

# Ravulitsumabi yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa

---

Tässä arviointilausunnossa tarkastellaan ravulitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yleistyneen myasthenia graviksen (gMG) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat positiivisia asetyylikoliinireseptorin (AChR) vasta-aineille. 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 Myasthenia gravis

Myasthenia gravis on autoimmuunisairaus, jossa hermoimpulssien kulku hermo-lihasliitoksessa on häiriintynyt (1). 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, ja yleistyneessä taudissa oireita esiintyy myös muualla lihaksissa, kuten niskan, hartia- ja lantioseudun lihaksissa (2). Noin 80–85 % potilaista sairastaa yleistynyttä myasthenia gravista ja heistä noin 85 %:lla havaitaan AChR-vasta-aineita (1,3).

Vuonna 2023 Suomessa myasthenia graviksen hoitoon käytettyjen lääkkeiden korvausoikeus oli myönnetty 1 698 aikuispotilaalle, joista 1 361 potilasta oli saanut korvausta näistä lääkkeitä (4). 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 (5). Vakioitu kuolleisuussuhde (standardized mortality ratio, SMR) oli 1,23 (95 %:n LV 1,15–1,33) verrattuna muuhun väestöön.

Myasthenia graviksen hoitoon ei ole kansallista hoitosuositusta, mutta hoito vastaa pääosin vuonna 2020 päivitettyä kansainvälistä hoitosuositusta (2,6,7). Vuonna 2024 julkaistiin Pohjoismaisten asiantuntijoiden laatima hoitosuositus AChR-vasta-aine positiivisen yleistyneen myasthenia graviksen hoidosta (8).

Myasthenia gravikseen ei ole parantavaa hoitoa, mutta osalla potilaista oireet vähenevät merkittävästi lääkehoidolla tai saavutetaan pitkäaikainen remissio. Yleistyneen myasthenia graviksen oireenmukaiseen hoitoon kuuluu koliiniesteraasin estäjä pyridostigmiini ja lisälääkkeenä Suomessa voidaan käyttää pitkävaikutteista distigmiiniä (2,8). 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 (6–8). 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 yleistynyttä myasthenia gravista sairastavista 70 %:lla kateenkorvan liikakasvua (2). Kateenkorvan poistoa suositellaan sairauden ja potilaan tilan salliessa, sillä leikkauksella voidaan saavuttaa remissio ja leikatut potilaat tarvitsevat harvemmin immunosuppressiivista lääkitystä (8).

Pohjoismainen hoitosuositus huomioi myös ekulitsumabin, ravulitsumabin, tsilukoplaanin ja efgartigimodi alfan käytön hankalahoidoissa myasthenia gravis -tapauksissa, jotka eivät reagoi tavanomaisille hoidoille, sekä toisena tai kolmantena hoitolinjana vakavaan sairauden pahenemisvaiheeseen ja myasteeniseen kriisiin (8). Uusien lääkehoitojen korkea hinta ja saatavuus huomioidaan käytön esteinä. Ekulitsumabia ei ole tässä käyttöaiheessa arvioitu Suomessa kansallisesti, mutta hoito on markkinoilla (9). Tsilukoplaani ei ole markkinoilla Suomessa tämän arviointilausunnon kirjoittamisen aikaan (9). Efgartigimodi alfa ei kuulu kansalliseen terveydenhuollon palveluvalikoimaan myasthenia graviksen hoidossa (10). Lisäksi Euroopan lääkevirasto EMA on myöntänyt myyntiluvan rotsanoliksitsumabille tässä käyttöaiheessa vuonna 2024 (11).

## 2 Ravulitsumabi

Ravulitsumabi annetaan yleistyneen myasthenia graviksen tavanomaisen hoidon lisähoitona potilaille, joilla sairauden oireet eivät ole hallinnassa. Ravulitsumabilla on myös muita käyttöaiheita, kuten paroksysmaalinen nokturnaalinen hemoglobiuria (PNH), epätyypillinen hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) sekä neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD).

Ravulitsumabi on kehitetty aiemmin myyntiluvan saaneen ekulitsumabin pohjalta (3,12). Ravulitsumabi on monoklonaalinen IgG<sub>2/4K</sub>-vasta-aine, joka estää komplementtijärjestelmän aktivoitumisen ja siten hermolihasliitoksen solujen vahingoittumisen lievittäen sairauden oireita.

Ravulitsumabi annetaan 25–55 minuutin pituisena infuusiona laskimoon potilaan painoluokan mukaisella annoksella (**taulukko 1**) (12). Hoidossa annetaan latausannos (2 400–3 000 mg), jonka jälkeen jatketaan ylläpitoannoksella (3 000–3 600 mg). Ensimmäinen ylläpitoannos annetaan kahden viikon kuluttua latausannoksesta ja siitä eteenpäin joka kahdeksas viikko. Mikäli potilas saa ekulitsumabia ja hyötyy siitä, voi potilas siirtyä käyttämään ravulitsumabia.

**Taulukko 1.** Ravulitsumabi-hoidon annos potilaan painoluokan mukaan ja annosväli (12).

| Paino (kg)  | Latausannos (mg) | Ylläpitoannos (mg) | Annosväli       |
|-------------|------------------|--------------------|-----------------|
| ≥ 40, < 60  | 2 400            | 3 000              | 8 viikon välein |
| ≥ 60, < 100 | 2 700            | 3 300              | 8 viikon välein |
| ≥ 100       | 3 000            | 3 600              | 8 viikon välein |

Potilaat tulee rokottaa meningokokkitauteja (*Neisseria meningitidis*) vastaan vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloitusta. Mikäli hoitoa aloitettaessa rokottamisesta on kulunut alle kaksi viikkoa, potilaille aloitetaan estohoito antibiooteilla.

