

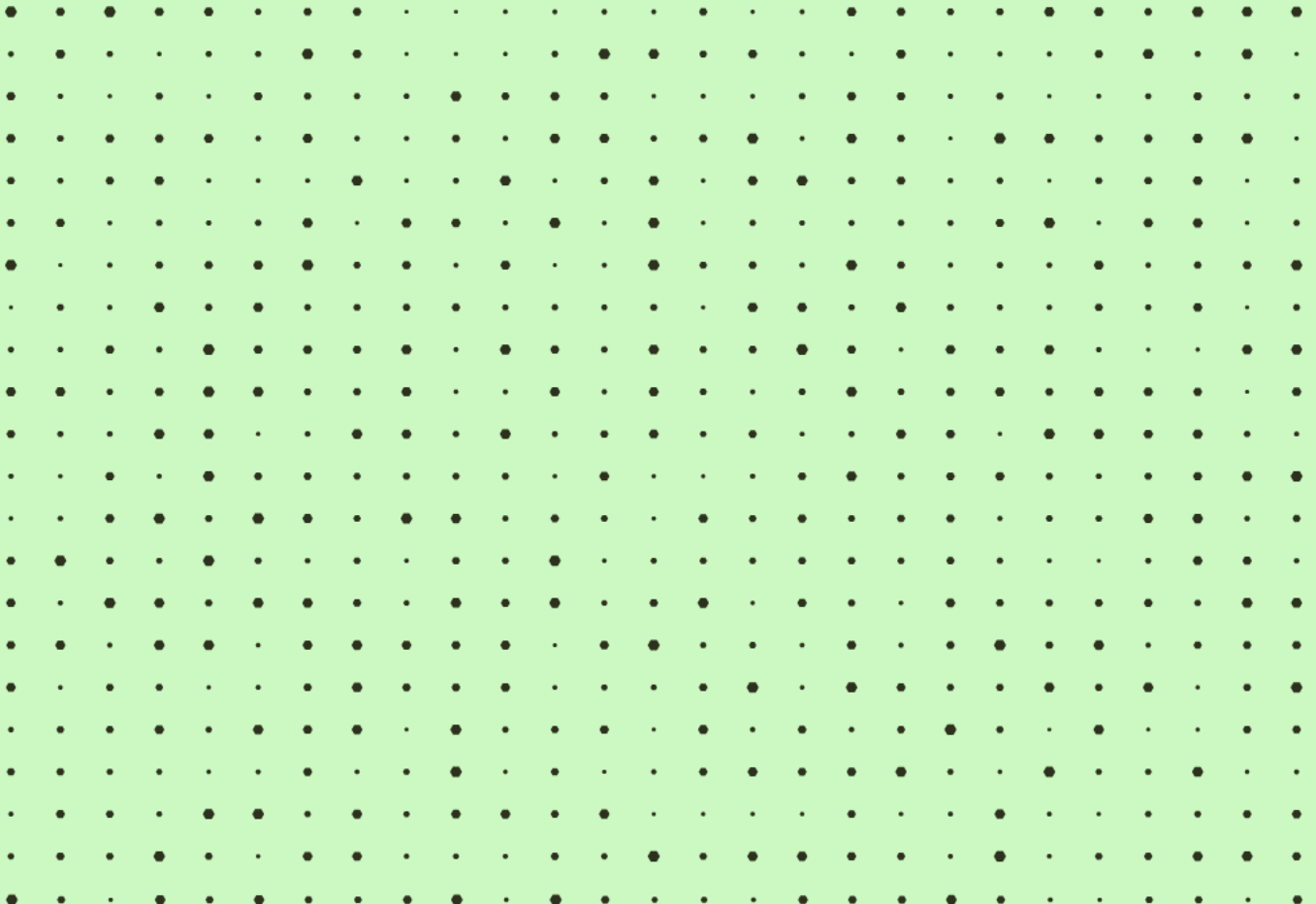
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

# Inebilizumab (Uplizna)

i monoterapi til behandling av voksne pasienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive

ID2024\_003

06.03.2025



## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider ([www.nyemetoder.no](http://www.nyemetoder.no))

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet kvantitativt i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å kvalitativt belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider ([www.dmp.no](http://www.dmp.no)).

