

Inebilitsumabi ja ravulitsumabi neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa

Tässä lyhyessä arviointilausunnossa tarkastellaan inebilitsumabi- ja ravulitsumabi-hoitojen hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat akvaporini-4:n vasta-aine positiivisia. Arviointi on osa pilottia ”Indikaation laajennukset osaksi arviointi-suositus-toimintaa”. Arviointilausunnossa esitetään keskeiset kliinisten tutkimusten tulokset, kustannukset ja budjettivaikutukset sekä katsaus muiden maiden arviointeihin.

1 Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD)

Neuromyelitis optica -kirjon häiriöt (NMOSD) ovat ryhmä autoimmuunisairauksia, joiden kohde on pääasiassa näköhermoradat ja selkäydin. NMOSD-sairauksia yhdistää toistuvat kohtauksina esiintyvät näköhermotulehdukset (optikusneuriitit) sekä selkäydintulehdukset (myeliitit), joita erottavat viikoista vuosiin kestävät remissiokaudet. Toistuvat kohtaukset lisäävät riskiä pysyville vaurioille, jotka voivat johtaa sokeutumiseen sekä liikuntakyvyn menetykseen. (1,2)

NMOSD voidaan jakaa kolmeen ryhmään: akvaporini-4-vasta-aine-positiivisiin (AQP4+), myeliiniligidendrosyyttiglykoproteiini-vasta-aine-positiivisiin (MOG+) ja potilaisiin, joilla ei ilmene kumpaakaan vasta-ainetta (1,2). Suurin osa ($\geq 80\%$) NMOSD:tä sairastavista potilaista on AQP4-positiivisia (3). AQP4-positiivisessa sairaudessa elimistön B-solut tuottavat vasta-aineita AQP4-vesikanavaproteiineja kohtaan ja sitoutuessaan niihin johtavat komplementtijärjestelmän aktivaation aiheuttamaan kudonsvaurioon. Sairaus on merkittävästi yleisempi naisilla kuin miehillä (9:1) (1,3). Taudin alkamisikä on keskimäärin 40 vuotta, mutta sitä esiintyy kaikissa ikäryhmissä (1,2,4). Vuonna 2023 Suomessa oli 87 potilasta, joilla oli diagnosoitu NMOSD (ICD-10 G36.0) (4).

Suomessa ei ole kansallista hoitosuositusta NMOSD:n hoidosta, mutta Euroopan neurologian akademia (European Academy of Neurology, EAN) suosittelee käytettäväksi saksalaisen NEMOS-tutkimusryhmän päivitettyä hoitosuositusta (3,5). Neuromyelitis optica -kirjon häiriöön ei ole parantavaa hoitoa, vaan hoidon päätavoitteina on akuuttien kohtauksien nopea ja tehokas hoito sekä tulevien kohtauksien estäminen (3). NMOSD-kohtauksen akuuttivaihe hoidetaan laskimonsisäisellä korkea-annoksella kortikosteroidilla. Jos vaste kortikosteroidille on huono, voidaan harkita plasmanvaihtoa. Pitkäaikaishoidossa kohtauksia pyritään tavanomaisesti ehkäisemään immunosuppressanteilla (pieniannoksinen kortikosteroidi + esimerkiksi atsatiopriini, mykofenolaatti tai rituksimabi), mutta hoito on pääsääntöisesti lääkille myönnettyistä käyttöaiheista poikkeavaa (”off-label”). Suomessa AQP4-positiivisille potilaille on aloitettu HYKS:n neurologian poliklinikalla tavallisimmin rituksimabi-hoito (1).

Neljälle hoidolle on myönnetty myyntilupa AQP4+ NMOSD:n hoitoon Euroopassa (inebilitsumabi, ravulitsumabi, ekulitsumabi ja satralitsumabi) ja nämä huomioidaan EAN/NEMOS hoitosuosituksessa mahdollisina hoitovaihtoehtoina (3). Ekulitsumabi ei kuulu Suomessa kansalliseen palveluvalikoimaan tässä käyttöaiheessa ja satralitsumabia ei ole kansallisesti arvioitu (6).

2 Arvioitavat lääkehoidot

2.1 Inebilitsumabi

Inebilitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG1 kappa -vasta-aine, joka sitoutuu B-solulle spesifiin pinta-antigeeniin CD19. Tämä johtaa CD19 pinta-antigeeniä ilmentävien B-solujen merkittävään vähenemiseen ja sen myötä AQP4-vesikanavaproteiineihin kohdentuvien vasta-aineiden tuotannon vähenemiseen. Euroopassa inebilitsumabilla on käyttöaihe monoterapiana NMOSD:n hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat anti-akvaporini-4 immunoglobuliini G (AQP4-IgG) seroposiitivisia. (7)

Inebilitsumabi annetaan laskimonsisäisenä infuusiona **taulukon 1** mukaisesti. Infuusioreaktioiden ehkäisemiseksi ennen jokaista inebilitsumabi-infuusiota annetaan esilääkitys sisältäen kortikosteroidia, antihistamiinia sekä kuumetta alentavaa lääkettä. (7)

2.2 Ravulitsumabi

Ravulitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen IgG2/4K -vasta-aine, joka sitoutuu C5-komplementtiproteiiniin estäen sen aktivoitumisen ja solujen vahingoittumisen immuunijärjestelmän toimesta. Ravulitsumabilla on käyttöaihe NMOSD:n hoidossa aikuisilla, joilla on todettu AQP4-vasta-aineita. Lisäksi ravulitsumabilla on käyttöaihe paroksysmaalisen nokturnaalisen hemoglobiinurian (PNH), epätyypillisen hemolyyttis-ureemisen oireyhtymän (aHUS) sekä yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa. (8)

Ravulitsumabi annetaan laskimonsisäisenä infuusiona **taulukon 1** mukaisesti. Ravulitsumabin vaikutusmekanismi lisää potilaiden alttiutta meningokokki-infektioille, minkä vuoksi kaikki potilaat on rokotettava meningokokki-infektiota vastaan vähintään kaksi viikkoa ennen ravulitsumabi-hoidon aloitusta. Mikäli rokotteen annosta on alle kaksi viikkoa, potilaalle annetaan profylaktista hoitoa siihen saakka, kunnes rokotuksesta on kulunut kaksi viikkoa. (8)

Taulukko 1. Inebilitsumabin ja ravulitsumabin hoito-ohjelmat NMOSD:n hoidossa. (7,8)

Hoito	Annostelu	Annos
Inebilitsumabi	Päivä 1	300 mg
	Päivä 15	
	Ylläpitoannos 6 kuukauden välein	
Ravulitsumabi, annostellaan potilaan painon mukaan	Päivä 1	≥ 40 kg, > 60 kg: 2 400 mg ≥ 60 kg, < 100 kg: 2 700 mg ≥ 100 kg: 3 000 mg
	Päivä 15	≥ 40 kg, > 60 kg: 3 000 mg ≥ 60 kg, < 100 kg: 3 300 mg ≥ 100 kg: 3 600 mg
	Ylläpitoannos 8 viikon välein	

3 Keskeinen tutkimusnäyttö

Tutkimusnäyttö inebilitsumabin ja ravulitsumabin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu inebilitsumabin osalta faasin II/III satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun lumelääkekontrolloituun monikeskustutkimukseen (N-MOmentum) ja ravulitsumabin osalta avoimeen faasin III ulkoisen lumelääkekontrollin omaavaan monikeskustutkimukseen (CHAMPION-NMO). (7–12)

3.1 N-MOmentum-tutkimuksen kuvaus (Inebilitsumabi)

N-MOmentum-tutkimus (CD-IA-MEDI-551-1155, Study 1155, NCT02200770) koostui korkeintaan 28 viikkoa kestäneestä satunnaistetusta lumelääkekontrolloidusta hoitojaksosta, jossa potilaat satunnaistettiin 3:1 suhteessa saamaan joko inebilitsumabia (n = 175, joista AQP4+ n = 161) tai lumelääkettä (n = 56, joista AQP4+ n = 52) (7,9,11). Potilailla oli mahdollisuus jatkaa vähintään kaksi vuotta kestävään avoimeen jatkohoitojaksoon. Tutkimuksen ensisijaiset ja toissijaiset lopputulosmuuttujat on esitetty **taulukossa 2**.

Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita aikuisia potilaita, joiden pisteet toimintakyvyn arviointiasteikolla (EDSS; Expanded Disability Status Scale, asteikko 0–10,0) olivat korkeintaan 7,5 (tai korkeintaan 8,0, mikäli tutkija totesi potilaan riittävän hyväkuntoiseksi) ja joilla oli NMOSD-diagnoosi sekä vähintään yksi hoitoa vaatinut NMOSD-kohtaus edeltävän vuoden aikana tai vähintään kaksi hoitoa vaatinutta kohtausta edeltävän kahden vuoden aikana (7). Ylläpitohoito immunosuppressanteilla tutkimuksen aikana ei ollut sallittu.

Inebilitsumabi annettiin potilaille **taulukon 1** mukaisesti. Tutkimuksen alkaessa potilaille annettiin kahden viikon (ja viikon kestänyt annoslasku) NMOSD-kohtauksia ennaltaehkäisevä kuuri suun kautta otettavaa kortikosteroidia (20 mg/päivä prednisoni tai muu vastaava) (7). Tutkimuksen aikana ilmaantuva NMOSD-kohtaus voitiin hoitaa laskimonsisäisillä kortikosteroideilla, laskimonsisäisellä immunoglobuliini (IVIG) hoidolla ja/tai plasmanvaihdoilla. Potilaat saivat jatkaa tutkimuksessa NMOSD-kohtauksen jälkeen. Hoitoa jatkettiin, kunnes potilas vetäytyi tutkimuksesta tai mikäli tutkija havaitsi haittatapahtuman, joka poissulki hoidon jatkamisen.

N-MOMentum tutkimus on päättynyt. Tutkimuksen ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisun ajankohta oli 18.12.2018 ja viimeisen analyysin 18.12.2020 (7,9). Viimeisen analyysin tiedonkeruun katkaisupäivään mennessä mediaani hoidon kesto oli 1 178 päivää kaikkien ineblitsumabia vähintään yhden annoksen saaneiden osalta (n = 225) ja kokonaisaltistus oli 730,4 henkilövuotta.

3.2 CHAMPION-NMO-tutkimuksen kuvaus (Ravulitsumabi)

CHAMPION-NMO-tutkimus (ALXN1210-NMO-307, NCT04201262) oli yksihaarainen tutkimus, joka koostui seulontajaksosta (viikkoon 6 asti), ensisijaisesta hoitojaksosta (26 viikosta korkeintaan 2,5 vuoteen), pitkäaikaisesta jatkoahoitojaksosta (korkeintaan 2 vuoteen asti) ja turvallisuusseurantajaksosta (8 viikkoa). Tutkimuksen potilaat (n = 58) saivat ravulitsumabia hoito-ohjelman mukaisella annostuksella (**taulukko 1**). Tutkimukseen otettiin ensisijaisen hoitojakson ajaksi ulkoinen vertailuryhmä, joka koostui ekulitsumabia tutkineen faasin 3 PREVENT-tutkimuksen lumelääkettä saaneista potilaista (n = 47). Tutkimuksen ensisijaiset ja toissijaiset lopputulosmuuttujat on esitetty **taulukossa 2** (8,12).

CHAMPION-NMO-tutkimuksen potilaat rekrytoitiin saman sisäänotto- ja poissulkukriteeristön mukaan kuin aiemmassa PREVENT-tutkimuksessa (8,12). Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita aikuisia potilaita, joilla oli ollut vähintään yksi NMOSD-kohtaus edeltävän 12 kuukauden aikana, EDSS-mittarin pisteet korkeintaan 7,0 ja meningokokkirokotus kolmen vuoden aikana.

Potilailla sai olla käytössä immunosuppressiivinen lääkitys NMOSD:n hoitoon, mikäli sen hoitoannos oli pysynyt stabiilina seulontaa edeltävästi (8). Immunosuppressiivisen lääkityksen annosmuutokset sallittiin protokollan mukaisesti hoitoviikon 106 jälkeen. Tutkimuksen aikana ilmaantuva NMOSD-kohtaus voitiin hoitaa tutkijan päätöksellä IVIG-hoidolla ja/tai plasmanvaihdoilla.

Tutkimus on vielä käynnissä. Tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli ensisijaisen hoitojakson päättyessä 73,5 viikkoa (vaihteluväli: 11,0–117,7 vk) ravulitsumabille ja 36,0 viikkoa (vaihteluväli: 1,9–117,7 vk) ulkoiselle PREVENT-kontrollihaaralle (8,12). Ensisijaisen hoitojakson päättyminen ja tiedonkeruun katkaisukohta oli 15.3.2022.

Taulukko 2. Ensisijaiset ja toissijaiset lopputulosmuuttujat N-MOmentum ja CHAMPION-NMO-tutkimuksissa (7,8).

	N-MOmentum (Inebilitsumabi)	CHAMPION-NMO (Ravulitsumabi)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Aika riippumattoman arviointikomitean vahvistamaan NMOSD kohtaukseen	Aika ensimmäiseen tutkimuksen aikana esiintyneeseen, riippumattoman arviointikomitean vahvistamaan relapsiin ja relapsin riskin pieneminen
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	EDSS-tuloksen huononeminen lähtötasosta	Vuotuinen relapsiaste (ARR)
	Muutos lähtötasosta matalan kontrastin näöntarkkuuden pisteissä	Kliinisesti merkittävä muutos lähtötasosta Hauser Ambulation -indeksissä (HAI)
	Magneettikuvantamisella havaittavien aktiivisten leesioden kumulatiivisen määrän vähentyminen	Muutos lähtötasosta EQ-5D-indeksin ja EQ-5D VAS-mittarin tuloksissa
	NMOSD liittyvien sairaalahoitokäyntien vähentyminen	Kliinisesti merkittävä huononeminen lähtötasosta EDSS-tuloksessa
	Vuosittainen relapsiaste (ARR)	Turvallisuus
	Turvallisuus	Farmakokinetiikka ja immunogeenisyys
	Farmakokinetiikka ja immunogeenisyys	

3.3 Potilaiden ominaispiirteet

Yhteenveto tutkimuksiin osallistuneista potilaista ja heidän sairautensa tärkeimmistä ominaispiirteistä tutkimusten lähtötilanteissa on esitetty **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto keskeisistä N-MOmentum- ja CHAMPION-NMO-tutkimusten potilaiden ominaispiirteistä. Ominaispiirteet ilmoitettu keskiarvoina (keskihajonta), mikäli toisin ei ilmaista. (7: taulukot 11–12, 8: taulukot 23–25, 11: taulukko S4, 12: taulukot 1–2)