### 3 CHAMPION MG -tutkimus

Ravulitsumabin kliinisen tehon ja turvallisuuden tutkimusnäyttö tässä käyttöaiheessa perustuu CHAMPION MG -tutkimukseen (ALXN1210-MG-306; NCT03920293; EudraCT 2018-003243-39), joka oli faasin 3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus (3,13,14). Tutkimus toteutettiin 85 tutkimuskeskuksessa 13 eri maassa Euroopassa, Pohjois-Amerikassa, Lähi-Idässä ja Aasiassa.

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 (3). Jatkohoitojaksoon siirtyi ravulitsumabi-ryhmästä 78 potilasta ja lumelääke-ryhmästä 83 potilasta. Tutkimuksen satunnaiskontrolloitu hoitojakso kesti 26 viikkoa ja avoin jatkohoitojakso korkeintaan neljä vuotta (3,13).

Tutkimukseen otettiin mukaan vähintään 18-vuotiaita aikuisia potilaita, jotka painoivat vähintään 40 kg ja heillä oli AChR-vasta-aine positiivinen yleistynyt myasthenia gravis (3). Potilaiden sairauden tuli olla lihasheikkouden vaikeusasteeltaan luokan II–IV (lievä–vakava) sairaus MGFA-luokituksella (Myasthenia Gravis Foundation of America<sup>1</sup>). Sairauden oireiden aiheuttamaa haittaa potilaan arkisiin toimintoihin mittaavan MG-ADL-mittarin (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living<sup>2</sup>) 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.

Hoitotasapainossa olevat myasthenia graviksen tavanomaiset lääkehoidot (immunosuppressiiviset hoidot (mukaan lukien glukokortikoidit) ja koliiniesteraasin estäjät) olivat sallittuja, kunhan ne olivat aloitettu ennen tutkimuksen alkamista ja annos oli pysynyt stabiilina (3):

- Koliiniesteraasin estäjä: stabiili annos vähintään kaksi viikkoa seulontavaiheessa
- Suun kautta otettava glukokortikoidi: stabiili annos vähintään neljä viikkoa
- Atsatiopriini: aloitettu vähintään kuusi kuukautta ennen tutkimusta, stabiili annos vähintään kaksi kuukautta
- Mykofenolaatti, metotreksaatti, siklosporiini, syklofosfamidi: aloitettu vähintään 3 kuukautta ennen tutkimusta, stabiili annos vähintään yksi kuukausi

Annosmuutokset oli pääsääntöisesti kielletty satunnaiskontrolloidun vaiheen aikana, mutta sallittiin jatkohoitojakson aikana tutkijan arvioon pohjautuen (3). Esteenä tutkimukseen

---

<sup>1</sup> Luokka I: Vain silmän lihaksiin vaikuttava lihasheikkous; luokka II: lievä lihasheikkous; luokka III: kohtalainen lihasheikkous; luokka IV: vakava lihasheikkous; luokka V: hengitysilhaksiin vaikuttava vakava lihasheikkous.

<sup>2</sup> MG-ADL on potilaan itsensä raportoima sairauden oireiden mittari, joka sisältää kahdeksan osaluuetta, joista jokainen pisteytetään asteikolla 0 (normaali) – 3 (vakava). Kokonaispisteissä (0–24 pistettä) suurempi lukema kuvastaa kasvaneita sairauden oireita ja pienimpänä kliinisesti merkittävänä erona pidetään kahta pistettä. (14)

osallistumiselle oli aiempi kateenkorvan poistoleikkaus 12 kuukauden sisällä ennen seulontaa, aktiivinen tai hoitamaton tymooma, kateenkorvaan liittyvät sairaustilat (ellei hoidettu asianmukaisesti, eikä vähintään viiden vuoden aikana ennen seulontaa uusiutunut), aiempi hoito komplementtijärjestelmän estäjillä ja seulonnan sekä satunnaistamisen aikaan tapahtuva sairauden pahenemisvaihe.

Tutkimuksessa sallittiin hoito korkea-annoksisella glukokortikoidi-hoidolla, plasmanvaihdoilla/plasmafereesillä tai laskimonsisäisellä immunoglobuliinilla (IVIg) potilaan kliinisen tilan heikentyessä (3). Kliinisen tilan heikentymisenä protokollan mukaisesti tulkittiin myasteeninen kriisi, sairauden oireita mittaavan MG-ADL-mittarin jonkin osa-alueen pisteiden nousu kolmeen pisteeseen (muu kuin silmäluomen roikkuminen tai kaksoiskuvat) tai kahden pisteen nousu lähtötilanteesta. Näitä hoitoja voitiin myös antaa potilaille, joiden terveys on tutkijan tai hoitavan lääkärin mielestä vaarassa, mikäli hoitoa ei anneta.

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<sup>3</sup>), 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 sairaalahoitojaksojen, myasteenisten kriisien ja kliinisen tilan heikentymisen ilmaantuvuus. Lisäksi tutkimuksessa tutkittiin farmakokinetiikkaa ja -dynamiikkaa, immunogeenisyyttä ja turvallisuutta (3). Avoimessa jatkohoitojaksossa tarkasteltiin lisäksi kliinisen tilan heikkenemisen ja sairaalahoidon tarpeen ilmaantuvuutta sekä muutoksia glukokortikoidien käytössä (13).

CHAMPION MG -tutkimuksen ensisijaisen analyysin tiedonkeruun katkaisu oli 11.5.2021 (3,14) ja avoimen jatkohoitojakson välianalyysin tiedonkeruun katkaisu oli 9.11.2021, mikä vastaa 60 viikkoa tutkimuksen aloituksesta (3,13). Seuranta-ajan mediaani oli 442 päivää (vaihteluväli 243–466 päivää) potilailla, jotka jatkoivat ravulitsumabi-hoitoaan, ja 442 päivää (vaihteluväli 269–461 päivää) potilailla, jotka saivat ravulitsumabia lumelääkkeen jälkeen. Tutkimuksen tuloksia on käsitelty lyhyesti vuonna 2024 konferenssiabstraktissa (15). Tuolloin keskimääräinen ravulitsumabi-hoidon kesto oli noin kaksi vuotta.