# Sammendrag

## Metode

Metodevurdering av legemiddelet Uplizna (inebilizumab). DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at inebilizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om dagens behandling for pasientgruppen, plassering av inebilizumab i behandlingsalgoritmen og pasientanslag.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for inebilizumab (Uplizna) i monoterapi for behandling av voksne pasienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive. Komparatorer skal være henholdsvis rituksimab og placebo.
Legemiddelfirma	Amgen
Preparat	Uplizna
Virkestoff	Inebilizumab
ATC-kode	L04AG10
Aktuell indikasjon	Uplizna er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive
Virkningsmekanisme	Inebilizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder seg til CD19 på B-celler og ødelegger dem. Den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent (2).
Dosering	Intravenøs administrasjon av to doser à 300 mg gis med to ukers mellomrom, deretter 300 mg hvert halvår (900 mg første år, deretter 600 mg per år)
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>
Kommentar	Bestillerforum RHF har bestilt kostnad-nytte-analyse mot rituksimab og placebo. Amgen har levert dokumentasjon i henhold til bestillingen. DMP har forsøkt å benytte innlevert dokumentasjon i en kostnad-nytte-analyse, men har vurdert at dokumentasjonen som foreligger ikke er egnet for å informere kostnad-nytte-analyser hverken i første- eller andrelinje. DMP har derfor gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene.
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

## Sykdom

<b>Neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive</b>	
Om sykdommen	NMOSD er en autoimmun betennelsestilstand som vanligvis rammer synsnerven og hjerne- eller ryggmarg. Uten effektiv forebyggende legemiddelbehandling, gir sykdommen alvorlige funksjonsnedsettelse, herunder svekket syn, motoriske lammelser og svekket blærefunksjon, og et forkortet livsløp. AQP4 er et vannkanalprotein som det finnes rikelig av langs blod-hjerne-barrieren, og utviklingen av antistoffer mot dette proteinet antas å ha en direkte rolle i sykdomsutviklingen.
Behandling i norsk klinisk praksis	Medisinske fagekspert forteller at rituksimab (off-label) er etablert som førstelinjebehandling av NMOSD i norsk klinisk praksis, og har god effekt hos de fleste pasienter. De har derfor liten erfaring med bruk av andre monoklonale antistoffer til behandling av pasienter med NMOSD i andrelinje.
Plassering av inebilizumab i behandlingsalgoritmen	Preparatomtalen åpner for at inebilizumab monoterapi kan brukes både i første og senere behandlingslinjer. Ifølge medisinske fagekspert kan inebilizumab være aktuell i andrelinje dersom pasienten opplever nye angrep på rituksimab, danner antistoffer mot rituksimab eller får alvorlige bivirkninger av rituksimab. Ifølge medisinske fagekspert er det ingen etablert andrelinjebehandling per i dag.
Pasientgrunnlag i Norge	Det finnes ikke eksakte tall på forekomst og antall nye tilfeller i Norge. Medisinske fagekspert DMP har konsultert anslår 6-8 nye tilfeller av AQP4-positiv NMOSD per år. 1-2 pasienter per år vil være aktuelle for bytte fra dagens behandling (rituksimab) til et annet monoklonalt antistoff grunnet dannelse av antistoffer mot rituksimab, nye angrep eller alvorlige bivirkninger.

## DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet

### DMPs vurdering av nytte:

Effekten og sikkerheten av inebilizumab hos AQP4-IgG-seropositive NMOSD-pasienter har blitt undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert multisenter fase 2/3 studie (N-MOmentum). Studien inkluderte 230 pasienter, hvorav 213 var AQP4-IgG-seropositive (3), hvorav 10 % var tidligere behandlet med monoklonale antistoffer. Primært utfallsmål var tid til et NMOSD-attakk, og antallet som fikk attakker i inebilizumab-gruppen (18 av 161 pasienter, 11 %) var signifikant lavere enn i placebogruppen (22 av 52 pasienter, 22 %) i løpet av den seks måneder lange placebokontrollerte studieperioden (HR 0,227 [95 % konfidensintervall 0,121-0,423],  $p < 0,0001$ ). Færre pasienter i inebilizumab-armen hadde forverring av funksjonsnivå, aktive MR-lesjoner og sykehusinnleggelser sammenlignet med placebo-armen.

Rituksimab er etablert som førstelinjebehandling for NMOSD-pasienter i norsk klinisk praksis. Denne bruken er utenfor godkjent indikasjon (såkalt off-label behandling). DMP vurderer at rituksimab er relevant komparator i førstelinje. Det foreligger imidlertid ikke dokumentasjon for å etablere relativ effekt mellom inebilizumab og rituksimab. DMP kan derfor ikke vurdere om inebilizumab er bedre, dårligere eller likeverdig med rituksimab.

