

Myyntiluvanhaltijan vastine :**Palveluvalikoimaneuvoston suositukseen inebilitsumabi neuromyelitis optica - kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa**

Palkon suosituksen kohteena on inebilitsumabi neuromyelitis optica -kirjon häiriön (NMOSD) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat akvaporini-4:n vasta-aine positiivisia. Suositus perustuu pääosin Fimean 15.1.2025 julkaisemaan inebilitsumabin käyttöaiheen laajennusta koskevaan arviointilausuntoon (Dnro FIMEA/2024/007278).

Palkon suositusluonnos: Palkon näkemyksen mukaan inebilitsumabin hoidollinen arvo verrattuna nykyhoitoon jää osoittamatta.

Myyntiluvanhaltijan vastine:

Inebilitsumabin näyttö:

Inebilitsumabin vaiheen 2/3 kliininen tutkimus (N-Momentum) on suurin NMOSD-potilailla toteutettu kliininen lääketutkimus (Cree et al. 2019).

Inebilitsumabilla vuotuiset relapsien määrät jatkoivat laskuaan pitkäaikaisseurannassa. Neljän vuoden kohdalla AQP4-positiivisilla tutkittavilla ARR oli 0,022 (Cree et al. 2024).

Inebilitsumabin pitkäaikaisdatan perusteella (AQP4-posit. tutkittavat) suurin osa pahenemisvaiheista (67 %) tapahtui inebilitsumabin ensimmäisen hoitovuoden aikana. Vuoden ajan inebilitsumabia saaneista lähes kaikki (92 %) olivat remissiossa seuraavina vuosina (Rensel et al. 2022).

NMOSD:n hoiton tavoitteena on estää sairauden pahenemisvaiheet. Toisin kuin MS-taudissa, NMOSD:ssa hermovauriosta ei palaudu vaan se jää pysyväksi (Kümpfel et al. 2024).

EDSS-pisteiden perusteella mitattu tutkittavien toimintakyky pysyi vakaana koko inebilitsumabihoidon ajan (>4 vuotta) (Cree et al. 2024).

Inebilitsumabin turvallisuusprofiili ei yli 4 vuotta kestäneen seurannan aikana herättänyt uusia tai odottamattomia huolenaiheita. Inebilitsumabi oli yleisesti hyvin siedetty.

Todetut infektiot vähenivät ensimmäisen hoitovuoden jälkeen ja pysyivät tämän jälkeen suhteellisen vakaina (Cree et al. 2024).

Suositusluonnoksen Vaikuttavuus ja turvallisuus -kappaleessa on kahdessa kohtaa viitattu N-MOMentum-tutkimuksesta puhuttaessa Stone et al. 2025-lähteeseen, joka on inebilitsumabin vaiheen 3 MITIGATE-tutkimus, jossa inebilitsumabia tutkittiin IgG4-tautia sairastavilla tutkittavilla. Kyseessä on siis eri tutkimus, eri sairaus ja täysin eri potilasryhmä.

Palkon suositusluonnos: *Palkon selvityksen mukaan Suomen nykyinen hoitokäytäntö toteutetaan rituksimabilla, jonka hyöty on osoitettu vertailevissa tutkimuksissa*

Myyntiluvanhaltijan vastine:

Rituksimabin näyttö:

Rituksimabilla ei ole myyntilupaa NMOSD-käyttöaiheessa Euroopassa. Myyntilupa on myönnetty rituksimabille kyseisessä käyttöaiheessa vain Japanissa ja se perustuu RIN-1-tutkimukseen (Tahara et al. 2020), johon liittyy useita rajoituksia:

- Tutkimuksen otoskoko oli pieni (n=38) ja siinä oli mukana myös tutkittavia, joilla oli lievä sairauden aktiivisuus (Tahara et al. 2020).
- Kaikki potilaat olivat aikuisia ja japanilaista syntyperää, mikä rajoittaa tutkimustulosten yleistettävyyttä (Tahara et al. 2020).
- AQP4-vasta-aineen tiitterit olivat negatiivisia ELISAssa (enzyme-linked immunosorbent assay) 11:sta (29 %) 38 potilaasta tutkimuksen alkaessa (Tahara et al. 2020), lisäksi ELISAA ei pidetä nykyään riittävän herkkänä testimenetelmänä AQP4-IgG-positiivisten potilaiden tunnistamisessa, vaan sen on korvannut ELISAA tarkempi, solupohjainen (CBA, cell-based assay) mittausmenetelmä (Prain et al. 2019).

