege het jaar zullen starten met efgartigimod alfa. De kosten voor dit eerste halfjaar bedragen €172.755 per patiënt.

Eculizumab

Eculizumab kost €3.636,99 (AIP) per flacon van 300mg.^[14] De behandeling bestaat uit een oplaadfase en een onderhoudsfase. De oplaadfase duurt 4 weken waarbij de patiënt wekelijks 900mg eculizumab intraveneus krijgt toegediend. Vervolgens krijgt de patiënt 1.200mg in week 5 en daarna als onderhoudsbehandeling iedere 2 weken 1.200 mg. De totale behandelkosten voor eculizumab komen in het eerste halfjaar op € 203.671 per patiënt. De totale kosten in de opvolgende jaren zijn €378.247 per patiënt per jaar (zie Tabel 3).

Tabel 3: Kosten per patiënt voor toepassing van efgartigimod alfa en eculizumab bij gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR)

	<i>Efgartigimod alfa</i>	<i>Eculizumab</i>
Hoeveelheid per injectieflacon	400 mg (20mg/ml - 20ml)	300 mg (10 mg/ml - 30 ml)
Prijs per flacon	€ 7.722	€3.636,99
Dosering - oplaad	n.v.t.	Week 1-4: wekelijks 900 mg Week 5: 1.200 mg
Gemiddeld aantal flacons per toediening - oplaad	n.v.t.	3
Dosering - onderhoud	Wekelijks 10mg/kg (max 1.200mg)	1.200mg

Gemiddeld aantal flacons per toediening - onderhoud	2,38	4
Toedieningsfrequentie onderhoudsfase	Elke week	Elke 2 weken
Cyclusduur	4 weken	n.v.t.
Gemiddeld gewicht	80 kg (62% <80kg & 38% >80kg)	n.v.t.
Aantal flacons per cyclus	9,52	n.v.t.
Prijs per cyclus	€ 73.513	n.v.t.
Aantal cycli per jaar	4,7	26
Totale kosten per jaar	€ 345.510	€378.247
Totale kosten per eerste halfjaar (startende patiënten)	€ 172.755	€ 203.671

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Efgartigimod alfa zal ingezet worden op dezelfde plek in het behandelalgoritme als complementremmers.
- De 18 refractaire patiënten die op dit moment met efgartigimod alfa in de CUP behandeld worden, zullen de behandeling voortzetten. In jaar 2 en 3 zullen respectievelijk 3 en 2 patiënten overstappen naar eculizumab.
- Er zijn 7 refractaire patiënten die momenteel behandeld worden met eculizumab (of ravulizumab). Deze patiënten zullen niet overstappen naar efgartigimod alfa.
- Er wordt ervan uitgegaan dat het aantal potentiële patiënten stijgt met 4 patiënten per jaar, waarvan 2 patiënten (50%) efgartigimod alfa zullen krijgen en 2 patiënten (50%) eculizumab.
- Efgartigimod alfa en de complementremmers zullen in jaar 3 ongeveer een gelijk deel van de markt innemen.
- Er zijn geen patiënten die de behandeling staken.
- Patiënten die reeds efgartigimod alfa gebruiken zullen gelijk bij start van jaar 1 behandeld worden; voor de nieuwe patiënten wordt gerekend met een halfjaarcorrectie.
- Er is geen sprake van *vialsharing*.
- Patiënten wegen niet minder dan 40 kg.
- Gemiddeld krijgt een patiënt per toediening 2,39 flacons efgartigimod alfa, resulterend in 9,56 flacons efgartigimod alfa per cyclus van 4 weken.
- Patiënten worden gemiddeld 4,7 cycli per jaar behandeld met efgartigimod alfa.
- Er wordt 100% therapietrouw aangenomen.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 4 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer efgartigimod alfa aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie gMG met antilichamen tegen AChR. In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 4: Raming van de totale kosten van de toevoeging van efgartigimod alfa aan het behandelarsenaal voor gegeneraliseerde myasthenia gravis met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR)

Jaar	Soort patiënt	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar efgartigimod alfa	Totale kosten/jaar eculizumab	Totale kosten/jaar inclusief substitutie
1	Startende patiënten	2	€ 345.510	€ 407.343	€ -61.832
	Continuerende patiënten	18	€ 6.219.189	€ 6.808.445	€ -589.257
	Totaal	20	€ 6.564.699	€ 7.215.788	€ -651.089
2	Startende patiënten	2	€ 345.510	€ 407.343	€ -61.832
	Continuerende patiënten	17	€ 5.873.678	€ 6.430.198	€ -556.520
	Totaal	19	€ 6.219.189	€ 6.837.541	€ -618.352
3	Startende patiënten	2	€ 345.510	€ 407.343	€ -61.832
	Continuerende patiënten	17	€ 5.873.678	€ 6.430.198	€ -556.520
	Totaal	19	€ 6.219.189	€ 6.837.541	€ -618.352

4 Conclusie

Deze budgetimpactanalyse maakt een inschatting van de potentiële meerkosten van vergoeding van efgartigimod alfa (Vyvgart®) bij de behandeling van refractaire gegeneraliseerde myasthenia gravis (gMG) met antilichamen tegen acetylcholinereceptoren (AChR). Het Zorginstituut schat in dat er in het derde jaar na marktintroductie 19 patiënten behandeld zullen worden met efgartigimod alfa. De behandeling kost €345.510 per patiënt per jaar. De totale kosten van efgartigimod alfa komen daarmee afgerond op €6,2 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Wanneer er rekening wordt gehouden met substitutie van eculizumab zullen de besparingen van efgartigimod alfa in het derde jaar na marktintroductie naar verwachting €0,6 miljoen bedragen.

