

Hyväksytty otakantaa.fi palveluun Palkon lääkejaoston kokouksessa 14.4.2025

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Ravulitsumabi yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa

Ravulitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat positiivisia asetyylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineille.

Palkon näkemyksen mukaan ravulitsumabin kliinisen tehon näytössä on epävarmuutta tutkimuksessa käytettyjen mittareiden soveltuvuudessa kliiniseen käyttöön.

Samanaikaisen käytössä olleen tavanomaisen hoidon vaikutusta tutkimuksen tuloksiin ei voida täysin sulkea pois. Palkon näkemyksen mukaan ravulitsumabi-hoidon haitat ovat merkittäviä suhteessa hoidon mahdolliseen kliiniseen hyötyyn.

Sisälllys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus ja turvallisuus	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	8
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	9
8	Johtopäätökset	9
9	Yhteenveto suosituksesta	10
10	Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta.....	11
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet	12
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet	12
13	Suosituksen valmistelun vaiheet	12
14	Lähteet	13

Lyhenteet

IgG	Immunoglobuliini G
AChR	asetyylkoliinireseptori
SMR	vakioitu kuolleisuussuhde (standardized mortality ratio)
gMG	yleistynyt myasthenia gravis
MGC	Myasthenia Gravis Composite
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
RCP	Satunnaistettu hoitojakso, Randomized-controlled Period
OLE	Avoin jatkohoitojakso, Open-label Extension
MG-QoL15r	Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale
Neuro-QoL	Neurological Quality of Life
EQ-5D-5L-	EuroQoL 5-Dimensions 5-Levels
Neuro-QoL Fatigue	Neurological Quality of Life Fatigue

Palkon suosituksista

Terveystenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta, valmistelumuistiosta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suositukset perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveystenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on ravulitsumabi yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat positiivisia asetyylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineille.

Suositus perustuu pääosin Fimean 15.1.2025 julkaisemaan ravulitsumabin käyttöaiheen laajennusta koskevaan arviointilausuntoon (Dnro FIMEA/2024/007276).

2 Terveysongelma

Myasthenia gravis on autoimmuunisairaus, jossa tahdonalaisten lihasten hermo-lihasliitoksen toiminta on heikentynyt (Gilhus 2016). Elimistön omat immunoglobuliini G (IgG) vasta-aineet sitoutuvat asetyylikoliinireseptoreihin (AChR) tai muihin hermolihaskliitoksen rakenteisiin sekä aktivoivat komplementtijärjestelmää. Sairauden oireena on tahdonalaisten lihasten väsyminen ja heikkous. Potilaat luokitellaan oireiden perusteella kliinisesti kahteen päätyyppiin: okulaarista tai yleistynyttä myasthenia gravista sairastaviin. Okulaarisessa taudissa oireet rajoittuvat silmien lihaksiin. Yleistyneessä taudissa oireita esiintyy myös muualla lihaksissa, kuten niskan, hartia- ja lantioseudun lihaksissa (Atula ym. 2017). Noin 80–85 % potilaista sairastaa yleistynyttä myasthenia gravista ja heistä noin 85 %:lla havaitaan AChR-vasta-aineita (Gilhus 2016; Ultomiris EPAR).

Vuonna 2024 Suomessa myasthenia graviksen hoitoon käytettyjen lääkkeiden korvausoikeus oli myönnetty 1 650 aikuispotilaalle, joista 1 385 potilasta oli saanut korvausta näistä lääkkeistä (Kela). Vuosina 2019–2023 myönnettiin keskimäärin 93 uutta korvausoikeutta vuodessa. Pohjoismaisessa havainnoivassa tutkimuksessa myasthenia graviksen keskimääräinen ilmaantuvuus vuosina 2000–2020 Suomessa oli 1,68 tapausta per 100 000 ihmistä ja vallitsevuus 20,89 tapausta per 100 000 ihmistä (Vissing ym. 2024). Myasthenia graviksen vakioitu kuolleisuussuhde (SMR) oli 1,23 (95 %:n LV 1,15–1,33) verrattaessa muuhun väestöön.

3 Arvioitava menetelmä

Ravulitsumabi on kehitetty aiemmin myyntiluvan saaneen ekulitsumabin pohjalta (Ultomiris, EPAR). Ravulitsumabi on monoklonaalinen IgG2/4K-vasta-aine, joka estää komplementtijärjestelmän aktivoitumisen ja siten hermolihaskiitoksen solujen vahingoittumisen lievittäen sairauden oireita. Ravulitsumabi annetaan yleistyneen myasthenia graviksen tavanomaisen hoidon lisähoitona potilaille, joilla sairauden oireet eivät ole hallinnassa.