### 3.1.1 Potilaiden ominaispiirteet

CHAMPION MG -tutkimuksen potilaista (n = 175) naisia oli 51 % ja potilaiden mediaani-ikä oli 58,0 vuotta (vaihteluväli 19–82 vuotta) ensimmäisen hoitokäynnin aikana (3,14). Suurin osa potilaista (54 %) oli painoluokassa 60–100 kg. Lähtötilanteen MG-ADL-pisteet (mediaani 9 pistettä, vaihteluväli 6–24 pistettä) ilmaisivat lievää-keskitasoista arkitoimintojen

---

<sup>3</sup> QMG-mittari on 13 osa-aluetta sisältävä lääkärin toteuttama arvio potilaan sairauden tilasta. Jokainen osa-alue pisteytetään asteikolla 0 (ei lainkaan) – 3 (vakava) ja mittarin kokonaispisteissä (0–39 pistettä) suurempi lukema kuvastaa vakavampaa sairauden tilaa. (14)

heikentymistä ja QMG-pisteet (mediaani 15 pistettä, vaihteluväli 2–39 pistettä) lievää-keskitasoista sairauden vakavuutta. Potilaiden taudin kliiniset luokitukset MGFA-kriteeristöllä olivat: IIa (26 %), IIb (18 %), IIIa (32 %), IIIb (17 %), IVa (3 %) ja IVb (3 %).

Tutkimuksen lähtötilanteessa kokonaisuudessaan mitä tahansa immunosuppressiivista lääkitystä käytti 90 % potilaista (n = 157) (14). Yhtä immunosuppressiivista lääkitystä käytti 42 % potilaista (n = 74) ja kahta immunosuppressiivista lääkitystä 47 % potilaista (n = 83). Glukokortikoidi oli käytössä 69 %:lla potilaista (n = 121). Satunnaiskontrolloidun vaiheen aikana pyridostigmiiniä käytti 66 % potilaista, mutta muiden koliiniesteraasi-estäjien käytöstä ei ollut tietoa saatavilla. Tietoa potilaiden käyttämien lääkkeiden annoksista ei ollut saatavilla.

Ominaispiirteet olivat tasapainossa tutkimusryhmien välillä. Avoimeen jatkohoitojaksoon jatkaneiden potilaiden (n = 161) ominaispiirteet olivat samankaltaiset satunnaiskontrolloidussa hoitojaksossa aloittaneiden kanssa (13).

### 3.2 Kliininen vaikuttavuus

Tässä raportoidaan CHAMPION MG-tutkimuksen tuloksia satunnaiskontrolloidun hoitojakson ensisijaisen analyysin ajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 11.5.2021) (3,14) sekä avoimen jatkohoitojakson välianalyysin ajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021) (3,13) (taulukot 2–3).

**Taulukko 2.** Yhteenveto keskeisistä CHAMPION MG-tutkimuksen tuloksista viikolla 26 satunnaiskontrolloidun hoitojakson päättyessä (tiedonkeruun katkaisu 11.5.2021) (3,14).

|                                                                                         | Ravulitsumabi<br>(n = 86) | Lumelääke<br>(n = 89) | Erotus<br>(95 %:n LV)       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------|-----------------------------|
| <b>Muutos mittarien pisteissä verrattuna lähtötilanteeseen, LSM (SEM)<sup>a b</sup></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)            |
| <b>Muut lopputulosmuuttujat, % potilaista<sup>b</sup></b>                               |                           |                       |                             |
| QMG vähintään viiden pisteen paraneminen                                                | 30,0                      | 11,3                  | 2,7 (1,3, 5,3) <sup>c</sup> |
| MG-ADL vähintään kolmen pisteen paraneminen                                             | 56,7                      | 34,1                  | 1,6 (1,2, 2,3) <sup>c</sup> |

**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).

<sup>a</sup> Mittareissa pienempi luku ja negatiivinen pistearvon muutos kuvastaa parempaa tilannetta tai vähäisempiä oireita. <sup>b</sup> 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. <sup>c</sup> Muokattu riskisuhde (Adjusted Relative Risk).

**Taulukko 3.** Yhteenveto keskeisistä CHAMPION MG -tutkimuksen tuloksista viikolla 60 jatkohoitajakson aikana (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021) (3,13).

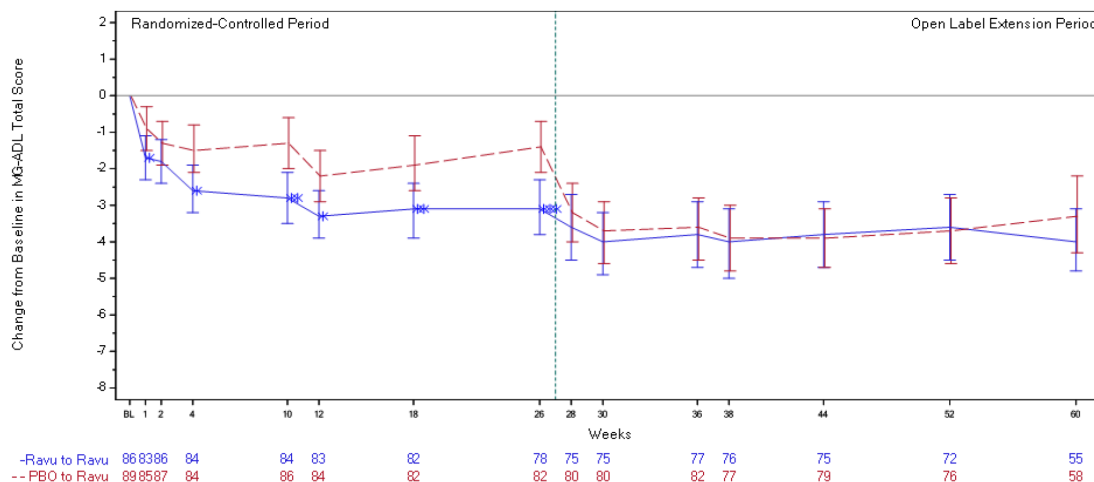
|                                                                                                  | Ravulitsumabi → Ravulitsumabi<br>(n = 78) |                                        | Lumelääke → Ravulitsumabi<br>(n = 83) |                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| Muutos mittarien<br>pisteissä verrattuna<br>lähtötilanteeseen,<br>LSM (95 %:n LV) <sup>a b</sup> | RCP<br>lähtötilanteesta<br>(viikko 1)     | OLE<br>lähtötilanteesta<br>(viikko 26) | RCP<br>lähtötilanteesta<br>(viikko 1) | OLE<br>lähtötilanteesta<br>(viikko 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)                     |
| <b>Muut<br/>lopputulospoimuuttujat,<br/>n (%) potilaista <sup>b</sup></b>                        |                                           |                                        |                                       |                                        |
| QMG vähintään viiden<br>pisteen paraneminen                                                      | 25 (49,0)                                 | -                                      | -                                     | 16 (32,7)                              |
| MG-ADL vähintään<br>kolmen pisteen<br>paraneminen                                                | 42 (76,4)                                 | -                                      | -                                     | 25 (43,1)                              |