	N-MOmentum (AQP4+)		CHAMPION-NMO	
	Inebilitsumabi (n = 161)	Lumelääke (n = 52)	Ravulitsumabi (n = 58)	PREVENT- tutkimuksen lumelääkeryhmä (n = 47)
Ikä, vuosina	43,2 (11,6)	42,4 (14,3)	47,4 (13,8)	45,0 (13,3)
Sukupuoli, nainen, n (%)	151 (93,8)	49 (94,2)	52 (89,7)	42 (89,4)
Paino, kg	68,2 (17,6)	71,8 (20,0)	69,9 (19,3)	69,7 (16,4)
EDSS-pisteet	3,81 (1,77)	4,35 (1,63)	3,30 (1,58)	4,26 (1,51)
Aiempien relapsien määrä	NR	NR	3,6 (4,0)	6,3 (4,6)
• Vähintään kaksi relapsia, n (%)	137 (85,1)	39 (75,0)	NR	NR
Vuosittainen relapsiaste (ARR)	1,68 (1,49)	1,46 (1,36)	1,87 (1,59) ^a	2,07 (1,04) ^a
Sairauden kesto vuosina ^b	2,49 (3,39)	2,92 (3,54)	3,27 (4,36)	3,93 (4,48)
HAI-pisteet	NR	NR	1,2 (1,42)	2,1 (1,40)
EQ-5D-pisteet	NR	NR	0,77 (0,22)	0,68 (0,20)
EQ-5D VAS-pisteet	NR	NR	73,6 (14,8)	59,1 (20,4)
Aiempi hoito, mikä tahansa, n (%)	159 (98,8)	51 (98,1)	NR	NR
• Plasmafereesi, n (%)	58 (36,0)	26 (50,0)	NR	NR
• IVIG-hoito, n (%)	8 (5,0)	3 (5,8)	NR	NR
• Aiempi ylläpitohoito, mikä tahansa, n (%)	108 (67,1)	36 (69,2)	NR	NR
○ Immunosuppressantti, n (%)	80 (49,7)	25 (48,1)	50 (86,2)	45 (95,7)
○ Kortikosteroidi, n (%)	74 (46)	21 (40)	29 (50,0)	30 (63,8)
○ Biologinen hoito, n (%)	23 (14,3)	7 (13,5)	NR	NR
○ Rituksimabi, n (%)	12 (7)	4 (8)	21 (36,2) ^c	20 (42,6) ^c
Immunosuppressantti käytössä tutkimuksen alkaessa, n (%)	0	0	28 (48,3)	34 (72,3)

ARR: Vuotuinen relapsiaste; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **HAI:** Hauser Ambulation index; **IVIG:** Laskimonsisäinen immunoglobuliini; **NR:** Ei raportoitu.

^a 24 kuukauden aikana ennen seulontaa. ^b Aika diagnoosista ensimmäiseen tutkimushoitoon. ^c CHAMPION-NMO-tutkimuksessa rajana vähintään kolme kuukautta ennen tutkimuksen seulontaa.

3.4 Kliininen vaikuttavuus

Tässä osiossa raportoidaan N-MOmentum-tutkimuksen tuloksia lopullisesta analyysijankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 18.12.2020) sekä CHAMPION-NMO-tutkimuksen tuloksia viimeisimmästä analyysijankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 15.3.2022). Yhteenveto molemmissa tutkimuksissa käytettyjen keskeisten lopputulosmuuttujien tuloksista on koottu **taulukkoon 4**.

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisistä N-MOmentum- (tiedonkeruun katkaisu 18.10.2020) ja CHAMPION-NMO-tutkimusten (tiedonkeruun katkaisu 15.3.2022) tuloksista. (8: taulukko 13, 9: kuvio 2 ja taulukko S3, 12: kuvio 3 ja taulukko 4)

	N-MOmentum (AQP4+)		CHAMPION-NMO	
	Inebilitsumabi (n = 161)	Lumelääke (n = 52)	Ravulitsumabi (n = 58)	PREVENT- tutkimuksen lumelääkeryhmä (n = 47)
Relapsit tutkimuksen aikana				
Potilaat, joilla havaittiin varmennettu relapsi, n (%)	18 (11,2)	22 (42,3)	0 (0,0)	20 (42,6)
HR (95 %-n LV)	0,227 (0,121–0,423)		0,014 (0,000–0,103)	
Vuotuinen relapsiaste (ARR)				
Muokkaamaton keskiarvo, (95:n %-n LV)	0,26 (0,14–0,48) ^a	1,03 (0,65–1,54) ^a	0,000	NR
Muokattu keskiarvo, (95:n %-n LV)	0,185 (0,130–0,264) ^b	0,956 (0,572–1,600)	0,000 (0,044)	N/A
EDSS-pisteet				
Kliinisesti merkityksetön huononeminen, n (%)	NR	NR	52 (89,7)	36 (76,6)
Kliinisesti merkittävä huononeminen, n (%)	24 (15)	18 (35)	6 (10,3)	11 (23,4)
OR (95 %-n LV)	0,352 (0,170–0,725)		0,332 (0,106–1,042)	

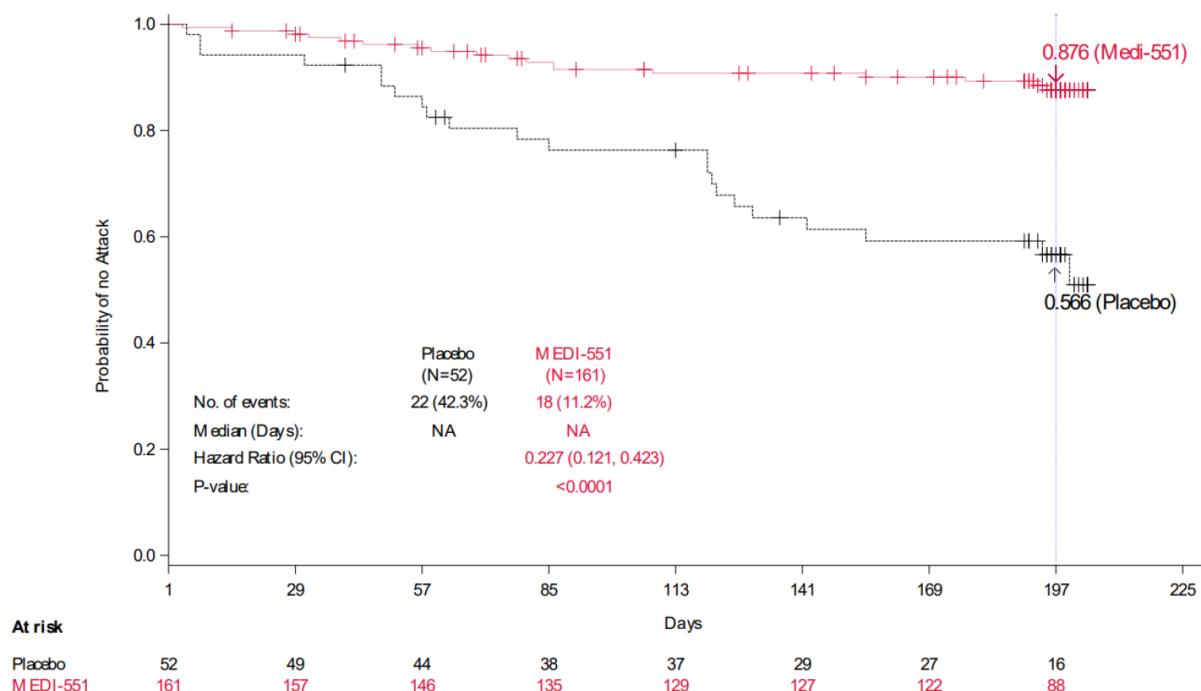
HR: Riskitiheysuhde (Hazard Ratio); **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **LV:** Luottamusväli; **OR:** Vetosuhde (Odds ratio); **N/A:** Ei sovellettavissa (Not applicable) **NR:** Ei raportoitu.