Suosituksessa käsitellään ravulitsumabia yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat positiivisia asetylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineille. Euroopan komissio on myöntänyt ravulitsumabille myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen 2019. Ravulitsumabilla on myös muita käyttöaihteita, kuten paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria (PNH), epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) sekä neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD). Ravulitsumabi on Suomessa jo käytössä PNH:ssa mini-HTA arvioinnilla. NMOSD käyttöaiheeseen on valmisteilla Palkon indikaatiolaajennussuositus.

Muista myasthenia graviksen immunologisista hoidoista ekulitsumabia ei ole tässä käyttöaiheessa arvioitu Suomessa kansallisesti, mutta hoito on markkinoilla Soliris kauppanimellä (Duodecim). Tsilukoplaani ei ole markkinoilla Suomessa tämän suosituksen kirjoittamisen aikaan (Duodecim). Efgartigimodi alfa ei kuulu kansalliseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan myasthenia graviksen hoidossa (Palveluvalikoima). Lisäksi Euroopan lääkevirasto EMA on myöntänyt myyntiluvan rotsanoliksitsumabille tässä käyttöaiheessa vuonna 2024 (Rystiggo, EPAR).

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Myasthenia graviksen hoitoon ei ole kansallista hoitosuositusta, mutta hoito vastaa pääosin vuonna 2020 päivitettyä kansainvälistä hoitosuositusta (Atula ym. 2017; Narayanaswami ym. 2021; Sanders ym. 2016). Vuonna 2024 julkaistiin Pohjoismaisten asiantuntijoiden laatima hoitosuositus AChR-vasta-ainepositiivisen gMG hoidosta (Gilhus ym. 2024).

Myasthenia gravikseen (MG) ei ole parantavaa hoitoa, mutta osalla potilaista oireet vähenevät merkittävästi lääkehoidolla tai saavutetaan pitkäaikainen remissio. MG:n oireenmukaiseen hoitoon kuuluu koliiniesteraasin estäjä pyridostigmiini ja lisälääkkeenä Suomessa voidaan käyttää pitkävaikutteista distigmiiniä (Atula ym. 2017, Gilhus ym. 2024). Jos pyridostigmiinillä ei saavuteta riittävää hoitovastetta, voidaan lisälääkityksenä käyttää immunosuppressiivista lääkettä, useimmiten prednisolonia. Jotkut potilaat tarvitsevat myös toisen immunosuppressiivisen lääkehoidon, joka on yleensä atsatiopriini ja harvemmin mykofenolaatti, metotreksaatti tai takrolimuusi (Gilhus ym. 2024; Narayanaswami ym. 2021; Sanders ym. 2016). Pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaan rituksimabilla voidaan mahdollisesti korvata muu immunosuppressiivinen lääkitys ja sitä suositellaan myös, mikäli sairauden oireet eivät reagoi muuhun lääkehoitoon.

Kaikista myasthenia gravista sairastavista potilaista noin 10–15 %:lla havaitaan kateenkorvankasvain ja gMG:tä sairastavista 70 %:lla kateenkorvan liikakasvua (Atula ym. 2017). Kateenkorvan poistoa suositellaan sairauden ja potilaan tilan salliessa, sillä leikkauksella voidaan saavuttaa remissio ja leikatut potilaat tarvitsevat harvemmin immunosuppressiivista lääkitystä (Gilhus ym. 2024).

Pohjoismainen hoitosuositus huomioi ekulitsumabin, ravulitsumabin, tsilukoplaanin ja efgartigimodi alfan käytön hankalahoidoissa MG-tapauksissa, jotka eivät reagoi tavanomaisille hoidoille, sekä toisena tai kolmantena hoitolinjana vakavaan sairauden pahenemisvaiheeseen ja myasteeniseen kriisiin (Gilhus ym. 2024). Uusien lääkehoitojen korkea hinta ja saatavuus esitetään käytön esteinä.

5 Vaikuttavuus ja turvallisuus

Ravulitsumabin kliinisen tehon ja turvallisuuden tutkimusnäyttö suosituksen käyttöaiheessa perustuu CHAMPION MG -tutkimukseen (ALXN1210-MG-306; NCT03920293; EudraCT 2018-003243-39), joka oli faasin 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu tutkimus (EPAR; Meisel ym. 2023; Tuan ym. 2022).