**LSM:** Pienimmän neliösumman keskiarvo (Least-Squares Mean); **LV:** Luottamusväli; **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); **OLE:** Avoin jatkohoitajakso; **QMG:** Quantitative Myasthenia Gravis (pisteytys 0–39); **RCP:** Satunnaiskontrolloitu hoitajakso.

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

### 3.2.1 Ensisijainen lopputulosmuuttuja

Vaikutus ravulitsumabia saaneiden potilaiden MG-ADL pisteissä alkoi 1. viikolla ja kohenemista tapahtui 4. viikkoon asti (**kuvio 1**). 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. 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 (15).



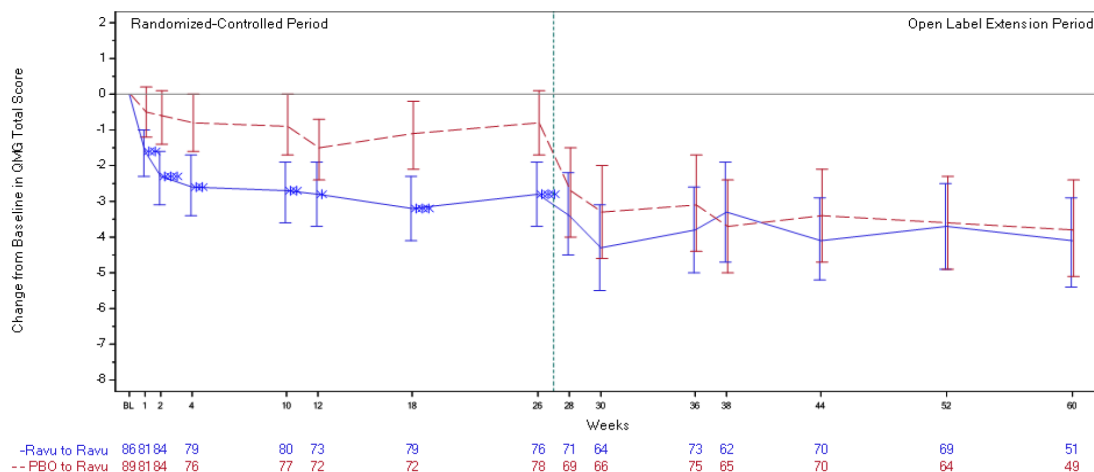
**PBO:** lumelääke; **Ravu:** ravulitsumabi.

**Kuvio 1.** Muutos MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) pisteissä tutkimuksen aikana (arvot ilmoitettu pienimmän neliösumman keskiarvoina ja 95 %:n luottamusväleinä (3, kuvio 10)). Negatiivinen piste- arvon muutos ilmaisee mittarin arvon paranemista (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021)

CHAMPION MG -tutkimuksessa alaryhmäanalyysyjä toteutettiin maantieteellisen sijainnin, sukupuolen, etnisyyden, iän, immunosuppressanttien käytön, diagnoosin ja hoidon aloittamisen välisen ajan, sairauden vaikeusasteen ja potilaan painon suhteen. Analyysseissä ei havaittu ryhmiä, jotka olisivat hyötynneet ravulitsumabista muita enemmän tai vähemmän.

### 3.2.2 Muut lopputulosmuuttujat

Lääkärin arvioimien QMG pisteiden suhteen molempien hoitoryhmien piste- arvot käyttäytyivät samankaltaisesti potilaan arvioimien MG-ADL pisteiden kanssa (**kuvio 1 ja kuvio 2**).



**PBO:** lumelääke; **Ravu:** ravulitsumabi.

**Kuvio 2.** Muutos QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) pisteissä tutkimuksen aikana (arvot ilmoitettu pienimmän neliösumman keskiarvoina ja 95 %:n luottamusväleinä (3, kuvio 11)). Negatiivinen piste- arvon muutos ilmaisee mittarin arvon paranemista (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021).

Viikolla 26 QMG-mittarin pisteet kohenivat vähintään viidellä pisteellä 30 %:lla ravulitsumabia saaneista ja 11 %:lla lumelääkettä saaneista verrattuna lähtötilanteeseen (**liite 1**) (3).



Vähintään kolmen pisteen koheneminen MG-ADL pisteiden suhteen raportoitiin 57 %:lla ravulitsumabia saaneista ja 34 %:lla lumelääkettä saaneista. Viikolla 60 ravulitsumabia molemmissa hoitojaksoissa saaneilla potilailla koheneminen QMG-pisteissä raportoitiin 49 %:lla potilaista ja MG-ADL-pisteissä 76 %:lla potilaista verrattuna lähtötilanteeseen (3). Lumelääkkeestä ravulitsumabiin siirtyneillä potilailla vastaavat lukemat olivat avoimen jatkohoitojakson alusta viikon 60 loppuun mennessä 33 % (QMG) ja 43 % (MG-ADL).

Satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana ravulitsumabia saaneista potilaista 3 % joutui sairaalahoitoon myasthenia graviksen vuoksi (3). Lumelääkettä saaneista vastaava luku oli 8 %, mutta yli puolella heistä sairaalakäynti liittyi hoitolääkkeen antamiseen. Kliininen tila heikentyi akuutisti satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana 9 %:lla ravulitsumabia saaneista potilaista ja 17 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Jatkohoitojakson aikana vastaavat lukemat olivat 10 % ja 5 % (13).

### Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin sairaudelle spesifeillä elämänlaatumittareilla (3). 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 (13). Vaikutus alkoi pian lääkkeen annon jälkeen ja oli havaittavissa kahdeksan viikon välein toistuvien annosten jälkeen viikolla 60.

### 3.2.3 Hoidon kesto

Ravulitsumabia molemmissa tutkimuksen hoitojaksoissa saaneiden potilaiden hoidon keston mediaani oli 421 päivää (vaihteluväli 14–442 päivää) ja lumelääkkeen jälkeen ravulitsumabiin siirtyneiden 239 päivää (vaihteluväli 63–258 päivää) (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021) (13). Ravulitsumabia koko tutkimuksen ajan saaneet potilaat saivat keskimäärin 9,2 hoitoannosta ravulitsumabia ja lumelääkkeestä ravulitsumabi-hoitoon siirtyneet keskimäärin 5,7 hoitoannosta ravulitsumabia. Lumelääkkeestä ravulitsumabi-hoitoon siirtyneistä potilaista 79 jatkoi tiedonkeruun katkaisun ajankohtana avoimessa jatkohoitojaksossa ja ravulitsumabia koko tutkimuksen ajan saaneista jatkoi 71 potilasta.

## 3.3 Turvallisuus

CHAMPION MG -tutkimuksen (3,13) 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 **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 %). Koko tutkimuksen aikana viidellä potilaalla esiintyi yhteensä kuusi vakavaa haittatapahtumaa (nielemisvaikeus, jännetulehdus, paheneva myasthenia gravis, ruusu, keuhkokuume ja mitraaliläpän ahtauma), jotka liittyivät tutkittavaan hoitoon. (3,13)

**Taulukko 4.** Yhteenveto CHAMPION MG -tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista satunnaiskontrolloidun ja jatkohoitojakson aikana (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021) (3,13).

|                                                      | Satunnaiskontrolloitu hoitojakso (26 viikkoa) |                                           | Satunnaiskontrolloitu + avoin jatkohoitojakso               |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|                                                      | Ravulitsumabi<br>(n = 86)<br>n (% potilaista) | Lumelääke<br>(n = 89)<br>n (% potilaista) | Ravulitsumabi<br>(n = 169)<br>n (% potilaista) <sup>a</sup> |
| <b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>      |                                               |                                           |                                                             |
| Vähintään yksi haittatapahtuma                       | 78 (90,7)                                     | 77 (86,5)                                 | 150 (88,8)                                                  |
| Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4) | 23 (26,8)                                     | 15 (16,8)                                 | 48 (28,4)                                                   |
| Vakava haittatapahtuma (SAE)                         | 20 (23,3)                                     | 14 (15,7)                                 | 41 (24,3)                                                   |
| Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma        | 2 (2,3)                                       | 3 (3,4)                                   | -                                                           |
| Kuolemaan johtanut haittatapahtuma                   | 2 (2,3)                                       | 0                                         | 4 (2,4)                                                     |
| <b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>            |                                               |                                           |                                                             |
| Vähintään yksi haittatapahtuma                       | 29 (33,7)                                     | 30 (33,7)                                 | 58 (34,3)                                                   |
| Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4) | -                                             | -                                         | -                                                           |
| Vakava haittatapahtuma (SAE)                         | 2 (2,3)                                       | 4 (4,5)                                   | 5 (3,0)                                                     |
| Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma        | -                                             | -                                         | -                                                           |
| Kuolemaan johtanut haittatapahtuma                   | 0                                             | 0                                         | 0                                                           |

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

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

<sup>a</sup> Kaikki potilaat, jotka jatkoivat avoimeen jatkohoitojaksoon ja saivat yhden tai useamman annoksen ravulitsumabia tutkimuksen aikana viikkoon 60 mennessä (tiedonkeruun katkaisu 9.11.2021).

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. 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. (3)

## 4 Kustannukset

### 4.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Tässä kustannuslaskelmassa huomioidaan vain ravulitsumabin lääke- ja annostelukustannukset. Ravulitsumabia annetaan potilaille **taulukon 1** mukaisella annoksella potilaan painon mukaan. Ensimmäisenä vuonna potilas saa noin kuusi ylläpitohoitosykliä aloitusannoksen lisäksi ja seuraavina vuosina laskennallisesti 6,5 ylläpitohoitosykliä.

Ravulitsumabi on saatavilla 100 mg/ml vahvuisena infuusiokonsentraattina kahdessa eri pakkauskoossa: 300 mg/3 ml ja 1 100 mg/11 ml. Laskelmassa ravulitsumabin annoksen kustannuksen laskemiseen käytetään edullisimmaksi tulevaa pakkausten yhdistelmää. Ylijäävää lääkeainetta ei hyödynnetä. Veroton tukkumyyntihinta on 3 ml pakkauksella 5 018,18 € ja 11 ml pakkauksella 18 399,99 € (9). Yhden hoitokerran lääkkeen antokustannukseksi oletetaan vuoden 2023 arvoon indeksikorjattu yliopistosairaalan neurologian avohoitokäynnin yksikkökustannus, joka on 404,76 € (16).