Det er ikke etablert noen rutinemessig behandling i andrelinje for NMOSD i norsk klinisk praksis, og DMP vurderer at placebo er relevant komparator i andrelinje. DMP har vurdert hvorvidt effekt og sikkerhet fra totalpopulasjonen i den placebokontrollerte N-MOmentum-studien kan brukes til å si noe om effekt og sikkerhet av inebilizumab i andrelinje hos pasienter som opplever nye anfall, dannelse av antistoffer eller uakseptable bivirkninger ved behandling med rituksimab. En post hoc-analyse fra N-MOmentum basert på data for rituksimaberfarne pasienter er vurdert. Det var imidlertid kun 16 av 213 (7 %) AQP4-IgG-seropositive pasienter i N-MOmentum som hadde brukt rituksimab tidligere (inebilizumab:  $n=12$ , placebo:  $n=4$ ). DMP vurderer at post hoc-analysen ikke er egnet verken til å estimere relativ effekt til bruk i en kostnad-nytte-analyse av inebilizumab i andrelinje, og heller ikke til å vurdere om relativ effekt av inebilizumab versus placebo hos rituksimaberfarne pasienter er tilsvarende som hos totalpopulasjonen i N-MOmentum.

Rituksimab og inebilizumab er begge monoklonale antistoffer mot B-celler; rituksimab mot CD20 og inebilizumab mot CD19. DMP vurderer at inebilizumab vil kunne ha effekt hos enkeltindivider ved sykdomsgjennombrudd på rituksimab, men at det på gruppenivå kan være mer sannsynlig at et monoklonalt antistoff med en annerledes virkningsmekanisme enn inebilizumab har bedre effekt. En internasjonal konsensus-rapport for NMOSD sier at ved behandlingssvikt på et monoklonalt antistoff, bør behandlingen byttes til et annet monoklonalt antistoff, fortrinnsvis med en annen virkningsmekanisme.

Bivirkningene rapportert oftest hos inebilizumab-behandlede pasienter, var urinveisinfeksjon (26,2 %), nasofaryngitt (20,9 %), øvre luftveisinfeksjon (15,6 %), atralgi (17,3 %) og ryggsmertesmerter (13,8 %). De alvorlige bivirkningene rapportert oftest hos inebilizumab-behandlede pasienter, var infeksjoner (11,1 %) (inkludert urinveisinfeksjoner (4,0 %), pneumoni (1,8 %)) og NMOSD (1,8 %). Det er ikke tilstrekkelig dokumentasjon tilgjengelig for å vurdere sikkerhetsprofilen til inebilizumab sammenlignet med rituksimab, eller etter tidligere bruk av rituksimab (3.4.2).

### DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for et års behandling med inebilizumab er om lag NOK 1,8 millioner det første året og deretter om lag NOK1,2 millioner årlig i vedlikeholdsfasen, basert på maksimal AUP uten mva. I tillegg

tilkommer kostnader forbundet med intravenøs administrering av medisinen, og behandling av medisinrelaterte uønskede hendelser. Behandlingen er langvarig.

Til sammenligning er legemiddelkostnad for førstelinjebehandling med rituksimab om lag NOK 50 000 i år 1, og NOK 20 000 per år i påfølgende år, basert på maksimal AUP uten mva.

DMP vurderer at det kan være relevant å se hen til prisnivået for innførte legemidler i andrelinje ved multipel sklerose for å vurdere hva som kan være kostnadseffektivt prisnivå for inebilizumab i andrelinje ved NMOSD, grunnet patofysiologiske likheter med multipel sklerose. Rituksimab er innført til behandling av multipel sklerose, og andre anti-CD20 behandlinger er innført «når annet, rimeligere anti-CD20 antistoff er vurdert uegnet».

Medisinske fageksperter forteller at en NMOSD-pasient nå skal bytte fra rituksimab til interleukin-6-hemmeren tocilizumab (off-label). Legemiddelkostnad per år for behandling med tocilizumab ved høyeste dosering er om lag NOK 190 000 ved intravenøs administrasjon og NOK 130 000 for administrasjon med sprøyte/penn, basert på maksimal AUP uten mva.

For både rituksimab og tocilizumab finnes det biotilsvarende legemidler og etablert priskonkurrans, og de faktiske legemiddelkostnadene er lavere enn det som er presentert her.

### DMPs vurdering av alvorlighet:

Uten effektiv forebyggende behandling har AQP4-IgG-seropositiv NMOSD alvorlige konsekvenser i form av varig synssvekkelse, blindhet og varige funksjonsnedsettelse (f.eks. gangfunksjon og blærekontroll) og høyere dødelighet.

NMOSD deler flere likheter med multipel sklerose og var tidligere antatt å være en variant av multipel sklerose (4). Sammenlignet med multipel sklerose har pasienter med NMOSD ofte et mer alvorlig forløp med en raskere og mer alvorlig utvikling av funksjonstap (5). Uten effektiv behandling vil alvorlighet ved NMOSD være omtrent lik eller noe høyere sammenlignet med alvorlighet ved multipel sklerose. Prognosen er imidlertid god så lenge man forhindrer nye angrep med effektiv forebyggende behandling tidlig i forløpet, og medisinske fageksperter forteller at forventet levealder ved NMOSD i dag er tilnærmet normalpopulasjonen for yngre pasienter som får effektiv behandling.

### DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkninger for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Uplizna i andrelinje etter rituksimab ved AQP4-IgG positiv NMOSD vil være mellom NOK 8,4 -16,8 millioner i det femte budsjettåret. DMP har lagt til grunn at 1-2 nye pasienter starter behandling hvert år, at behandlingen er langvarig og at 5-10 pasienter med AQP4-positiv NMOSD dermed vil behandles med Uplizna i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

### DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP mangler tilstrekkelig klinisk dokumentasjon om effekt og sikkerhet av inebilizumab i andrelinjebehandling etter rituksimab, som er den mest relevante plasseringen av inebilizumab i norsk klinisk praksis. DMP er heller ikke kjent med at det pågår studier av inebilizumab i andrelinje, som kan redusere denne usikkerheten.

# Innholdsfortegnelse

<b>Forord</b> .....	<b>2</b>
<b>Sammendrag</b> .....	<b>3</b>
Metode .....	3
Sykdom .....	4
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet .....	5
DMPs vurdering av nytte:.....	5
DMPs vurdering av ressursbruk:.....	5
DMPs vurdering av alvorlighet: .....	6
DMPs vurdering av budsjettvirkninger: .....	6
DMPs vurdering av usikkerhet: .....	6
<b>Innholdsfortegnelse</b> .....	<b>7</b>
<b>Forkortelser</b> .....	<b>9</b>
<b>Tabelloversikt</b> .....	<b>10</b>
<b>Figuroversikt</b> .....	<b>10</b>
<b>Logg</b> .....	<b>11</b>
<b>1. Bakgrunn</b> .....	<b>13</b>
1.1 Oversikt over oppdraget.....	13
1.1.1 Intervensjon .....	13
1.1.2 Oppdragsramme .....	14
1.1.3 Endring av oppdragsrammen.....	14
1.2 NMOSD med AQP4-IgG antistoffer .....	16
1.3 Behandling av NMOSD i norsk klinisk praksis .....	17
1.4 Forventet plassering av inebilizumab i behandlingsalgoritmen .....	18
1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	19
<b>2. Klinisk evidensgrunnlag</b> .....	<b>19</b>
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier .....	19
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier.....	20
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt .....	22
2.4 DMPs vurdering .....	22
<b>3. PICO</b> .....	<b>23</b>
3.1 Pasientpopulasjon .....	23
3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon .....	23
3.1.2 Norsk klinisk praksis .....	24
3.1.3 DMPs vurdering .....	24
3.2 Intervensjon.....	25
3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	25

3.2.2 DMPs vurdering .....	25
3.3 Komparator .....	26
3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis .....	26
3.3.2 DMPs vurdering .....	26
3.4 Kliniske utfallsmål.....	26
3.4.1 DMPs vurdering .....	28
3.4.2 Uønskede medisinske hendelser.....	30
3.4.3 DMPs vurdering .....	31
<b>4. Legemiddelkostnader .....</b>	<b>32</b>
<b>5. Budsjettberegninger .....</b>	<b>34</b>
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med inebilizumab ved NMOSD i Norge .....	34
5.2 Legemiddelkostnader per pasient.....	34
5.3 Andre kostnader .....	34
5.4 Budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader i spesialisthelsetjenesten .....	35
<b>Referanser .....</b>	<b>36</b>
<b>Appendiks 1: Litteratursøk for relativ effekt.....</b>	<b>38</b>
<b>Appendiks 2: Evidenssyntese .....</b>	<b>40</b>
<b>Appendiks 3: Kommentarer fra produsent.....</b>	<b>44</b>



## Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AUP	Apotekenes utsalgspris
AQP4	Aquaporin-4
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
EMA	European Medicines Agency
IgG	Immunglobulin G
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NMOSD	Neuromyelitis optica spectrum disorders
NEL	Norsk elektronisk legehåndbok
QALY	Quality adjusted life years – kvalitetsjusterte leveår

## Tabelloversikt

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder. ....	13
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen. ....	14
Tabell 3. Oversikt over studien av intervensjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, innsendt som dokumentasjon for metodevurderingen. ....	20
Tabell 4. Pasientkarakteristika ved studiestart for AQP4-IgG-seropositive NMOSD-pasienter som deltok i N-MOmentum (1). Innsendt av Amgen. ....	23
Tabell 5. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: preparatomtale (2)) ....	25
Tabell 6 Resultatet for primærendepunktet og utvalgte viktige sekundære utfallsmål fra N-MOmentum (seropositive pasienter). Kilde: EMA EPAR Assessment report (1). ....	27
Tabell 7. Legemiddelkostnader per pasient for Uplizna. Pris pr. pakning (maksimal AUP uten mva). ....	32
Tabell 8. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. ....	34
Tabell 9. Legemiddelkostnader per pasient for Uplizna. Pris pr. pakning (maksimal AUP inkl. mva.) ....	34
Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Uplizna til behandling av NMOSD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) ....	35