Tutkimus koostui satunnaiskontrolloidusta hoitojaksosta, jossa potilaat (n = 175) olivat satunnaistettu saamaan joko ravulitsumabia (n = 86) tai lumelääkettä (n = 89) (Randomized-controlled Period, RCP), sekä avoimesta jatkohoitojaksosta (Open-label

Extension, OLE), jossa edellisen hoitojakson potilaat saivat siirtyä saamaan tai jatkamaan ravulitsumabia (EPAR). Jatkohoitojaksoon siirtyi ravulitsumabi-ryhmästä 78 potilasta ja lumelääkeryhmästä 83 potilasta. Tutkimuksen satunnaiskontrolloitu hoitojakso kesti 26 viikkoa ja avoin jatkohoitojakso korkeintaan neljä vuotta (EPAR, Meisel ym. 2023). Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita aikuisia potilaita, jotka painoivat vähintään 40 kg ja heillä oli AChR-vasta-ainepositiivinen gMG (EPAR). Potilaiden sairauden tuli olla lihasheikkouden vaikeusasteeltaan luokan II–IV (lievä–vakava) sairaus MGFA-luokituksella (Myasthenia Gravis Foundation of America). Sairauden oireiden aiheuttamaa haittaa potilaan arkisiin toimintoihin mittaavan MG-ADL-mittarin (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) kokonaispisteiden määrän tuli olla vähintään kuusi pistettä 24 pisteestä, joka kuvastaa vähintään lievää sairauden oireistoa. Potilaiden tuli viimeisen kolmen vuoden sisällä, tai viimeistään tutkimuksen aloituksessa, olla rokotettuja meningokokin aiheuttamia infektioita vastaan. Potilaiden ominaispiirteistä on tarkempi kuvaus Fimean arviointilausunnossa.

Hoitotasapainossa olevat myasthenia graviksen tavanomaiset lääkehoidot (immunosuppressiiviset hoidot mukaan lukien glukokortikoidit sekä koliiniesteraasin estäjät) olivat sallittuja, kunhan ne olivat aloitettu ennen tutkimuksen alkamista ja annos oli pysynyt stabiilina (tarkempi kuvaus Fimean arviointilausunnossa). Tutkimuksessa sallittiin hoito korkea-annoksisella glukokortikoidi-hoidolla, plasmanvaih dolla/plasmafereesillä tai laskimonsisäisellä immunoglobuliinilla potilaan kliinisen tilan heikentyessä.

CHAMPION MG -tutkimuksen ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisu oli 11.5.2021 seurantaviikolla 26. Avoimen jatkohoitojakson välianalyysin tiedonkeruun katkaisu oli 9.11.2021, mikä vastaa 60 viikkoa tutkimuksen aloituksesta. Seuranta-ajan mediaani oli 442 päivää sekä potilailla, jotka jatkoivat ravulitsumabi-hoitoa että potilailla, jotka saivat ravulitsumabia lumelääkkeen jälkeen. Tutkimuksen lopullisia tuloksia on käsitelty lyhyesti vuonna 2024 konferenssiabstraktissa (Vu ym. 2024). Tuolloin keskimääräinen ravulitsumabi-hoidon kesto oli noin kaksi vuotta.

CHAMPION MG -tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli satunnaiskontrolloidussa hoitojaksossa ja avoimessa jatkohoitojaksossa MG-ADL-mittarin pisteiden muutos aloituksesta hoitojakson loppuun (viikot 26 ja 60). Toissijaisina lopputulosmuuttujina olivat lääkärin mittaaman QMG-mittarin (Quantitative Myasthenia Gravis), MG-QoL15r- ja Neuro-

QoL-mittareiden pisteiden muutos lähtötilanteesta viikkoihin 26 ja 60 sekä vähintään viiden pisteen (QMG) ja kolmen pisteen (MG-ADL) kohenemisen saavuttaneiden potilaiden osuus. Eksploratiivisia lopputulosmuuttujia satunnaiskontrolloidussa hoitojaksossa olivat MGC- (Myasthenia Gravis Composite) ja EQ-5D-5L-mittareiden pisteiden muutos hoitojakson alusta viikkoon 26, MG-ADL- ja QMG-mittareiden alakomponenttien pistemäärien muutos sekä sairaalahoidonjaksojen, myasteenisten kriisien ja kliinisen tilan heikentymisen ilmaantuvuus. Lisäksi tutkimuksessa tutkittiin farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa, immunogeenisyyttä ja turvallisuutta (EPAR). Avoimessa jatkohoitojaksossa tarkasteltiin lisäksi kliinisen tilan heikkenemisen ja sairaalahoidon tarpeen ilmaantuvuutta sekä muutoksia glukokortikoidien käytössä.

Yhteenveto keskeisistä CHAMPION MG-tutkimuksen tuloksista viikolla 26 satunnaiskontrolloidun hoitojakson päättyessä (EPAR, Tuan ym. 2022).