Ravulitsumabin annos on tässä laskettu vähintään 60 kg ja korkeintaan 100 kg painavalle potilaalle. Aloitusannoksen edullisin vaihtoehto on yhdeksän 3 ml pakkausta, joiden yhteiskustannus on noin 45 000 € ja ylläpitoannoksen kolme 11 ml pakkausta, joiden yhteiskustannus on noin 55 000 € (**taulukko 5**). Potilasta kohden hoidon aloitusannoksen ja ensimmäisen ylläpitoannoksen lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 100 000 €, ensimmäisen vuoden kokonaisuudessaan yhteensä noin 379 000 € ja toisesta vuodesta eteenpäin kustannukset ovat noin 361 000 € vuodessa.

**Taulukko 5.** Ravulitsumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset Fimean arvioimana.

| Lääkehoito                                          | Annos / sykli        | Lääkekustannus / sykli (€) | Syklien määrä / vuosi | Yhteensä / vuosi (€) <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| Ravulitsumabi (≥ 60 kg, < 100 kg), 1.vuosi          |                      |                            |                       |                                   |
| • aloitusannos                                      | 2 700 mg / 1.annos   | 45 164                     | 1                     | 45 568                            |
| • ylläpitoannos                                     | 3 300 mg / 8 viikkoa | 55 200                     | 6                     | 333 628                           |
| • yhteensä                                          |                      | 100 364                    |                       | <b>379 197</b>                    |
| Ravulitsumabi (≥ 60 kg, < 100 kg), seuraavat vuodet |                      |                            |                       |                                   |
| • ylläpitoannos                                     | 3 300 mg / 8 viikkoa | 55 200                     | 6,5                   | <b>361 431</b>                    |

<sup>a</sup> Yhden hoitokerran lääkkeen antokustannus 404,76 €.

## 4.2 Potilasmäärän arvio ja budjettivaikutus

Fimea arvioi soveltuvaa potilasmäärää Kelan lääkekorvaustilastojen, kirjallisuuden ja aiemman arviointiraportin pohjalta (2,4,17,18). Suomessa oli vuoden 2023 aikana 1 361 vähintään 18-vuotiasta potilasta, jotka olivat saaneet Kelalta lääkekorvauksia Myasthenia graviksen tavanomaisista lääkeshoidoista korvausnumerolla 108 (4). Myasthenia graviksen yleistynyttä tautimuotoa sairastaa noin 85 % potilaista, eli noin 1 157 potilasta, ja heistä 80 %:lla havaitaan AChR-vasta-aineita, eli näitä potilaita olisi noin 925 (2,17). 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 (18). On kuitenkin epäselvää, kuinka monelle potilaalle hoito käytännössä kohdentuisi ja todellisuudessa hoitoon soveltuvien ja hoitoa saavien potilaiden lukumäärä voi olla edellä esitettyä noin 100 potilasta huomattavasti pienempi.

Ravulitsumabi on tarkoitettu annettavan lisähoitona tavanomaisen hoidon ohella, joten hoidon kustannus tulee tavanomaisen hoidon kustannusten lisäksi. Ensimmäisen hoitovuoden potilaskohtaiset annostelu- ja lääkekustannukset ravulitsumabilla olisivat noin 379 000 € ja seuraavien vuosien noin 361 000 € (**taulukko 5**).

## 5 Kustannusvaikuttavuus ja muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöön otosta

Ravulitsumabin kustannusvaikuttavuudesta yleistyneen myasthenia graviksen 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 6**.

Ravulitsumabi on käytössä tai suositellaan käyttöön otettavaksi käyttöaiheensa mukaisesti **taulukon 6** maista Ranskassa sekä Saksassa ja suositellaan käyttöön otettavaksi tai on käytössä käyttöaihetta rajatummalle potilasjoukolla 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 (19).

Kanadan arviointiviranomainen (CDA-AMC) teki kielteisen suosituksen ravulitsumabin käytöstä tässä käyttöaiheessa vuonna 2023 (20). CDA-AMC:lle toimitetussa kustannusvaikuttavuusmallissa mallinnus toteutettiin potilaan eliniän mittaisena ja siinä oletettiin tavanomaisen hoidon aikana MG-ADL pisteiden heikkenevän 0,5 pistettä vuodessa. Ravulitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) verrattuna tavanomaisiin hoitovaihtoehtoihin oli 1 512 275 \$/QALY (inkrementaalinen QALY = 1,62 ja inkrementaalinen kustannus = 2 444 123 \$). CDA-AMC teki oman analyysin poistamalla pisteiden heikkenemisen, jonka myötä ravulitsumabin ICER oli 3 715 084 \$/QALY (inkrementaalinen QALY = 0,69 ja inkrementaalinen kustannus 2 588 863 \$). CDA-AMC on aloittanut arviointiprosessin uudelleen vuonna 2024 ja sen viimeisimmässä luonnoksessa ravulitsumabille suositellaan ehdollista korvausta tässä käyttöaiheessa (21). Ehtoina korvattavuudelle on muun muassa hoidon rajaaminen vakavimpiin 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. Pohjautuen myyntiluvan haltijan toimittamaan kustannusvaikuttavuusmalliin CDA-AMC teki uudelleenanalyysin, jossa vertailtiin ravulitsumabia rituksimabiin. 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 \$).

**Taulukko 6.** Yhteenvedo muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

| Maa (arviointiviranomainen)                | Arvioinnin tai suosituksen tilanne 12.12.2024.                                         |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> ) | Arviointi keskeytetty 12/2023.                                                         |
| Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )          | Arviointi valmistui 9/2023 ja käyttöönottoa suositellaan rajatummalle potilasjoukolle. |
| Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )           | Arviointia ei ole tehty.                                                               |
| Italia ( <a href="#">AIFA</a> )            | Arviointi valmistui 7/2023 ja käyttöönottoa suositellaan rajatummalle potilasjoukolle. |
| Kanada ( <a href="#">CDA-AMC</a> )         | Alustava arviointiluonnos valmistui 11/2024. Ehdollinen suositus.                      |
| Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )      | Arviointi on kesken.                                                                   |
| Ranska ( <a href="#">HAS</a> )             | Arvioinnit valmistuivat 5/2022 ja 7/2023. Käyttöönottoa suositellaan.                  |
| Ruotsi ( <a href="#">TLV / NT-rådet</a> )  | Arviointia ei ole tehty.                                                               |
| Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )            | Arviointi valmistui 4/2023. Arvioinnissa ei todettu kliinistä lisähyötyä.              |
| Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )          | Arviointia ei ole tehty.                                                               |
| Tanska ( <a href="#">Medicinnrådet</a> )   | Arviointia ei ole tehty.                                                               |