^a Koko tutkimuspopulaatio (inebilitsumabi-ryhmä n = 174, lumelääke-ryhmä n = 56). ^b Ensimmäisenä vuonna, kaikki inebilitsumabia saaneet potilaat.

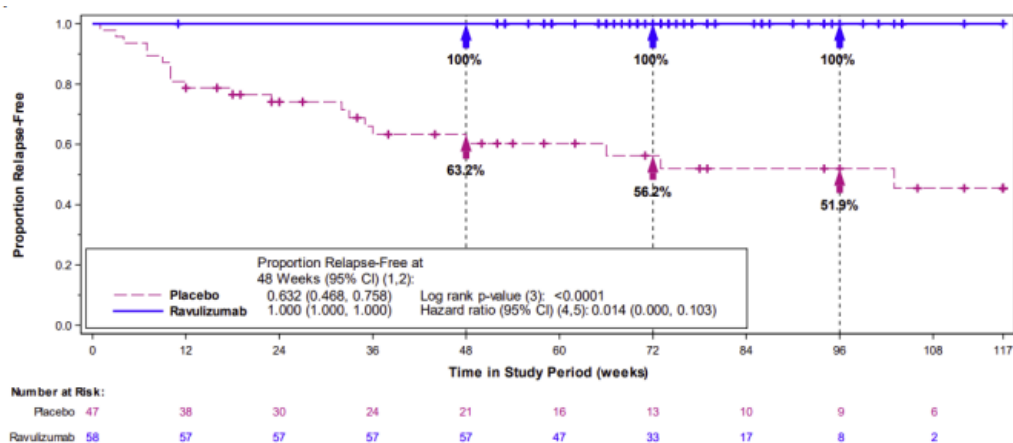
Aika ensimmäiseen relapsiin ja sen riski

Inebilitsumabi-hoidon aikana ilmeni vähemmän NMOSD-kohtauksia verrattuna lumelääkkeeseen N-MOmentum-tutkimuksen satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson aikana (**taulukko 4, kuvio 1**). Kaplan-Meier-menetelmällä arvioituna todennäköisyys sille, että AQP4-positiiviset potilaat eivät olleet kokeneet relapsia neljän vuoden päästä hoidon aloituksesta oli 77 % (mallissa riskissä olevien potilaiden määrä n = 62) (9). Koko N-MOmentum-tutkimuksen seuranta-aikana kokonaisuudessaan ilmeni 60 kohtausta 44:llä AQP4-positiivisella potilaalla. Ravulitsumabi-hoito näyttäytyi parempana kuin PREVENT-tutkimuksen lumelääkettä saanut potilasryhmä mitattuna ajalla ensimmäiseen relapsiin tutkimuksen ensisijaisen hoitojakson aikana (**taulukko 4, kuvio 2**). Ravulitsumabia saaneilla potilailla ei havaittu NMOSD-kohtauksia koko tutkimuksen seuranta-aikana. Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson aikana N-MOmentum-tutkimuksessa inebilitsumabia

saaneista potilaista 18:lla raportoitiin NMOSD-kohtaus ja CHAMPION-NMO-tutkimuksessa ravulitsumabia saaneilla kohtauksia ei ilmaantunut yhtään. (7,8)



Kuvio 1. N-MOMentum-tutkimuksen Kaplan-Meier-kuvaajat ajasta ensimmäiseen relapsiin inebilitsumabia (punainen, MEDI-551) ja lumelääkettä (musta) saaneilla potilailla satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson aikana (tiedonkeruun katkaisu 18.12.2018) (7, kuvio 22).



The placebo group data were collected as part of Study ECU-NMO-301.

Patients who did not experience an adjudicated On-trial Relapse were censored at the end of the study period. If a patient in the placebo group was followed longer than any of the patients in the ravulizumab arm, then that patient was censored at the longest ravulizumab follow-up time.

1 Based on the Kaplan-Meier product limit method.

2 Based on the complementary log-log transformation.

3 Based on a log-rank test.

4 Based on a Cox proportional hazards model, with Firth's adjustment.

5 Wald confidence interval or Profile Likelihood Confidence Limits.

CI = confidence interval

Kuvio 2. CHAMPION-NMO-tutkimuksen Kaplan-Meier-kuvaajat ajasta ensimmäiseen relapsiin ravulitsumabia (sininen) ja PREVENT-tutkimuksessa lumelääkettä (violetti) saaneilla potilailla ensisijaisen hoitojakson ja jatkohoitojakson aikana (tiedonkeruun katkaisu 15.3.2022). (8, kuvio 16)

Ensisijaisen lopputulosmuuttujan suhteen N-MOmentum-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä ei havaittu potilasjoukkoa, joka olisi hyötynyt inebilitsumabi-hoidosta muita enemmän tai vähemmän (7). CHAMPION-NMO-tutkimuksen tulokset ennalta määritellyissä alaryhmissä olivat samankaltaiset ensisijaisen lopputulosmuuttujan suhteen. Tutkimuksessa ei havaittu potilasjoukkoa, joka hyötyisi ravulitsumabi-hoidosta muita enemmän tai vähemmän. (8)

Muut lopputulosmuuttujat

Satunnaiskontrolloidun vaiheen aikana EDSS-pisteet heikkenivät pienemmällä osuudella inebilitsumabia saaneista potilaista (15 %) kuin lumelääkettä saaneista potilaista (35 %) verrattuna lähtötilanteeseen (**taulukko 4**). Vuotuinen relapsiaste (ARR) oli pienempi inebilitsumabilla kuin lumelääkkeellä. Matalan kontrastin näöntarkkuudessa ei havaittu ryhmien välillä muutosta lähtötilanteeseen (pienemmän neliösumman keskimääräinen ero - 0,038 [95 %:n LV -2,312, 2,236]). Inebilitsumabia saaneilla potilailla oli suhteessa vähemmän magneettikuvantamisella havaittavia leesioita (esiintyvyyssuhde (RR): 0,568 [95 %:n LV 0,385–0,836]) ja sairauteen liittyneitä sairaalahoitojaksoja (RR 0,291 [95 %:n LV 0,105–0,802]) verrattuna lumelääkkeeseen. (7,9)

CHAMPION-NMO-tutkimuksessa EDSS-pisteet huononivat kliinisesti merkitsevästi harvemmin ravulitsumabia saaneilla potilailla (10 %) kuin PREVENT-tutkimuksessa lumelääkettä saaneilla potilailla (23 %) (**taulukko 4**). Ravulitsumabia saaneilla potilailla oli harvemmin myös HAI-pisteiden kliinisesti merkittävää huononemista PREVENT-tutkimuksen lumelääke-ryhmään verrattuna (3,4 % vs. 23 %; vetosuhde (OR): 0,155 [95 %:n LV: 0,11–1,04]). (8,12)

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

N-MOmentum-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin SF-36-elämänlaatumittarilla. Inebilitsumabia saaneilla potilailla fyysisen elämänlaadun raportoitiin parantuneen verrattuna lumelääkkeeseen, mutta lopullisia tuloksia ei ole toistaiseksi vielä raportoitu. (9)