	Ravulitsumabi (n = 86)	Lumelääke (n = 89)	Erotus (95 %:n LV)
Muutos mittarien pisteissä verrattuna lähtötilanteeseen, LSM (SEM) ^{a b}			
MG-ADL	-3,1 (0,38)	-1,4 (0,37)	-1,6 (-2,6, -0,7)
QMG	-2,8 (0,46)	-0,8 (0,45)	-2,0 (-3,2, -0,8)
MG-QoL15r	-3,3 (0,71)	-1,6 (0,70)	-1,7 (-3,4, 0,1)
Neuro-QoL Fatigue	-7,0 (1,92)	-4,8 (1,87)	-2,2 (-6,9, 2,6)
Muut lopputulosmuuttujat, % potilaista ^b			
QMG vähintään viiden pisteen paraneminen	30,0	11,3	2,7 (1,3, 5,3) c
MG-ADL vähintään kolmen pisteen paraneminen	56,7	34,1	1,6 (1,2, 2,3) c

LSM: Pienimmän neliösumman keskiarvo (Least-Squares Mean); **LV:** Luottamusväli; **QMG:** Quantitative Myasthenia Gravis (pisteytys 0–39); **MG-ADL:** Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (pisteytys 0–24); **Mg-QoL15r:** Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale (pisteytys 0–30); **Neuro-QoL Fatigue:** Neurological Quality of Life Fatigue (pisteytys 19–95); **SEM:** Keskiarvon keskivirhe (Standard Error Mean).

a) Mittareissa pienempi luku ja negatiivinen pistearvon muutos kuvastaa parempaa tilannetta tai vähäisempiä oireita. b) Tulokset on ilmoitettu pienimmän neliösumman keskiarvon estimaattina. Tulokset pohjautuvat toistomittausten sekamalliin, jossa huomioitiin hoitoryhmä, maa-alue, lopputulosmuuttujan lähtötilanteen arvo, tutkimuskäynti ja tutkimuskäynti x hoito ryhmäinteraktio. c) Muokattu riskisuhde (Adjusted Relative Risk).

Yhteenvedo keskeisistä CHAMPION MG -tutkimuksen tuloksista viikolla 60
jatkohoitajakson (EPAR; Meisel ym. 2023).

Muutos mittarien pisteissä verrattuna lähtötilanteeseen, LSM (95 %:n LV) ^{a b}	Ravulitsumabi → Ravulitsumabi (n = 78)		Lumelääke → Ravulitsumabi (n = 83)	
	RCP lähtötilan- teesta (vko 1)	OLE lähtötilantees- ta (vko 26)	RCP lähtötilan- teesta (vko 1)	OLE lähtötilantees- ta (vko 26)
MG-ADL	-4,0 (-4,8, -3,1)	-0,3 (-0,9, 0,3)	-3,3 (-4,3, -2,2)	-1,7 (-2,7, -0,8)
QMG	-4,1 (-5,4, -2,9)	-0,9 (-1,9, 0,0)	-3,8 (-5,1, -2,4)	-3,1 (-4,2, -1,9)
MG-QoL15r	-5,0 (-6,9, -3,1)	-0,8 (-1,8, 0,3)	-5,4 (-7,3, -3,5)	-3,1 (-4,8, -1,4)
Neuro-QoL Fatigue	-10,2 (-15,1, -5,3)	-1,5 (-5,0, 1,9)	-14,0 (-18,6, -9,4)	-8,0 (-12,3, -3,6)
Muut lopputulosmuuttujat, n (%) potilaista ^b				
QMG vähintään viiden pisteen paraneminen	25 (49,0)	-	-	16 (32,7)
MG-ADL vähintään kolmen pisteen paraneminen	42 (76,4)	-	-	25 (43,1)

LSM: Pienimmän neliösumman keskiarvo (Least-Squares Mean); **LV:** Luottamusväli; **MG-ADL:** Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (pisteitys 0–24); **Mg-QoL15r:** Revised Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item scale (pisteitys 0–30); **Neuro-QoL Fatigue:** Neurological Quality of Life Fatigue (pisteitys 19–95); **OLE:** Avoin jatkohoitajakso; **QMG:** Quantitative Myasthenia Gravis (pisteitys 0–39); **RCP:** Satunnaiskontrolloitu hoitajakso.

a Mittareissa pienempi luku ja negatiivinen pistearvon muutos kuvastaa parempaa tilannetta tai vähäisempiä oireita. b Tulokset on ilmoitettu pienimmän neliösumman keskiarvon estimaattina. Tulokset pohjautuvat toistomittausten sekamalliin, jossa huomioitiin maa-alue, lopputulosmuuttujan lähtötilanteen arvo ja tutkimuskäynt