## 6 Yhteenveto ja pohdinta

*Kliininen vaikuttavuus:* 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 (3,13). Samankaltainen tulos havaittiin lumelääkkeestä ravulitsumabiin siirtyneillä potilailla avoimen jatkohoitojakson aikana. Tulokset eivät kuitenkaan saavuttaneet kirjallisuudessa määriteltyjä pienimmän kliinisen merkittävyyden (MCID) raja-arvoja. Toisaalta MCID-arvot soveltuvat paremmin yksilötason pistemuutosten tulkintaan. Vaste-analysysissä 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. Alaryhmäanalyyseissä ei noussut esiin ryhmiä, jotka olisivat hyötynet enemmän tai vähemmän ravulitsumabista. Tämän myötä siihen, että kuka hyöttyy hoidosta, liittyy epävarmuutta eli ei ole selvästi tiedossa kuka hoidosta voisi saada kliinisesti merkittävän vasteen ja kuka ei.

CHAMPION MG -tutkimuksen potilaiden myasthenia graviksen hoitoon käyttämien lääkkeiden annostietoja ei ole julkaistu, joten annosten asianmukaisuutta sairauden hoidossa ei voida arvioida. Tutkimuksen alkaessa 10 % potilaista ei käyttänyt immunosuppressiivista hoitoa ja noin kolmasosalla ei ollut tutkimuksen alussa glukokortikoidia käytössä. Ravulitsumabia annetaan lisähoitona muun hoidon lisänä, joten jää osin epäselväksi, olisiko näillä potilailla voitu saavuttaa samankaltainen hoitotulos tavanomaisia hoitoja hyödyntämällä.

*Turvallisuus:* Ravulitsumabia satunnaiskontrolloidun hoitojakson aikana saaneilla potilailla ilmeni enemmän haitta-asteen 3–4 haittatapahtumia (27 % vs. 17 %) ja vakavia haittatapahtumia kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (23 % vs. 16 %) (3). Tutkimuksen seuranta-aikana ei havaittu yhtään meningokokki-infektiota, mutta yksi alkuperältään tuntematon meningiittitapaus raportoitiin ravulitsumabia saaneella potilaalla.

*Kustannukset ja muiden maiden HTA-arvioinnit:* Pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaan korkeat lääkekustannukset rajoittavat uusien hoitojen käyttöönottoa, ja tämän myötä hoitosuosituksessa suositellaan kohdentamaan tai rajoittamaan käyttö vaikeahoitoisiin myasthenia gravis tapauksiin (8). CHAMPION MG -tutkimuksen aloitusvaiheessa oli kuitenkin vain vähän vakavaa myasthenia gravista sairastavia potilaita (MGFA-luokka IV [n = 11]) (3). Keskimäärin tutkimuksen potilaiden oireisto ja sairauden vakavuus olivat lievää-keskitasoista tutkimuksen alkaessa. Tästä johtuen ravulitsumabin tehoon hankalahoitaisen tai vakavan sairauden hoidossa liittyy epävarmuutta.

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. Kanadan arviointiviranomaisen raportissa ravulitsumabin käyttöä suositellaan ehdollisesti, merkittävän rajauksin, mutta hoidon ICER-arvo on edelleen huomattavan suuri tavanomaisiin hoitoihin ja rituksimabiin verrattuna (21). Useassa Euroopan maassa hoito on kuitenkin otettu käyttöön tai suositellaan käyttöönotettavaksi käyttöaiheensa mukaisesti, tai rajoittaen hoito hankalampiin tapauksiin.