Damaton meta-analyysissä arvioitiin rituksimabin pienentävän vuosittaista relapsien (ARR) määrää NMOSD:ssa keskimäärin 0,79 (95 %:n LV -1,08- -0,49) (Damato et al. 2016). NMOSD:n hoidon tavoitteena on estää sairauden pahenemisvaiheet. Toisin kuin MS-taudissa, NMOSD:ssa hermovauriosta ei palaudu vaan se jää pysyväksi (Kümpfel et al. 2024). NMOSD:n uudempien, myyntiluvallisten hoitojen kliinisissä tutkimuksissa ARR-luvuissa on päästy hyvin lähelle nollaa. Luonnoksessa mainitun meta-analyysin (Damato et al. 2016) perusteella rituksimabin ARR jää kauas tästä.

Palkon suositusluonnos: *Rituksimabin teho osoitettu atsatiopriinia ja mykofenolaattia paremmaksi (Mealy ym. 2014).*

Myyntiluvanhaltijan vastine: Suositusluonnoksen mukaan rituksimabin teho on osoitettu atsatiopriinia ja mykofenolaattia tehokkaammaksi ja tekstissä oli viitattu lähteeseen Mealy et al. 2014. Kyseinen viite puuttuu suositusluonnoksen lähdeluettelosta, mutta on lisätty tähän vastineeseen. Kyseisen viitatuksen retrospektiivisen tutkimuksen mukaan rituksimabin teho (ARR 0,33) ei osoittautunut mykofenolaattia paremmaksi (ARR 0,33), vaan oli samalla tasolla mykofenolaatin kanssa.

Palkon suositusluonnos: *Tutkimuksessa kontrolliryhmä ei saanut immunosuppressiivista lääkitystä tutkimuksen aikana lainkaan, joka ei vastaa suomalaista hoitokäytäntöä.*

Myyntiluvanhaltijan vastine: Rituksimabin japanilaisessa RIN 1-tutkimuksessa (Tahara et al. 2020) sekä rituksimabiryhmällä, että verrokkiryhmällä oli käytössään immunosuppressiivinen lääkitys itse tutkimuslääkkeen lisäksi. Inebilitsumabi on tarkoitettu **monoterapiaksi**, eikä siten myöskään tutkimusvaiheessa hoitoon ole lisätty muuta immunosuppressiivista lääkitystä.

Palkon suositusluonnos: *Myyntiluvan haltijan toimittamassa aineistossa ei ollut vertailutietoa suomalaisiin nykyhoitokäytännön mukaisiin lääkehoitoihin.*

Myyntiluvanhaltijan vastine: N-Momentum-tutkimus on toteutettu suhteessa lumehoittoon, koska viranomaisvaatimuksen mukaisesti hoidon teho ja turvallisuus tulee osoittaa luotettavasti.

Inebilitsumabi tutkimusten alkaessa NMOSD:n hoitoon ei ole ollut myyntiluvallisia lääkkeitä tai sellaista standardihoitoa, jonka teho ja turvallisuus olisi kiistatta osoitettu kyseisessä käyttöaiheessa ja siten olisi soveltunut tutkimuksen vertailuvalmisteen kanssa.

Tutkimuksen suunnitteluvaiheessa käytettiin off label atsatiopriinia, mykofenolaattia, rituksimabia ym. vaihtelevilla annoksilla ja yhdistelminä, mikä olisi tehnyt yhden, edustavan aktiiviverrokin valinnasta vaikean ja heikosti tulkittavan.

Inebilitsumabin teho rituksimabin jälkeen

N-Momentum-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä (Flanagan et al. 2022) selvitettiin inebilitsumabin tehoa suhteessa siihen, oliko tutkittavilla ollut aiemmin käytössään rituksimabia. Tutkimuksen mukaan inebilitsumabin teho oli verrattavissa keskenään tutkittavilla, joilla oli tai ei ollut aiempaa rituksimabialtistusta. Rituksimabia aiemmin

käyttäneiden tutkittavien ARR laski lähtötason 0,78:sta 0,08:aan inebilitsumabihoidon aikana ja oli samanlainen kuin tutkittavilla, joilla ei ollut aiempaa rituksimabi-altistusta (0,10). Lisäksi yksikään seitsemästä tutkittavasta, jotka kokivat pahenemisvaiheita aiemmin rituksimabilla hoidettaessa, ei saanut pahenemisvaihetta inebilitsumabihoidon aikana, mikä viittaa siihen, että inebilitsumabi on todennäköisesti tehokas niillä potilailla, joilla rituksimabihoito epäonnistuu.

Palkon suositusluonnos: Hoitoon on kuvattu liittyvän vakavia haittatapahtumia ja sen mahdollisista pitkäaikaishaitoista ei vielä tiedetä.

Myyntiluvanhaltijan vastine: Euroopan komissio on myöntänyt inebilitsumabille myyntiluvan NMOSD käyttöaiheeseen 2022. Hoito on käytössä tai suositellaan käyttöön useissa Euroopan maissa ja Kanadassa.