Ensisijaisessa lopputulosmuuttujassa vaikutus ravulitsumabia saaneiden potilaiden MG-ADL pisteissä alkoi 1. viikolla ja kohenemista tapahtui 4. viikkoon asti. Tämän jälkeen hoidon vaikutus tasaantui ja jatkui. Lumelääkettä saaneilla potilailla havaittiin samankaltainen vaikutus, mutta vähäisemmässä määrin. Tutkimuksessa ravulitsumabilla oli tilastollisesti merkitsevä vaikutus lumelääkkeeseen verrattuna MG-ADL-mittarilla mitattuna. Mittarissa tapahtuneen muutoksen kliininen merkitys jää kuitenkin epäselväksi. Tulokset eivät saavuttaneet kirjallisuudessa määriteltyjä pienimmän kliinisen merkittävyyden (MCID) raja-arvoja. Jatkohoitajaksolla lumelääkeryhmästä ravulitsumabia saamaan siirtyneiden potilaiden MG-ADL-pisteet kohenivat keskimäärin samalle tasolle

kuin ravulitsumabia aiemmin saaneiden ryhmällä. Viikolla 164 potilaiden tulokset olivat samankaltaiset kuin viikolla 60 (Vu ym. 2024).

Tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin sairaudelle spesifeillä elämänlaatumittareilla (EPAR). Ravulitsumabia saaneiden potilaiden MG-QoL15r- ja Neuro-QoL Fatigue -mittarien pisteiden erot eivät olleet tilastollisesti merkitsevä verrattuna lumelääkehoitoon viikolla 26. Avoimessa jatkohoitojaksossa lumelääkkeestä ravulitsumabiin siirtyneillä potilailla mittareiden pistearvot kohenivat samankaltaiselle tasolle kuin ravulitsumabia aiemmin saaneilla (Meisel ym. 2023). Vaikutus alkoi pian lääkkeen annon jälkeen ja oli havaittavissa kahdeksan viikon välein toistuvien annosten jälkeen viikolla 60.

Alaryhmäanalyysinä toteutettiin maantieteellisen sijainnin, sukupuolen, etnisyyden, iän, immunosuppressanttien käytön, diagnoosin ja hoidon aloittamisen välisen ajan, sairauden vaikeusasteen ja potilaan painon suhteen. Analyysissä ei havaittu ryhmiä, jotka olisivat hyötynet ravulitsumabista muita enemmän tai vähemmän.

CHAMPION MG -tutkimuksen (EPAR; Meisel ym. 2023) turvallisuuspopulaatio (n = 175) koostuu kaikista tutkimuksen potilaista, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkittavaa hoitoa tutkimuksessa (ravulitsumabi tai lumelääke). Kolmetoista potilasta [ravulitsumabi: 7 (8,1 %); lumelääke: 6 (6,7 %)] vetäytyi tutkimuksesta ennen satunnaiskontrolloidun hoitojakson päättymistä. Yhteenveto tutkimuksen satunnaiskontrolloidun hoitojakson ja avoimen jatkohoitojakson aikana havaituista haittatapahtumista turvallisuuspopulaatiolla on esitetty Fimean arviointilausunnon taulukossa 4.

Yleisimmät haittatapahtumat, joita esiintyi yli 10 %:lla potilaista satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana, olivat päänsärky (ravulitsumabi: 10,5 %; lumelääke: 10,1 %), ripuli (ravulitsumabi: 15,1 %; lumelääke: 12,4 %) ja pahoinvointi (ravulitsumabi 10,5 %; lumelääke: 10,1 %). Jatkohoitojakson aikana yleisimmät haittatapahtumat olivat samat (päänsärky: 18,1 %; ripuli: 12,6 %; pahoinvointi: 10,2 %). Satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana ravulitsumabia saaneilla potilailla ilmaantui enemmän haitta-asteen 3–4 haittatapahtumia (26,8 % vs. 16,8 %) ja vakavia haittatapahtumia (23,3 % vs. 15,7 %) kuin lumetta saaneilla. Koko tutkimuksen aikana viidellä potilaalla esiintyi yhteensä kuusi vakavaa haittatapahtumaa (nielemisvaikeus, jännetulehdus, paheneva myasthenia gravis,

ruusu, keuhkokuume ja mitraaliläpän ahtauma), jotka liittyivät tutkittavaan hoitoon. (EPAR; Meisel ym. 2023).

Turvallisuuspopulaatiosta kuoli kaksi ravulitsumabia saaneista potilaista satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana ja kaksi potilasta jatkohoitojakson aikana. Kolmen kuoleman syynä oli Covid-19-infektio ja yhden spontaani aivoverenvuoto. Jälkeenpäin raportoitiin jatkohoitojakson (viikko 60) aikana tapahtuneen kolme kuolemaa lisää. Kuolinsyyt olivat Covid-19-infektio, lääkemyrkytys (muu kuin tutkittava hoito) ja tuntematon syy. EMA:n arviointiraportissa on listattu tunnistetuksi huolenaiheeksi meningokokki-infektiot. Tutkimuksen seuranta-aikana ei havaittu yhtään meningokokki-infektiota, mutta yksi meningiittitapaus raportoitiin, jonka aiheuttaja oli tuntematon.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Potilasta kohden ravulitsumabihoidon aloitusannoksen ja ensimmäisen ylläpitoannoksen lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 100 000 €. Ensimmäisen vuoden hoidon kokonaiskustannukset ovat yhteensä noin 379 000 € ja toisesta vuodesta eteenpäin kustannukset ovat noin 361 000 € vuodessa. Tarkemmat yksityiskohdat kustannusten laskemisesta löytyvät Fimean arviointilausunnosta. On huomattava, että ravulitsumabi on tarkoitettu annettavan lisähoitona tavanomaisen hoidon ohella, joten hoidon kustannus tulee tavanomaisen hoidon kustannusten lisäksi.