## Figuroversikt

Figur 1. Kaplan-Meier plot for primærendepunktet, tid-til-attakk i den placebokontrollerte fasen for AQP4-IgG seropositive NMOSD-pasienter. Kilde: EMA EPAR Assessment report (1). Medi-551: Inebilizumab, HR: Hasard ratio. ....	26
---	----

# Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	25-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	12-02-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	05-08-2024
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	07-10-2024
Saken tildelt saksutredere	27-09-2024
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	14-10-2024
Rapport ferdigstilt	06-03-2025
Total tid hos DMP <sup>1</sup>	213 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	21 dager
<b>Saksbehandlingstid hos DMP<sup>2</sup></b>	<b>192 dager</b>
Herunder <sup>3</sup> :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	63 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	53 dager

<sup>1</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

<sup>2</sup> Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

<sup>3</sup> Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Elisabeth Celius Gulowsen	Oslo universitetssykehus
Lars Bø	Haukeland universitetssykehus

Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Christine Sommer-Jacobsen	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Line Evensen	Saksbehandler/saksveileder	Seniorrådgiver
Håvard Haugnes	Saksveileder	Rådgiver
Ida Kommandantvold	Saksveileder	Rådgiver
Anette Grøvan	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at inebilizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Amgen.

### 1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Inebilizumab (Uplizna)	
<b>Indikasjon relevant for metodevurderingen</b>	Uplizna er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive
<b>Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for denne indikasjonen</b>	Ingen andre godkjente indikasjoner.
<b>Virkningsmekanisme</b>	Inebilizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder seg til CD19 på B-celler, og dermed ødelegger disse cellene. Den nøyaktige mekanismen som inebilizumab utøver sine terapeutiske effekter gjennom ved NMOSD er ukjent, men det antas å involvere B-celledepleksjon og kan inkludere suppresjon av antistoffsekresjon, antigenpresentasjon, B-celle-T-celle-interaksjon og produksjonen av inflammatoriske mediatorer (2)
<b>Dosering ved relevant indikasjon</b>	Intravenøs administrasjon med to doser á 300 mg gis med to ukers mellomrom, deretter 300 mg hvert halvår (900 mg første år, deretter 600 mg per år). Inebilizumab er for kronisk behandling.

### 1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk MT 25-04-2022. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon, og firma har levert kostnad-per-QALY-analyser med både rituksimab og placebo som komparatorer i henhold til bestillingen.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
<b>Bestilling</b>	ID2024_003: En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for inebilizumab (Uplizna) i monoterapi for behandling av voksne pasienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive. Komparatorer skal være henholdsvis rituksimab og placebo.  Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.	
<b>Analysetype(r)</b>	Kostnad-per-QALY	
PICO definert av bestillingen		
	<b>Beskrivelse</b>	<b>Kapittel for utredning</b>
<b>Populasjon</b>	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.1
<b>Intervensjon</b>	Inebilizumab	3.2
<b>Komparator</b>	Rituksimab og placebo	3.3
<b>Utfallsmål</b>	Reduksjon i antall NMOSD-attaker, helserelatert livskvalitet (QALYs), ressursbruk, uønskede hendelser	3.4

Relativ effekt og sikkerhet av inebilizumab versus placebo hos AQP4-IgG-seropositive NMOSD-pasienter ble undersøkt i pivotalstudien N-MOmentum (3) og Amgen har sendt inn dokumentasjon som beskriver denne.

Amgen har levert en evidenssyntese som grunnlag for å estimere relativ effekt versus rituksimab, som er dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis. Evidenssyntesen er en indirekte sammenligning av typen uankret matching-adjusted indirect comparison (MAIC) som undersøker tid-til-attakk i N-MOmentum for inebilizumab, sammenlignet med en prospektiv, enarmet, åpen studie av rituksimab (6).

### 1.1.3 Endring av oppdragsrammen

I Bestillerforum RHF 12.02.2024 ble det gjort følgende bestilling: «*En metodevurdering med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for inebilizumab (Uplizna) i monoterapi for behandling av voksne pasienter med neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive. Komparatorer skal være henholdsvis rituksimab og placebo.*».

Amgen har levert dokumentasjon i henhold til bestillingen. Indikasjonsordlyden for inebilizumab gir ingen begrensninger eller føringer for bruk når det gjelder behandlingslinje eller behandlingssvikt på tidligere behandlinger utover at legemiddelet skal gis som monoterapi.