Yleisimpiä inebilitsumabi-hoidon aikana ilmenneitä haittatapahtumia olivat virtsatieinfektiot, nenänielutulehdus, nivelkipu, ylähengitystieinfektiot, päänsärky, ja selkäkipu. Satunnaistetun lumelääkekontrolloidun hoitojakson aikana ilmenneitä haittatapahtumia havaittiin lähes saman verran inebilitsumabi- ja lumelääkeryhmissä. (EPAR, Stone ym. 2025). Euroopan lääkevirasto EMA:n arviointiraportissa keskeisimmät tunnistetut hoitoon liittyvät huolenaiheet olivat infuusioon liittyvät reaktiot ja neutropenia.

Palkon suositusluonnos: Erityisistä huolenaiheista N-MOmentum tutkimuksessa havaitun kahdeksan inebilitsumabia saaneen potilaan sytopenian (4,6 %).

Myyntiluvanhaltijan vastine: Inebilitsumabin EPAR:in (Uplizna EPAR 2022) mukaan: Koska neutropeniaa ja myöhäistä neutropeniaa on raportoitu B-soluja vähentävien hoitojen yhteydessä, inebilitsumabin SmPC:n kohtaan 4.4 on lisätty kappale, jossa suositellaan veressä olevien neutrofiilien mittaamista potilailta, joilla on infektiioireita. Lymfopenia ja vähentyneet lymfosyyttimäärät ovat johdonmukaisia B-solujen vähentämisen vaikutusmekanismin kanssa. Neutropeniaa on havaittu muiden B-soluja vähentävien monoklonaalisten vasta-aineiden yhteydessä, ja se voi olla luokkavaikutus. Neutropenia oli yleensä ohimenevää, eikä yhdelläkään laboratoriomääritellyllä 2. asteen tai sitä korkeammalla neutropenialla diagnosoidulla potilaalla ollut vakavaa infektiota. 3. asteen neutropeniaa esiintyi 3 potilaalla (kaikki hoidettu inebilitsumabilla) satunnaistetun ja kontrolloidun tutkimusjakson aikana ja 1 potilaalla (inebilitsumabi/inebilitsumabi-ryhmässä) avoimen hoitojakson aikana. Neutropenia johti inebilitsumabihoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (OLP:n aikana). 4. asteen neutropeniatapauksia ei raportoitu.

Palkon näkemyksen mukaan Suomen nykyinen hoitokäytäntö toteutetaan rituksimabilla. Rituksimabin RIN-1 -tutkimuksessa (Tahara et al. 2020) neuropeniaa havaittiin 5 %:lla rituksimabia saaneista tutkittavista.

Palkon suositusluonnos: *Inebilizumabi-hoidon keston perusteluista ja hoidon lopettamiskriteereitä ei ole määritelty riittävästi.*

Myyntiluvanhaltijan vastine: Päätöksenteon tueksi on olemassa useita menetelmiä esim. B-solutasojen mittaus, biomarkerit ja kuvantaminen (Cree et al. 2024).

Palkon suositusluonnos: *Kustannusvaikuttavuutta ei ole analysoitu Suomen näkökulmasta.*

Myyntiluvanhaltijan vastine: -

Palkon suositusluonnos: *Inebilizumabi on erittäin kallis lääke.*

Myyntiluvanhaltijan vastine: -

Lopuksi -

Lähteet

Cree, B.A.C. et al. (2019). *Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial*. The Lancet, 394(10206), 1352–1363. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)

Cree, B.A.C. et al. (2024). *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, 23(6), 588–602. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00077-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00077-2)

Damato, V. et al. (2016). *Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders – a systematic review and meta-analysis*. JAMA Neurol, 73(11), 1342–1348. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.1637>

Flanagan, E.P. et al. (2022). *Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study*. Multiple Sclerosis and Related Disorders, 57, 103352. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103352>

Kümpfel, T. et al. (2024). *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, 271(1), 141–176. <https://doi.org/10.1007/S00415-023-11910-Z>

Mäklin, S. & Kokko, S. (2021). *Terveysten- ja sosiaalihoillon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017*. THL. <https://www.julkari.fi/handle/10024/142882>

Mealy, M.A. et al. (2014). *Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica – Multicenter study of treatment efficacy*. JAMA Neurol, 71(3), 324–330. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5699>

NORD (National Organization for Rare Disorders). (2022). *Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder/>

Prain, K. et al. (2019). *AQP4 antibody assay sensitivity comparison in the era of the 2015 diagnostic criteria for NMOSD*. Front Neurol, 10, 1028. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01028>

Siuko M, Nieminen J, Tienari P (2021). Neuromyelitis optica - harvinaissairaus, joka on tärkeä erottaa MS-taudista. Aikakausikirja Duodecim. 18(137):1951–8. <https://www.duodecimlehti.fi/duo16424>

Stone, J.H. et al. (2025). *Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease*. N Engl J Med, 392, 1168–1177. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa240971>

Tahara, M. et al. (2020). *Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Neurol, 19(4), 298–306. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30067-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30067-3)