Hierbij bestaat onzekerheid over het aantal patiënten dat uiteindelijk behandeld wordt met efgartigimod alfa ten opzichte van eculizumab. Daarnaast is er onzekerheid over het behandelinterval van efgartigimod alfa in de praktijk.

De patiënten die in de eerste twee jaar van efgartigimod alfa overstappen naar eculizumab zullen zorgen voor extra uitgaven binnen het MSZ budget door extra uitgaven aan eculizumab. Deze kosten zijn echter niet meegenomen in deze budgetimpactanalyse, omdat deze geneesmiddelenkosten niet afkomstig zijn van efgartigimod alfa.

De nieuwe complementremmer ravulizumab is niet meegenomen in de budgetimpactanalyse, vanwege het pas beschikbaar komen in Nederland tijdens het schrijven van dit rapport. Er is een financieel arrangement afgesloten door VWS.^[6] De kosten van ravulizumab liggen per patiënt per jaar lager dan voor eculizumab en efgartigimod alfa (op basis van de AIP).^[5] Zeer waarschijnlijk zal de behandeling van refractaire gMG binnen de complementremmers verschuiven van eculizumab naar ravulizumab. Door deze verschuiving kan de budgetimpact van efgartigimod alfa in de praktijk hoger uit vallen. Het Zorginstituut heeft een gelijke therapeutische waarde van ravulizumab ten opzichte van eculizumab geconcludeerd.^[5] Efgartigimod alfa mag door de gelijke waarde ten opzichte van eculizumab, en dus indirect ook ravulizumab, niet duurder zijn dan ravulizumab.

Voor eculizumab bestaan er mogelijk ook prijsafspraken, waardoor de besparingen van efgartigimod alfa in werkelijkheid mogelijk lager zijn dan geschat in deze BIA. Verder merkt het Zorginstituut op dat er over enkele jaren mogelijk ook biosimilars van eculizumab geregistreerd voor de indicatie gMG op de markt komen, waarmee mogelijk een prijsdaling wordt ingezet.^[15]

De inhoudelijke bespreking is afgerond in de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) vergadering van 13 mei 2024.

5 Referenties

1. European Medicines Agency. Samenvatting van de Productkenmerken Vyvgart (efgartigimod). 2022.
2. Nederland SC. Richtlijn Autoimmuun Myasthenia Gravis: Versie 1.9 Spierziekten Centrum Nederland 2022.
3. Nederland SC. Myasthenia gravis (AChR) – advies Eculizumab behandeling 2022.
4. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016; 87: 419-25.
5. Zorginstituut Nederland. Pakketadvies sluisgeneesmiddel ravulizumab (Ultomiris®) 2023.
6. Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 19 maart 2024, kenmerk 3790969-1063034-GMT, houdende wijziging van de Regeling zorgverzekering in verband met de gedeeltelijke en tijdelijke opheffing van de sluis voor ravulizumab. Ministerie van Volksgezondheid WeS. Staatscourant van het Koninkrijk der Nederlanden. **10192** 2024.
7. Boldingh MI, Maniaol AH, Brunborg C, et al. Geographical Distribution of Myasthenia Gravis in Northern Europe--Results from a Population-Based Study from Two Countries. *Neuroepidemiology* 2015; 44: 221-31.
8. Ruiters AM, Strijbos E, de Meel RHP, et al. Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neuromuscul Disord* 2021; 31: 622-32.
9. Horizonscan geneesmiddelen (2023). Efgartigimod: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Retrieved 19 februari, 2024, from <https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/efgartigimod-cardiovasculaire-aandoeningen-overige-niet-oncologische-hematologische-medicatie/versie6>.
10. ClinicalTrials.gov. Search Results: efgartigimod phase 3. Retrieved 19 februari, 2024, from <https://clinicaltrials.gov/search?intr=efgartigimod&aggFilters=phase:3&page=1>.
11. European Medicines Agency. Assessment report Vyvgart: Procedure No. EMEA/H/C/005849/0000. 2022: p.68
12. Howard JF, Brill 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. *The Lancet Neurology* 2021; 20: 526-36.
13. Howard JF, Jr., Brill V, Vu T, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+): interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. *Front Neurol* 2023; 14: 1284444.
14. G Standaard. Z-index Februari 2024. G Standaard
15. European Commission. Union Register of medicinal products for human use: Soliris. Retrieved 19 februari, 2024, from <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h393.htm>.