Medisinske fageksperter som DMP har konsultert, forteller at rituksimab i dag er etablert som førstelinjebehandling hos pasienter med NMOSD som er AQP4-IgG-seropositive. Det foreligger ikke studier som direkte sammenligner effekt av inebilizumab versus rituksimab. Amgen har derfor levert en

evidenssyntese for å etablere relativ effekt av inebilizumab versus rituksimab, og brukt denne som grunnlag for en kostnad-per-QALY-analyse med rituksimab som komparator. DMP har imidlertid vurdert at innsendt evidenssyntese ikke er egnet til å vise en mereffekt av inebilizumab sammenlignet med rituksimab (kapittel 2.4). Det er derfor ikke grunnlag for å gjøre en kostnad-per-QALY-analyse mot rituksimab (kapittel 2.4).

Ifølge innspill fra medisinske fagekspert, kan inebilizumab være aktuell i andrelinje; til pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av rituksimab, danner antistoffer mot rituksimab, eller får alvorlige bivirkninger av rituksimab (kapittel 1.4).

I samsvar med bestillingen fra Bestillerforum har Amgen også levert en kostnad-per-QALY-analyse av inebilizumab sammenlignet med placebo. Effektestimater i Amgen sin kostnad-per-QALY-analyse mot placebo er fra studien N-MOmentum, som også lå til grunn for MT (kapittel 2.2). Denne studien undersøker imidlertid ikke effekt av inebilizumab i andrelinje. Svært få pasienter i denne studien var tidligere behandlet med rituksimab (eller andre monoklonale antistoffer), og resultatene kan derfor ikke belyse forventet relativ effekt som er overførbar til norsk klinisk praksis hvor alle er tidligere behandlet med rituksimab. DMP har vurdert at det ikke foreligger dokumentasjon for relativ effekt av inebilizumab etter tidligere bruk av rituksimab som er egnet til å informere en kostnad-per-QALY-analyse av inebilizumab versus placebo, for å vurdere kostnadseffektiviteten av inebilizumab i andrelinje etter rituksimab.

DMP har derfor utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av inebilizumab. DMP har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

## 1.2 NMOSD med AQP4-IgG antistoffer

NMOSD er en sjelden autoimmun inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet som vanligvis rammer synsnerven, men hjerne- og ryggmarg kan også rammes. Sykdommen gir attackvise betennelser i nerveisolasjonen (myelinet) eller nervetråden, som kan gi varig ødeleggelse av nerven og varige funksjonsnedsettelse i form av svekket syn, motoriske lammelser og svekket blærefunksjon (4, 7, 8). Første attack er ofte etterfulgt av nye angrep de første fem årene uten forebyggende behandling (7). Det er derfor svært viktig å komme tidlig i gang med effektiv forebyggende behandling.

Ved angrep gir sykdommen symptomer, og ofte vedvarende funksjonstap, slik som akutt synstap, svakhet i lemmer, sansetap og blæredysfunksjon. Hvilke symptomer pasienten får er avhengig av hvor i sentralnervesystemet angrepet rammer (7).

- Optikusnevritt er en betennelse i synsnerven som fører til synstap og er ofte forbundet med øyesmerter som forverres ved øyebevegelse (7).
- Transvers myelitt er en betennelse i nervenes isolasjon som kan gi symmetrisk svakhet i ben eller armer, nedsatt blæredysfunksjon og sensorisk tap. Ved NMOSD er myelitten ofte mer omfattende enn i multipel sklerose (7).
- Angrep i hjerne- og hjernestammen kan føre til encefalopati, alvorlig cerebral demyelinisering, hypotalamiske lesjoner og andre syndromer som kan føre til alvorlige komplikasjoner (7).

Alvorlighetsgrad av angrep ser ut til å variere på tvers av individer, men alvorligheten av angrep kan også variere hos samme person fra gang til gang. Imidlertid er det lite forskning på området, og dermed ikke utformet retningslinjer for vurdering av alvorlighetsgrad av angrep (9). For evaluering av funksjonsnivå benyttes Expanded Disability Status Scale (EDSS).

Sett bort ifra de varige funksjonstap hvert angrep kan gi, vil pasienten vanligvis ikke ha sykdomsfølelse, og forverring av symptomer mellom angrep er uvanlig ifølge medisinske fagekspertene.

Multipel sklerose har flere likhetstrekk, men NMOSD gir en mer alvorlig nekrotisering av margin istedenfor ufullstendig demyelinisering, og dermed større grad av varig funksjonstap (7).