CHAMPION-NMO-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EQ-5D-indeksillä ja sen VAS-mittarilla. Elämänlaatukyselyiden tulokset olivat samankaltaiset ravulitsumabia ja PREVENT-tutkimuksessa lumelääkettä saaneilla potilailla. (8)

Hoidon kesto

N-MOmentum-tutkimuksessa vähintään yhden inebilitsumabi annoksen saaneilla AQP4-positiivisilla potilailla (n = 208) hoidon keskimääräinen kesto oli 1150 päivää ja kokonaisaltistus inebilitsumabille oli 667,51 henkilövuotta (9). Potilaista 189 (90,9 %) sai hoitoa yli vuoden verran, 176 (84,6 %) yli kahden vuoden verran, 113 (54,3 %) yli kolmen vuoden verran ja 72 (34,6 %) yli neljän vuoden verran. Keskimäärin potilaat saivat kahdeksan hoitoannosta (keskihajonta 2,7). Inebilitsumabia saaneista potilaista 154 jatkoi avoimeen jatkohoitojaksoon ja 122 potilasta suoritti sen loppuun. Lumelääkettä saaneista potilaista vastaavasti 47 aloitti ja 39 suoritti jakson loppuun asti (tiedonkeruun katkaisu 18.12.2020).

CHAMPION-NMO-tutkimuksessa ravulitsumabi-hoidon mediaanikesto oli 73,5 viikkoa (vaihteluväli: 13,7–117,7 vk) ja potilasvuosina 84,1 potilasvuotta. Potilaiden saamien ravulitsumabin hoitoannosten mediaanimäärä oli 11,0 (vaihteluväli 2–18). Potilaista 55 (94,8 %) oli saanut ravulitsumabia yli 12 kuukautta ja 21 (36,2 %) potilaista yli 18 kuukautta.

Potilaista 56 oli käynyt kokonaan ensisijaisen hoitojakson läpi ja jatkoi pitkäkestoisessa jatkohoitojaksossa (tiedonkeruun katkaisu 15.3.2022).

Verkosto meta-analyysi

Ravulitsumabin myyntiluvan haltija on toteuttanut verkostometa-analyysin, jossa verrataan ravulitsumabin, ekulitsumabin, inebilitsumabin ja satralitsumabin vaikuttavuutta NMOSD:n hoidossa monoterapiana tai yhdessä immunosuppressanttien kanssa (13). Käytetyillä vertailumenetelmillä ja aineistoilla ravulitsumabi näyttäytyi parempana hoitona NMOSD-kohtausten estämisessä verratessa inebilitsumabiin ja satralitsumabiin. Tuloksiin liittyy kuitenkin epävarmuutta epäsuorien vertailumenetelmien rajoitteista ja tutkimusten erilaisuudesta johtuen, joten tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina.

3.5 Turvallisuus

Yhteenveto N-MOmentum- ja CHAMPION-NMO-tutkimuksissa havaituista haittatapahtumista tarkasteltujen hoitojen osalta on esitetty **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Yhteenveto N-MOmentum (tiedonkeruun katkaisu 18.12.2020) CHAMPION-NMO (tiedonkeruun katkaisu 15.3.2022) -tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista potilailla, jotka saivat tutkittavaa hoitoa. (7: taulukot 29–30, 8: taulukko 34)

	N-MOmentum Inebilitsumabi		CHAMPION-NMO Ravulitsumabi
	RCP aikana hoidetut potilaat (n = 174) n (% potilaista) ^a	Kaikki hoidetut potilaat (n = 225) n (% potilaista) ^b	Kaikki hoidetut potilaat (n = 58) n (% potilaista) ^c
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	127 (73,0)	208 (92,4)	53 (91,4)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	15 (8,6)	55 (24,4)	9 (15,5)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	9 (5,2)	46 (20,4)	8 (13,8)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	2 (1,1)	7 (3,1)	1 (1,7)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0 (0,0)	3 (1,3)	0 (0,0)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	42 (24,1)	89 (39,6)	26 (44,8)
Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	-	-	-
Vakava haittatapahtuma (SAE)	1 (0,6)	10 (4,4)	3 (5,2)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	-	-	-
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

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

RCP: Satunnaistettu lumelääkekontrolloitu hoitojakso; **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoitoa aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY).

^a Kaikki AQP4-positiiviset ja seronegatiiviset potilaat, jotka saivat inebilitsumabia satunnaistetun lumelääkekontrolloitu hoitojakson aikana. ^b Kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen inebilitsumabia koko tutkimuksen aikana. Tähän sisältyy potilaat, jotka siirtyivät lumelääkeryhmästä saamaan inebilitsumabia avoimen jatkohoitojakson aikana. ^c Kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen ravulitsumabia koko tutkimuksen aikana.

3.5.1 N-MOmentum-tutkimuksen turvallisuustulokset

Inebilitsumabi-hoidon turvallisuusprofiili NMOSD:n hoidossa perustuu N-MOmentum-tutkimuksen potilasjoukkoon. **Taulukossa 5** on esitetty potilaat, jotka saivat inebilitsumabia satunnaistetun lumelääkekontrolloidun hoitojakson aikana (n = 174; AQP4-positiiviset ja

seronegatiiviset potilaat) sekä kaikki inebilitsumabia koko tutkimuksen aikana saaneet potilaat (n = 225; mukaan lukien potilaat, jotka siirtyivät lumelääkeryhmästä saamaan inebilitsumabia). Inebilitsumabi-hoidon mediaanikesto oli 1 178 päivää (tiedonkeruun katkaisu 18.12.2020). Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson aikana ei kuollut yhtään potilasta, mutta kaksi inebilitsumabia saanutta potilasta (1,1 %) lopetti hoidon haattatapahtuman vuoksi. (7)

Suurimmalla osalla potilaista (92,4 %) raportoitiin vähintään yksi hoidon aikana ilmennyt haattatapahtuma tutkimuksen koko seuranta-aikana. Yleisimpiä inebilitsumabi-hoidon aikana ilmenneitä haattatapahtumia olivat virtsatieinfektiot (26,2 %), nenänielutulehdus (20,9 %), nivelkipu (17,3 %), ylähengitystieinfektiot (15,6 %), päänsärky (15,1 %), ja selkäkipu (13,8 %). Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun hoitojakson aikana ilmenneitä haattatapahtumia havaittiin lähes saman verran inebilitsumabi- ja lumelääke-ryhmissä. (7)

Tutkimuksen koko seuranta-aikana haitta-asteen 3–4 haattatapahtumia havaittiin noin neljäsosalla (24,4 %) kaikista inebilitsumabia saaneista potilaista ja vakavia haattatapahtumia noin viidesosalla (20,4 %) potilaista. Tutkimuksen avoimen vaiheen aikana kuoli kolme potilasta. Ensimmäinen kuolema johtui hengitysvajauksesta NMOSD-kohtauksen jälkeen ja toinen sydän- ja keuhkokomplikaatioista, joiden syytä ei voitu lopullisesti määrittää. Kolmas potilas kuoli koronaviruksen aiheuttamaan keuhkokuumeeseen. Euroopan lääkevirasto EMA:n arviointiraportissa keskeisimmät tunnistetut hoitoon liittyvät huolenaiheet olivat infuusioon liittyvät reaktiot ja neutropenia. Infuusioon liittyvien reaktioiden määrässä ei ollut eroa hoitoryhmien välillä, mutta sytopeniaa (mukaan lukien neutropenia) havaittiin enemmän inebilitsumabia saaneilla (4,6 %) kuin lumelääkettä saaneilla (0 %). (7)