Fimea on aiemmassa arviointiraportissaan arvioinut, että 10–15 % myasthenia gravista sairastavista potilaista, eli noin 93–139 potilasta, ei saa tautia hallintaan pelkästään koliiniesteraasin estäjällä ja glukokortikoidilla (Oravilahti ym. 2022). On kuitenkin epäselvää, kuinka monelle potilaalle ravulitsumabi-hoito käytännössä kohdentuisi ja todellisuudessa hoitoon soveltuvien ja hoitoa saavien potilaiden lukumäärä voi olla edellä esitettyä noin 100 potilasta huomattavasti pienempi.

Ravulitsumabin kustannusvaikuttavuudesta gMG:n hoidossa ei ole julkaistu vertaisarvioituja artikkeleita, eikä hoidosta ole tehty tässä käyttöaiheessa terveystaloudellista mallinnusta Suomen näkökulmasta. Muiden maiden HTA-arviointien tietoja on koostettu Fimean arviointilausunnon taulukkoon 6. Ravulitsumabi on käytössä tai suositellaan käyttöönotettavaksi käyttöaiheensa mukaisesti Ranskassa sekä Saksassa ja suositellaan käyttöönotettavaksi tai on käytössä käyttöaihetta rajatummalle potilasjoukolle

Espanjassa ja Italiassa. Rajausten ehtona on pääsääntöisesti hoidon rajaaminen CHAMPION MG -tutkimuksen sisäänottokriteerien mukaisiin sairauden vaikeusasteisiin ja/tai että potilaalla on ollut käytössä tavanomaisia immunosuppressiivisia hoitoja. Saksan arviointiviranomainen IQWiG on arvioinut, ettei ravulitsumabista ole havaittavissa lisähyötyä verrattuna tavanomaiseen hoitoon tai ekulitsumabiin potilailla, jotka soveltuvat tavanomaiseen hoitoon tai joiden sairaus on hoitoon reagoimaton (IQWiG, 2023). Kanadan arviointiviranomainen (CDA-AMC) suosittelee ehdollista korvausta gMG:ssa (CDA-AMC, 2025). Ehtoina korvattavuudelle on muun muassa hoidon rajaaminen vakaviin tapauksiin, potilaalla tulee olla ollut käytössä tavanomaisia immunosuppressiivisia hoitoja myasthenia graviksen hoitoon, hoidon vaste ja jatkaminen pitää arvioida hoitavan lääkärin toimesta kuusi kuukautta aloittamisesta sekä merkittävä hoidon hinnan alentaminen. Tavanomaisen hoidon lisänä annettavan ravulitsumabin ICER oli 2 996 852 \$ /QALY verrattuna tavanomaisen hoidon lisänä annettavaan rituksimabiin (inkrementaalinen QALY 0,67 ja kustannukset 2 020 771 \$) (CDA-AMC, 2025).

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Suosituksen kohteena olevien potilaiden sairaus ei ole pysynyt hallinnassa aiemmista hoidoista huolimatta. Tutkimuksessa saavutettu lisähyöty on kliinisesti vähäinen, vaikka olikin tilastollisesti osoitettu. Hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittatapahtumia ja sen mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä. On tärkeää, että potilaille ja heidän omaisilleen on kerrottu hoitoon liittyvistä riskeistä.

Ravulitsumabi-hoito on erittäin kallista. Hoitoa annettaisiin lisähoitona tavanomaisen hoidon rinnalla, joka lisää kustannuksia. Hoidon kliinisiin vaikutuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen liittyy merkittävää epävarmuutta. Hoito voidaan antaa vain myasthenian hoitoon perehtyneissä sairaaloissa.

8 Johtopäätökset

Ravulitsumabi on tarkoitettu yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat positiivisia asetyylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineille. Ravulitsumabin kliinisen tehoa ja turvallisuutta on suosituksen käyttöaiheessa tutkittu faasin 3 satunnaistetulla, kaksoissokkoutetulla ja lumelääkekontrolloidulla tutkimuksella.