NMOSD er i stor grad mediert av det humorale immunsystemet, som benytter antistoffer for å håndtere infeksjon (7). Immunglobulin G (IgG) antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4), kan påvises i serum hos 70-80 % av pasienter med NMOSD (8). AQP4 er et vannkanalprotein som det finnes rikelig av langs blod-hjernebarrieren, og utviklingen av antistoffer mot dette proteinet antas å ha en direkte rolle i sykdomsutviklingen (7). Hos noen pasienter kan AQP4-IgG antistoffer kun påvises i akutfasen og reversering av AQP4-antistoffer kan skje ved immunterapi (7).

Gjennomsnittsalder for sykdomsdebut er 39 år, og sykdommen opptrer ti ganger hyppigere blant kvinner enn menn (7, 8).

NMOSD er en svært sjelden sykdom med en antatt prevalens i Europa på 1 av 100 000. Det er ikke publisert studier av forekomst av NMOSD i Norge. Det finnes studier av forekomst og antall nye tilfeller fra Sverige (10) og Danmark (11), men ettersom disse studier forekomst og nye tilfeller frem til 2013/2014 mener vi at estimatene fra de medisinske fagekspertene DMP har konsultert gir et riktigere bilde av NMOSD i Norge.

Medisinske fagekspertene anslår at det er 3-4 nye tilfeller per år i Helse Sør-Øst-regionen basert på antall AQP4-IgG-positive prøver analysert ved Oslo Universitetssykehus de siste tre årene. Basert på tallene for



AQP4-IgG-positive i Helse Sør-Øst-regionen, anslår DMP at dette tilsvarer 6-8 nye tilfeller på landsbasis per år.

### 1.3 Behandling av NMOSD i norsk klinisk praksis

Ifølge medisinske fageksperters benyttede hovedsakelig anbefalinger fra NevroNEL (8) som en nasjonal metodebok til behandling av pasienter med NMOSD, i tillegg til UpToDate (12). Ifølge NevroNEL (8) og UpToDate (12), er behandling av AQP4-IgG-positiv NMOSD delt inn i tre områder; 1) Attakkbehandling, 2) Forebyggende behandling og 3) Symptomlindring. Attakkbehandling og symptomlindring beskrives kortfattet først, etterfulgt av en mer inngående beskrivelse av forebyggende behandling hvor inebilizumab er plassert.

Attakkbehandling består av kortikosteroider etterfulgt av anbefalt langtidsbehandling med prednisolon, nedtrappert over 6-12 måneder for å redusere risiko for nye angrep. Alternativt gis plasmaferese, eller intravenøst immunoglobulin (IVIG) etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med subkutane infusjoner av IVIG (8).

Symptomlindrende behandling ved NMOSD består hovedsakelig av spasmolytika som baklofen mot spasmer ved myelitt.

Av forebyggende behandling finnes monoklonale antistoffer mot B-celler (rituksimab, CD20-antistoff og inebilizumab, CD19-antistoff), mot interleukin-6 reseptor (tocilizumab og satralizumab) og komplementfaktor 5 (eculizumab og ravulizumab) (13). Det finnes også andre alternativer for forebyggende behandling med mer mangelfull evidens av effekt, som azatioprin, mykofenolatmofetil, metotreksat, autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon og intravenøs immunoglobulin med påfølgende vedlikeholdsbehandling (8, 12).

Ifølge NevroNEL (8) anbefales forebyggende behandling med enten rituksimab, inebilizumab, eculizumab, tocilizumab eller satralizumab i førstelinje ettersom effekt ansees lik. UpToDate sidestiller i tillegg ravulizumab (12). NevroNEL påpeker at ved sykdomsgjennombrudd på et monoklonalt antistoff vil skifte til et annet monoklonalt antistoff kunne gi godt resultat (8), mens UpToDate (12) ikke sier noe om behandling i andrelinje. Ifølge reviderte retningslinjer publisert i 2024 fra den tyske Neuromyelitis optica study group (NEMOS) (14) er det begrenset med evidens for hva som er optimal rekkefølge av forebyggende behandling, og for hva som bør velges i andrelinje ved behandlingssvikt eller alvorlige bivirkninger på førstelinjebehandling.

Av disse monoklonale antistoffene er rituksimab og tocilizumab innført i spesialisthelsetjenesten i Norge for andre indikasjoner, men ikke for NMOSD. Rituksimab og tocilizumab brukes til behandling av NMOSD utenfor godkjent indikasjon (off-label). Studier har vist at rituksimab og tocilizumab effektivt kan forhindre angrep ved NMOSD (8, 12, 14). Satralizumab, eculizumab og ravulizumab har alle MT for bruk til behandling av NMOSD, men er ikke innført i spesialisthelsetjenesten (15-17). Det foreligger metodevurderinger av [satralizumab](#) (18) og [eculizumab](#) (19) fra DMP.