3.5.2 CHAMPION-NMO-tutkimuksen turvallisuustulokset

Ravulitsumabi-hoidon turvallisuusprofiili AQP4+ NMOSD:n hoidossa perustuu CHAMPION-NMO-tutkimuksen potilasjoukkoon (n = 58). Hoidon keston mediaani oli 73,5 viikkoa (tiedonkeruun katkaisu 15.3.2022). Yhtään potilasta ei kuollut ensisijaisen hoitojakson aikana mutta yksi potilas (1,7 %) keskeytti hoidon haattatapahtumien vuoksi. (8)

Suurimmalla osalla potilaista (91,4 %) raportoitiin hoidon aikana jonkin asteinen haattatapahtuma (**taulukko 5**). Yleisimpiä ravulitsumabi-hoidon aikaisia haattatapahtumia olivat COVID-19-infektio (24,1 %), päänsärky (24,1 %), selkäkipu (12,1 %), nivelkipu (10,3 %) ja virtsatieinfektio (10,3 %). (8)

EMA:n arviointiraportissa meningokokki-infektio oli ainoa keskeinen hoitoon liittyvä huolenaihe. Tutkimuksessa kahdella potilaalla (3,4 %) raportoitiin meningokokki-infektio. Vakavia haattatapahtumia ilmaantui tutkimuksen aikana kahdeksalle potilaalle (13,8 %) (8).

4 Kustannukset

4.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Tässä kustannuslaskelmassa huomioidaan inebilitsumabin ja ravulitsumabin lääkekustannukset verottomin tukkuhinnoin laskettuna sekä annostelukustannukset. Molemmat hoidot annetaan laskimonsisäisenä infuusiona. Annostelukustannuksena käytetään vuoden 2023 kustannustasolle indeksikorjattua yliopistosairaalan neurologian avohoitokäynnin yksikkökustannusta (404,76 €) (14). Kustannuksissa ei huomioida

inebilitsumabin esilääkitystä ja ravulitsumabi-hoitoon liittyvää meningokokkirokotetta niiden alhaisen kustannuksen vuoksi. Hoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset per hoitosykli on esitetty **taulukossa 6**.

Inebilitsumabi on saatavilla infuusiokonsentraattina 3 x 100 mg pakkauksessa, jonka veroton tukkumyyntihinta on 51 891,97 € (lähde: myyntiluvan haltija). N-MOmentum-tutkimukseen perustuva suositusannos inebilitsumabia tässä käyttöaiheessa on 300 mg päivinä 1 ja 15, minkä jälkeen inebilitsumabia annetaan 300 mg kuuden kuukauden välein. (7)

Ravulitsumabia on saatavilla infuusiokonsentraattina kahdessa eri pakkauskoossa: 300 mg/3 ml ja 1 100 mg/11 ml, joiden verottomat tukkumyyntihinnat ovat 5 018,18 € ja 18 399,99 € (15). CHAMPION-NMO-tutkimukseen perustuva suositusannos tässä käyttöaiheessa 60–100 kiloa painavalle potilaalle on ensimmäisenä päivänä 2 700 mg ravulitsumabia ja 3 300 mg päivänä 15, minkä jälkeen ravulitsumabia annostellaan 3 300 mg kahdeksan viikon välein. (8)

Taulukko 6. Inebilitsumabin ja ravulitsumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset sykleittäin.

Lääkehoito	Annos / sykli	Lääkekustannus / sykli (€)	Annostelukustannus / sykli (€)	Yhteensä / sykli (€)
Inebilitsumabi	300 mg / 6 kuukautta	51 891,97	404,76	52 296,73
Ravulitsumabi ^a	Aloitusannos: 2 700 mg / 1. annos	45 163,62	404,76	45 568,38
	Ylläpitoannos: 3 300 mg / 8 viikkoa	55 199,97	404,76	55 604,73

^a 60–100 kiloa painavalle potilaalle.

Hoitojen vuosittaiset kustannukset on esitetty **taulukossa 7**. Inebilitsumabi-hoidon potilaskohtainen kustannus ensimmäiseltä vuodelta on noin 157 000 € ja ravulitsumabi-hoidolla noin 379 000 €. Jatkovuosina inebilitsumabi-hoidon potilaskohtainen kustannus on noin 105 000 € ja ravulitsumabi-hoidon noin 361 000 €.

Taulukko 7. Inebilitsumabin ja ravulitsumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset vuosittain.

Lääkehoito	Syklien määrä / 1. vuosi	Kustannukset / 1. vuosi (€)	Syklien määrä / jatkovuodet	Kustannukset / jatkovuodet (€)
Inebilitsumabi	3	156 890	2	104 593
Ravulitsumabi ^a	7 ^b	379 197	6,5	361 431

^a 60–100 kiloa painavalle potilaalle. ^b Ensimmäinen sykli (aloitusannos) on poikkeava kustannuksiltaan.

4.2 Budjettivaikutus

Budjettivaikutukseen vaikuttaa **taulukossa 7** esitettyjen potilaskohtaisten kustannusten lisäksi mahdollinen potilasmäärä ja hoidon kesto. Esitetyillä verottomilla tukkuhinnoilla inebilitsumabin ensimmäisen vuoden kustannus yhtä potilasta kohden olisi noin 157 000 € ja jatkovuosien noin 105 000 €. Ravulitsumabin potilaskohtaiset vuotuiset kustannukset olisivat yli 200 000 € kalliimmat kuin inebilitsumabin.

4.2.1 Potilasmäärän arvio

Fimea arvioi potilasmäärää rekisteritietoon, kirjallisuuteen sekä aiempaan ekulitsumabin arviointiraporttiin (16) ja Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvosto Palkon suositukseen (6) perustuen. THL:n rekisteritietojen mukaan Suomessa oli vuonna 2023 yhteensä 87 potilasta, joilla oli diagnosoitu NMOSD (ICD-10 G36.0) (4). Suurin osa NMOSD potilaista (yli 80 %) on AQP4-positiivisia (3). Palkon ekulitsumabia NMOSD:n hoidossa AQP4-positiivisilla potilailla koskevassa suosituksessa potilasmäärän arvioitiin olevan 5–25 ja mikäli käyttö rajattaisiin vain tilanteisiin, joissa potilaat ovat kokeneet jo useita relapseja, olisi potilaita enintään viisi (6). Näin arvioituna inebilitsumabi tai ravulitsumabi hoidoista hyötyvien potilaiden määrä voisi olla 5–70 potilasta. **Taulukossa 8** on esitetty inebilitsumabin ja ravulitsumabin lääke- ja annostelukustannukset verottomin tukkuhinnoin eri potilasmäärillä.