CHAMPION MG -tutkimuksen satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana ravulitsumabi paransi potilaiden toimintakykyä potilaiden itsensä raportoimalla MG-ADL-mittarilla mitattuna ja vähensi hoitavan lääkärin arvioimaa sairauden vakavuutta QMG-mittarilla mitattuna. Samankaltainen tulos havaittiin lumelääkkeestä ravulitsumabiin siirtyneillä potilailla avoimen jatkohoitojakson aikana. Tulokset eivät kuitenkaan saavuttaneet kirjallisuudessa määriteltyjä pienimmän kliinisen merkittävyyden (MCID) raja-arvoja. Vaste-analyysissä suurempi osuus ravulitsumabia saaneista potilaista saavutti merkittävän vasteen MG-ADL- (vähintään kolme pistettä: 56,7 % vs. 34,1 %) ja QMG-mittareilla (vähintään viisi pistettä: 30,0 % vs. 11,3 %) mitattuna verrattuna lumelääkkeeseen.

Palkon näkemyksen mukaan ravulitsumabin kliinisen tehon näytössä on epävarmuutta tutkimuksessa käytettyjen mittareiden soveltuvuudessa kliiniseen käyttöön. Tutkimuksessa käytetyn standardihoidon annoksia ei ollut julkaistu, joten ei voida arvioida niiden riittävyyttä sairauden hoidossa. Ravulitsumabia annetaan lisähoitona muun hoidon lisänä, joten jää osin epäselväksi, olisiko näillä potilailla voitu saavuttaa samankaltainen hoitotulos tavanomaisia hoitoja hyödyntämällä. Mikäli ravulitsumabi-hoito ei tuota toivottua tulosta, tulisi miettiä, miten määritellään hoidon lopettamisen kriteerit.

Alaryhmäanalyyseissä ei noussut esiin ryhmiä, jotka olisivat hyötäneet enemmän tai vähemmän ravulitsumabista. Tämän myötä siihen, että kuka hyötty hoidosta, liittyy epävarmuutta eli ei ole selvästi tiedossa kuka hoidosta voisi saada kliinisesti merkittävän vasteen ja kuka ei.

Pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaan korkeat lääkekustannukset rajoittavat uusien hoitojen käyttöönottoa, ja tämän myötä hoitosuosituksessa suositellaan kohdentamaan tai rajoittamaan uusien hoitojen käyttö vaikeahoitoisiin myasthenia gravis tapauksiin. CHAMPION MG -tutkimuksen aloitusvaiheessa oli kuitenkin vain vähän vakavaa myasthenia gravista sairastavia potilaita (MGFA-luokka IV [n = 11]). Siten ravulitsumabin tehoon hankalahoitoisen tai vakavan sairauden hoidossa liittyy epävarmuutta.

Ravulitsumabia satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana saaneilla potilailla ilmeni enemmän haitta-asteen 3–4 hättätapahtumia (27 % vs. 17 %) ja vakavia hättätapahtumia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (23 % vs. 16 %) (3). Turvallisuuspopulaatiosta kuoli kaksi ravulitsumabia saaneista potilaista satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana ja kaksi potilasta jatkohoitojakson aikana (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021). Kolmen

kuoleman syynä oli Covid-19-infektio ja yhden spontaani aivoverenvuoto. Jälkeenpäin raportoitiin jatkohoitojakson (viikko 60) aikana tapahtuneen kolme kuolemaa lisää. Kuolinsyyt olivat Covid-19-infektio, lääkemyrkytys (muu kuin tutkittava hoito) ja tuntematon syy. Tutkimuksen seuranta-aikana ei havaittu yhtään meningokokki-infektiota, mutta yksi alkuperältään tuntematon meningiittitapaus raportoitiin ravulitsumabia saaneella potilaalla. COVID-infektioon liittyvät kuolemat ravulitsumabi-hoitoa saaneilla saattavat viitata infektioherkkyyden lisääntymiseen. Palkon näkemyksen mukaan ravulitsumabi-hoidon haitat ovat merkittäviä suhteessa hoidon mahdolliseen kliniseen hyötyyn.

Ravulitsumabin potilaskohtainen vuosittainen annostelu- ja lääkekustannus on noin 379 000 € ensimmäisenä vuonna ja noin 361 000 € sitä seuraavina vuosina verottomin tukkuhinnoin laskettuna. Hoito on tarkoitettu jatkuvaksi hoidoksi, jonka myötä hoidon jatkuessa vuosia kustannukset voivat nousta huomattavan korkeiksi. Tavanomaiset hoidot ovat vuotuisilta lääkekustannuksiltaan maltillisia verrattuna ravulitsumabiin. Ravulitsumabin kustannusvaikuttavuudesta ei ole saatavilla tietoa Suomen näkökulmasta.

9 Yhteenveto suosituksesta

Ravulitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat positiivisia asetyylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineille.