## Lähteet

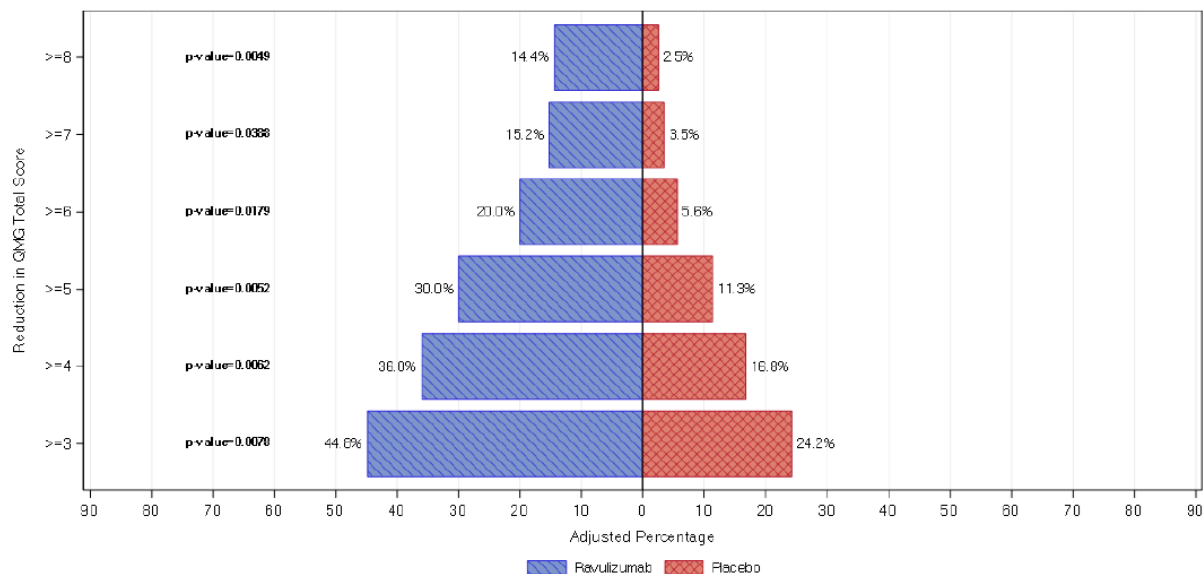
1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. New England Journal of Medicine. October 8, 2016;375(26):2570–81. DOI:10.1056/NEJMra1602678
2. Atula S, Pfau K, Salmi T, et al. Myasthenia graviksen diagnostiikka ja hoito. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim. 2017;133(11):1053–62.
3. Ultomiris. Ravulitsumabi. EPAR - Variation (II/0026). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 23.11.2022. 2022.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. Suomen Kansaneläkelaitos KELA. Tilastotietokanta Kelasto (haettu 9.10.2024).  
<https://tietotarjotin.fi/tilastodata/2051231/tilastotietokanta-kelasto>
5. Vissing J, Atula S, Savolainen M, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: a population-based observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. October 1, 2024;95(10):919. DOI:10.1136/jnnp-2023-333097
6. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. Neurology. January 19, 2021;96(3):114–22. DOI:10.1212/WNL.0000000000011124
7. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. July 26, 2016;87(4):419–25. DOI:10.1212/WNL.0000000000002790
8. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, et al. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. Eur J Neurol. May 1, 2024;31(5):e16229. DOI:<https://doi.org/10.1111/ene.16229>
9. Duodecim. Terveysportti. Lääkkeet ja hinnat -tietokanta (haettu 9.10.2024).
10. Terveystieteiden tutkimuskeskus. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvosto Palko. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositus: Efgartigimodi alfa myasthenia graviksen hoidossa. 2023. <https://palveluvalikoima.fi/efgartigimodi-alfa-myasthenia-graviksen-hoidossa>
11. Rystiggo (rotsanoliksitsumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005824. European Medicines Agency EMA. 2024. [https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/rystiggo-epar-product-information_fi.pdf)
12. Ultomiris (ravulitsumabi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/004954. European Medicines Agency EMA. 2024. [https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/fi/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_fi.pdf)
13. Meisel A, Annane D, Vu T, et al. 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. 2023;270(8):3862–75. DOI:10.1007/s00415-023-11699-x

14. Tuan V, Andreas M, Renato M, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evidence. April 26, 2022;1(5):EVIDoa2100066. DOI:10.1056/EVIDoa2100066
15. Vu T, Mantegazza R, Annane D, et al. 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. April 14, 2024;102(17\_supplement\_1):2591. DOI:10.1212/WNL.0000000000204620
16. 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>
17. Atula S. Myasthenia Gravis. In: Lääkärin käsikirja. Kustannus Oy Duodecim; 2023. <https://www.terveysportti.fi/>
18. 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>
19. 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>
20. Ravulizumab (Ultomiris): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of adult patients with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis [Internet]. Report No.: SR0765CL. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK598236/>
21. Ravulizumab (Ultomiris): CDA-AMC Reimbursement Recommendation (Draft). 2024. [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0855\\_Ultomiris\\_DRAFT\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0855_Ultomiris_DRAFT_Recommendation.pdf)

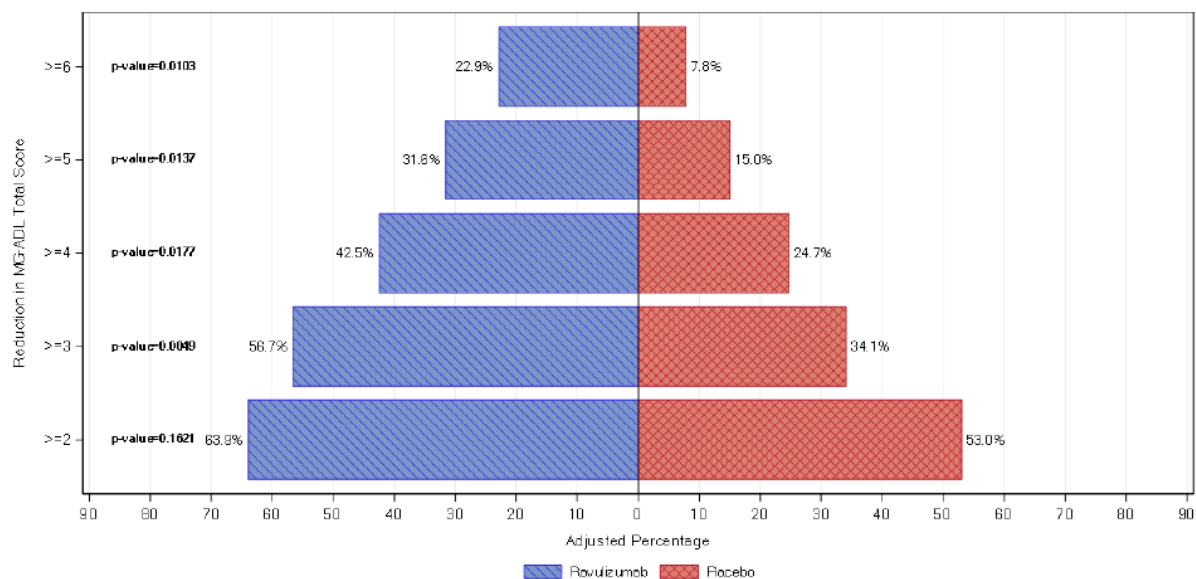


## Liitteet

**Liite 1.** CHAMPION MG -tutkimuksen hoitovasteiden analyysi MG-ADL- (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) ja QMG-mittareiden (Quantitative Myasthenia Gravis) suhteen (3).



**Liitekuvio 1a.** Potilaiden jakauma hoitovasteen mukaan QMG-mittarin suhteen (3, kuvio 12).



**Liitekuvio 1b.** Potilaiden jakauma hoitovasteen mukaan MG-ADL-mittarin suhteen (3, kuvio 15).