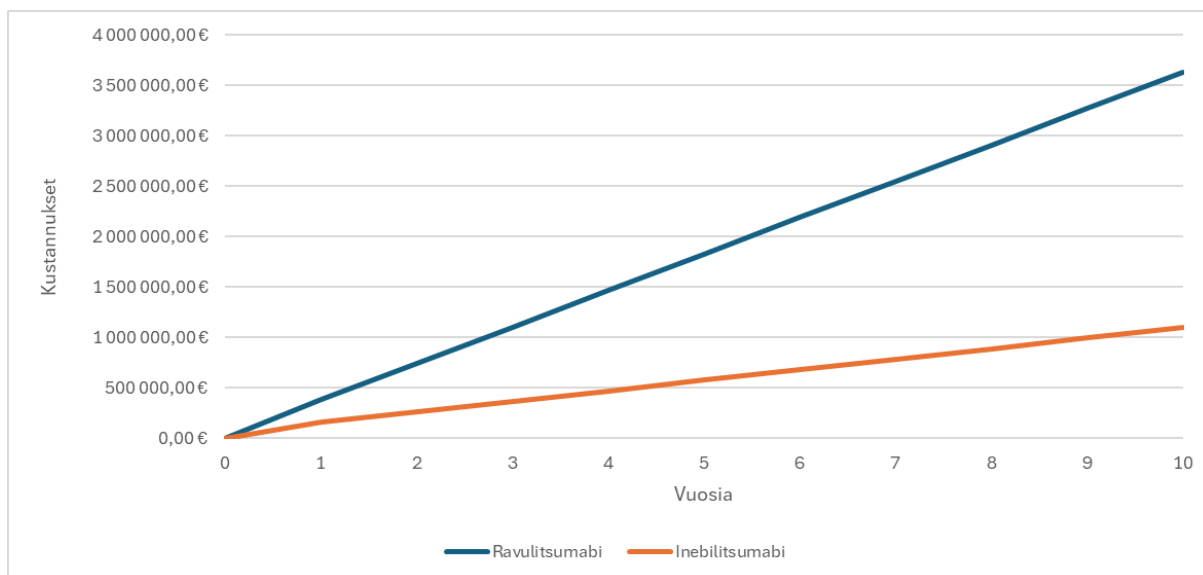
Taulukko 8. Inebilitsumabin ja ravulitsumabin lääke- ja annostelukustannukset verottomin tukkuhinnoin eri potilasmäärillä.

Lääkehoito	Kustannus (€), kun potilasmäärä				
	5	10	25	50	70
1. vuosi					
Inebilitsumabi	784 451	1 568 902	3 922 255	7 844 509	10 982 313
Ravulitsumabi ^a	1 895 984	3 791 967	9 479 918	18 959 837	26 543 772
Jatkovuodet					
Inebilitsumabi	522 967	1 045 935	2 614 836	5 229 673	7 321 542
Ravulitsumabi ^a	1 807 154	3 614 307	9 035 768	18 071 536	25 300 151

^a 60–100 kiloa painavalle potilaalle

4.2.2 Hoidon kesto

Sekä inebilitsumabi- että ravulitsumabi-hoito ovat tarkoitettuja pitkäaikaiseen käyttöön. Fimean arviointiryhmä teki skenaarioanalyysin potilaskohtaisista kumulatiivisista lääke- ja annostelukustannuksista hoidon eri kestoilla. Potilaskohtainen kumulatiivinen lääke- ja annostelukustannus kymmenen vuoden ajalta on inebilitsumabilla noin 1,1 miljoonaa € ja ravulitsumabilla noin 3,6 miljoonaa €. Skenaarioanalyysin tulokset on esitetty **kuviossa 3**.



Kuvio 3. Ravulitsumabi- ja inebilitsumabi-hoitojen potilaskohtaiset kumulatiiviset lääke- ja annostelukustannukset hoidon eri kestoille.

5 Kustannusvaikuttavuus ja muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönnotosta

Inebilitsumabin tai ravulitsumabin kustannusvaikuttavuudesta NMOSD:n hoidossa ei ole julkaistu vertaisarvioituja artikkeleita, eikä hoidosta ole tehty tässä käyttöaiheessa terveystaloudellista mallinnusta Suomen näkökulmasta. Muiden maiden HTA-arviointien ja suositusten tietoja on koostettu **taulukkoon 9**.

Inebilitsumabi on käytössä tai suositellaan käyttöön otettavaksi käyttöaiheensa mukaisesti **taulukon 9** maista Saksassa ja Ranskassa ja ehdollisesti Espanjassa, Italiassa ja Kanadassa. Espanjassa ja Italiassa ehtona on rajata käyttö potilaille, joiden aiempi hoito on epäonnistunut. Tanskan arviointiviranomainen ei suosittele inebilitsumabia AQP4-positiivisten NMOSD-potilaiden hoitoon korkeiden kokonaiskustannusten ja hoidon vaikuttavuuteen liittyvän epävarmuuden takia. Hoito on käytössä Saksassa, mutta hoidosta ei ole arvioitu olevan kliinistä lisähyötyä verrattuna olemassa oleviin hoitoihin. Kanadan arviointiviranomainen on asettanut inebilitsumabin korvattavuuden ehdoksi hoidon matalamman hinnan, joka ei saa ylittää edullisimman korvattavan vertailuhoidon hintaa. Ehtoa perusteltiin näytön puutteella ja epävarmuudella.

Ravulitsumabi on käytössä tai suositellaan käyttöön käyttöaiheensa mukaisesti **taulukon 9** maista Saksassa ja ehdollisesti Italiassa, Kanadassa ja Ranskassa. Italiassa ja Ranskassa ehtona on rajata käyttö potilaille, joiden aiempi hoito on epäonnistunut. Espanjassa ravulitsumabista on tehty arviointilausunto hoidon sijoittumisesta kansalliseen hoito-ohjelmaan, mutta hoito ei ole toistaiseksi korvattavuuden piirissä. Hoito on käytössä Saksassa, mutta hoidosta ei ole arvioitu olevan kliinistä lisähyötyä verrattuna olemassa oleviin hoitoihin. Kanadan arviointiviranomainen huomioi ravulitsumabin terveystaloudellisen mallinnuksen ja näytön epävarmuuden ja asetti korvattavuuden ehdoksi ravulitsumabin hinnan madaltamisen.

Taulukko 9. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 9.12.2024
Englanti ja Wales (NICE)	Inebilitsumabin arviointi on kesken. Ravulitsumabin arviointi keskeytettiin 12/2023.
Espanja (AEMPS)	Inebilitsumabin arviointi valmistui 3/2023 ja käyttöönottoa suositellaan rajatummalle potilasjoukolle. Ravulitsumabin arviointi valmistui 4/2024. Käyttöönottoa suositellaan, mutta hoito ei ole toistaiseksi korvattava.
Irlanti (NCPE)	Arviointeja ei ole tehty.
Italia (AIFA)	Inebilitsumabin arviointi valmistui 3/2023 ja käyttöönottoa suositellaan rajatummalle potilasjoukolle. Ravulitsumabin arviointi valmistui 7/2024 ja käyttöönottoa suositellaan rajatummalle potilasjoukolle.
Kanada (CDA-AMC)	Inebilitsumabin arviointi valmistui 4/2024 ja käyttöönottoa suositellaan, mutta alennetulla hinnalla. Ravulitsumabin arviointi valmistui 4/2024 ja käyttöönottoa suositellaan, mutta alennetulla hinnalla.
Norja (Nye Metoder)	Inebilitsumabin arviointi on kesken. Ravulitsumabin arviointi on kesken.
Ranska (HAS)	Inebilitsumabin arviointi valmistui 10/2022 ja käyttöönottoa suositellaan. Ravulitsumabin arviointi valmistui 9/2023 ja käyttöönottoa suositellaan rajatummalle potilasjoukolle.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointeja ei ole tehty.
Saksa (IQWiG)	Inebilitsumabin arviointi valmistui 1/2023. Arvioinnissa ei todettu kliinistä lisähyötyä. Ravulitsumabin arviointi valmistui 12/2023. Arvioinnissa ei todettu kliinistä lisähyötyä.
Skotlanti (SMC)	Arviointeja ei ole tehty.
Tanska (Medicinnrådet)	Inebilitsumabin arviointi valmistui 11/2024 ja käyttöönottoa ei suositella. Ravulitsumabin arviointia ei ole tehty.