Palkon näkemyksen mukaan ravulitsumabin klinisen tehon näytössä on epävarmuutta tutkimuksessa käytettyjen mittareiden soveltuvuudessa kliniseen käyttöön.

Ravulitsumabia annettiin tutkimuksessa lisähoitona muun hoidon lisänä, joten jää osin epäselväksi, olisiko näillä potilailla voitu saavuttaa samankaltainen hoitotulos tavanomaisia hoitoja hyödyntämällä. Palkon näkemyksen mukaan ravulitsumabi-hoidon haitat ovat merkittäviä suhteessa hoidon mahdolliseen kliniseen hyötyyn.

10 Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Tulosryhmäjohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Lääkintöneuvos Vesa Jormanainen, STM
- Ylilääkäri Vesa Kataja, Etelä-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Kati Kinnunen, Pohjois-Savon hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Minna Marttila-Vaara, Varsinais-Suomen hyvinvointialue
- Arvointiylilääkäri Sami Pakarinen, HUS-yhtymä
- Arvointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan hyvinvointialue
- Yliproviisori Jaana Viikinkoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Asiantuntijat:

- Arvointipäällikkö Vesa Kiviniemi, Fimea
- Vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup, Kela

Jaoston vastuusihteerinä toimii erityisasiantuntija Outi Salminen.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Täydentyy myöhemmin.

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Tammikuu 2025 Fimean arvointilausunnon julkaisu
- 14.4.2025 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa
- 14.4.2025 Palkon lääkejaosto hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

- pv.kk.2025 Palkon neuvosto hyväksyi suosituksen

14 Lähteet

Atula S, Pfau K, Salmi T ym. (2017) Myasthenia graviksen diagnostiikka ja hoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 133(11):1053–62.

Duodecim. Terveysportti. Lääkkeet ja hinnat -tietokanta (haettu 9.10.2024).

Gilhus NE (2016) Myasthenia Gravis. New England Journal of Medicine 375(26):2570–81. DOI:10.1056/NEJMra1602678

Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, ym. (2024). Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. Eur J Neurol. 31(5):e16229. DOI:<https://doi.org/10.1111/ene.16229>

Institute for Quality and Efficiency in Health Care IQWiG. [A22-115] Ravulizumab (generalized myasthenia gravis) – Benefit assessment according to § 35a SGB V. 2023. <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-115.html>

Meisel A, Annane D, Vu T ym. (2023). Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension. J Neurol. 270(8):3862–75. DOI:10.1007/s00415-023-11699-x

Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, ym (2021). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. Neurology 96(3):114–22. DOI:10.1212/WNL.00000000000011124

Oravilahti T, Grönholm E, Lamminsalo M. Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa. Fimea kehittää arvioi ja informoi -julkaisusarja 15/2022. 2022; <https://www.julkari.fi/handle/10024/145700>

Ravulizumab (Ultomiris): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adult patients with anti-acetylcholine receptor antibody–positive generalized myasthenia gravis [Internet]. Report No.: SR0855. Ottawa (ON): Canadian Agency for

Drugs and Technologies in Health; 2025. https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0855_Ultomiris_FINAL_Recommendation.pdf

Rystiggo (rotsanoliksitsumabi). Valmisteyhtenveto. EMEA/H/C/005824. European Medicines Agency EMA. 2024. https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_fi.pdf

Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M ym. (2016) International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. July 26, 2016;87(4):419–25. DOI:10.1212/WNL.0000000000002790

Suomen Kansaneläkelaitos KELA. Tilastotietokanta Kelasto (haettu 2.4.2025). <https://tietotarjotin.fi/tilastodata/2051231/tilastotietokanta-kelasto>

Terveystieteiden tutkimuskeskus Palko. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositus: Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa. 2023. <https://palveluvalikoima.fi/efgartigimodi-alfa-myasthenia-graviksen-hoidossa>

Tuan V, Andreas M, Renato M ym. (2022). Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evidence. 1(5):EVIDoa2100066. DOI:10.1056/EVIDoa2100066

Ultomiris. Ravulitsumabi. 2022 EPAR - Variation (II/0026). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 23.11.2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Ultomiris (ravulitsumabi). Valmisteyhtenveto. EMEA/H/C/004954. European Medicines Agency EMA. 2024. https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_fi.pdf

Vissing J, Atula S, Savolainen M, ym. (2024) Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: a population-based observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 95(10):919. DOI:10.1136/jnnp-2023-333097

Vu T, Mantegazza R, Annane D, ym. (2024). Long-term Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-



acetylcholine Receptor Antibody-positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results
from the Phase 3 CHAMPION MG Open-label Extension (S15.010). Neurology.
102(17_supplement_1):2591. DOI:10.1212/WNL.0000000000204620

LUONNOS