6 Yhteenveto ja pohdinta

Kliininen vaikuttavuus: Inebilitsumabi (N-MOmentum) ja ravulitsumabi (CHAMPION-NMO) vähensivät tutkimuksissaan merkittävästi NMOSD kohtauksia. Molempien hoitojen tapauksessa erillinen arviointikomitea arvioi täyttikö potilaan oireet kohtauksen kriteerit. Inebilitsumabia käyttäneillä potilailla ilmeni vähemmän kohtauksia satunnaistetun jakson aikana verrattuna lumelääkeryhmään. Arvio inebilitsumabia saaneiden potilaiden osuudesta, joilla ei ollut tapahtunut NMOSD-kohtausta oli neljän vuoden kohdalla 77 %. Ravulitsumabia saaneilla potilailla ei todettu tutkimuksen seuranta-aikana yhtään kohtausta, mutta tulosten tulkintaa hankaloittaa tutkimuksen sokkouttamaton yksihaarainen rakenne. Noin puolella CHAMPION-NMO-tutkimuksen potilaista oli käytössä immunosuppressantti-hoito tutkimuksen alkaessa ja noin 14 %:lla potilaista ei ollut lainkaan aiempaa hoitoa immunosuppressanteilla NMOSD hoidossa. N-MOmentum tutkimuksessa inebilitsumabia saaneista potilaista kolmasosa (33 %) ei ollut saanut aiempaa ylläpitohoitoa immunosuppressanteilla.

Turvallisuus: N-MOmentum-tutkimuksessa hoidon keston mediaani inebilitsumabia saaneilla potilailla oli 1 178 päivää ja CHAMPION-NMO-tutkimuksessa ravulitsumabia saaneilla potilailla 73,5 viikkoa. Inebilitsumabia saaneilla potilailla ilmeni hoidon aikana minkä tahansa asteisia haittatapahtumia 92 %:lla, haitta-asteen 3–4 haittatapahtumia 24 %:lla ja vakavia haittatapahtumia 20 %:lla. Ravulitsumabia saaneilla potilailla vastaavat lukemat olivat 91 %, 16 % ja 14 %. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin 40 %:lla inebilitsumabia saaneista potilaista ja 45 %:lla ravulitsumabia saaneista. Erityisistä huolenaiheista N-MOmentum-tutkimuksessa havaittiin kahdeksalla inebilitsumabia saaneella potilaalla sytopenia (4,6 %) ja CHAMPION-NMO-tutkimuksessa meningokokki-infektio kahdella ravulitsumabia saaneella potilaalla (3,4 %).

Kustannukset ja muiden maiden HTA-arvioinnit: Hoidot vaativat säännöllisen annostelun vaikutuksen ylläpitämiseen, jonka myötä vuosia jatkuvan hoidon kustannukset voivat nousta huomattavan korkeiksi. Tavanomaiset hoidot ovat vuotuisilta lääkekustannuksiltaan maltillisia verrattuna tässä arvioituihin hoitoihin. Verottomin tukkuhinnoin laskettuna inebilitsumabin potilaskohtainen vuosittainen annostelu- ja lääkekustannus olisi noin 105 000 €, lukuun ottamatta aloitusannosta. Ravulitsumabilla vastaavat kustannukset olisivat noin 361 000 € vuosittain. Ensimmäisen hoitovuoden jälkeen pienen rajatun potilasjoukon (1–5 potilasta) hoitaminen olisi vuosittaisilta annostelu- ja lääkekustannuksiltaan noin 0,1–0,52 miljoonaa € inebilitsumabilla ja noin 0,36–1,81 miljoonaa € ravulitsumabilla.

Inebilitsumabin tai ravulitsumabin kustannusvaikuttavuudesta NMOSD:n hoidossa ei ole saatavilla tietoa Suomen näkökulmasta. Korkeasta hoidon kustannuksesta huolimatta molemmat hoidot ovat käytössä tai suositellaan käyttöön useissa Euroopan maissa ja Kanadassa. Molempien hoitojen suhteen osassa maista vastaava arviointiviranomainen on asettanut korvattavuuden tai käyttöönoton ehdoksi rajatun potilasjoukon (hoito toisessa linjassa) tai alennetun hoidon hinnan.

Lähteet

1. Siuko M, Nieminen J, Tienari P. Neuromyelitis optica - harvinaissairaus, joka on tärkeä erottaa MS-taudista. Aikakauskirja Duodecim. 2021;18(137):1951–8. <https://www.duodecimlehti.fi/duo16424>
2. NORD National Organization for Rare Disorders. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. 2022. <https://rarediseases.org/rare-diseases/neuromyelitis-optica/>
3. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) - revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part II: Attack therapy and long-term management. J Neurol. January 1, 2024;271(1):141–76. DOI:10.1007/S00415-023-11910-Z
4. Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos. Potilasmääriä hyvinvointialueilla päädiagnooseittain (haettu 19.11.2024). https://sampo.thl.fi/pivot/prod/fi/thilpalaute/hvaseur2/fact_thilpalaute_hvaseur2?row=diagnoosi-1109186&column=yearquarter-843069
5. Liampas A, Gastaldi M. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). 2024. <https://www.ean.org/research/resources/neurology-updates/detail/update-on-the-diagnosis-and-treatment-of-neuromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd>
6. Terveystieteiden tutkimuskeskus. Palveluvalikoimaneuvosto Palko. Ekulitsumabi neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa. Suositus. 2021. <https://palveluvalikoima.fi/ekulitsumabi-neuromyelitis-optica>
7. Uplizna. Inebilizumabi. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 19.5.2022. 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uplizna-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Ultomiris. Ravulitsumabi. EPAR - Variation (II/0032). European medicines agency EMA. Julkaistu 12.7.2023. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0032-epar-assessment-report-variation_en.pdf
9. Cree BAC, Kim HJ, Weinshenker BG, et al. Safety and efficacy of inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder: end-of-study results from the open-label period of the N-MOMentum trial. Lancet Neurol. June 1, 2024;23(6):588–602. DOI:10.1016/S1474-4422(24)00077-2
10. Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥4 years in the N-MOMentum trial. Multiple Sclerosis Journal. October 1, 2021;28(6):925–32. DOI:10.1177/13524585211047223
11. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. The Lancet. October 12, 2019;394(10206):1352–63. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31817-3

12. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol*. June 1, 2023;93(6):1053–68. DOI:<https://doi.org/10.1002/ana.26626>
13. Clardy SL, Pittock SJ, Aktas O, et al. Network Meta-analysis of Ravulizumab and Alternative Interventions for the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurol Ther*. 2024;13(3):535–49. DOI:10.1007/s40120-024-00597-7
14. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos (Institute of Health and Welfare). 2021; <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>
15. Duodecim. Terveysportti. Lääkkeet ja hinnat -tietokanta (haettu 9.10.2024).
16. Härkönen U, Kiviniemi V. Ekulitsumabi, arviointikooste (julkaistu 1/2021). Dnro: FIMEA/2020/007619a. 2021. <https://www.julkari.fi/handle/10024/147198>