Medisinske fageksperters forteller at rituksimab er etablert som førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis, og har god effekt hos de fleste pasienter. De har derfor liten erfaring med bruk av andre monoklonale antistoffer til behandling av pasienter med NMOSD i andrelinje. De forteller at en pasient nå skal bytte fra rituksimab til tocilizumab.

Medisinske fageksperters påpeker at det er viktig å ha flere tilgjengelige monoklonale antistoffer for å kunne tilby behandling ved sykdomsgjennombrudd på rituksimab, ettersom forebygging av angrep er avgjørende

for å forhindre varige funksjonstap. Medisinske fagekspertene bemerker at de som hovedregel ønsker å bruke legemidler med MT for NMOSD.

Ifølge NevroNEL (8) bør forebyggende behandling med monoklonale antistoffer sannsynligvis gis i flere år, men optimal varighet er ukjent. Det er vanlig å behandle i minst 5 år ved påvist AQP4-IgG-antistoffer (8). Ifølge medisinske fagekspertene pågår det diskusjoner i fagmiljøene om hvor lenge det er nødvendig å behandle med monoklonale antistoffer, og fagekspertene nevner at pasientene kan ha vedvarende fravær av angrep med både lavere dosering og kanskje avslutning av behandling, men at optimal behandlingstid er ukjent.

## 1.4 Forventet plassering av inebilizumab i behandlingsalgoritmen

Preparatomtalen åpner for at inebilizumab monoterapi kan brukes både i første og senere behandlingslinjer (2).

### Førstelinjebehandling

Rituksimab er etablert som førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis. Rituksimab brukes utenfor godkjent indikasjon (off-label) til behandling av NMOSD, og er ikke metodevurdert ved denne indikasjonen. I tråd med retningslinjene, mener imidlertid DMP at rituksimab kan aksepteres som komparator i metodevurderingen. Rituksimab har over tid vært etablert behandling ved NMOSD, effekten er dokumentert for den aktuelle populasjonen, og kostnadene er lave. Det finnes biotilsvarende legemidler og etablert priskonkurranse for rituksimab. Videre er rituksimab innført til behandling av multipel sklerose, som har likhetstrekk med NMOSD.

For at inebilizumab skal være aktuell i førstelinje, istedenfor rituksimab, må den gi like god eller bedre nytte enn rituksimab, og være kostnadseffektiv.

### Andrelinjebehandling

Ifølge medisinske fagekspertene kan inebilizumab være aktuell i andrelinje dersom pasienten opplever nye angrep på rituksimab, danner antistoffer mot rituksimab eller får alvorlige bivirkninger av rituksimab. Ifølge medisinske fagekspertene er det ingen etablert andrelinjebehandling per i dag, fordi det er snakk om så få pasienter. Satralizumab, eculizumab og ravulizumab har alle MT for bruk til behandling av NMOSD, men er ikke innført i spesialisthelsetjenesten (15-17).

Fagekspertene forteller at en pasient nå skal bytte fra rituksimab til tocilizumab. Tocilizumab har ikke MT for NMOSD, men det finnes flere kliniske studier som har undersøkt effekten av tocilizumab ved NMOSD (20-24), og legemidlet er inkludert i behandlingsanbefalingene (se kapittel 1.3). Tocilizumab er en interleukin-6-hemmer, og dette er tilsvarende virkningsmekanisme som satralizumab, som har MT for NMOSD. Tocilizumab har MT for en rekke andre indikasjoner, og er innført i spesialisthelsetjenesten for disse indikasjonene. Patentet er utløpt, og det finnes biotilsvarende legemidler og priskonkurranse.

### **DMPs konklusjon om komparator**

DMP vurderer at rituksimab er relevant komparator i førstelinje, og at placebo er relevant komparator i andrelinje.

## 1.5 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvantitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av NMOSD pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

Uten effektiv forebyggende behandling har AQP4-IgG-seropositiv NMOSD alvorlige konsekvenser i form av varig synssvekkelse, blindhet, varige funksjonsnedsettelse (f.eks. gangfunksjon og blærekontroll) og høyere dødelighet. Ifølge medisinske fagekspert er prognosen god så lenge man kommer raskt i gang med effektiv forebyggende behandling, og forhindrer nye angrep. I Norge startet behandling av NMOSD med rituximab omkring 2016-2018, men hovedtyngden av pasienter har fått behandling med rituximab siden 2019-2020.

En dansk studie av pasienter med AQP4-IgG-seropositiv NMOSD fra 2008 til 2020 (25), hvor flesteparten fikk behandling med monoklonale antistoffer relativt sent i sykdomsforløpet, viste at median forventet levealder var 64 år versus 83 år i den generelle befolkningen. Pasienter i dag får imidlertid effektiv forebyggende behandling i form av monoklonale antistoffer tidligere i forløpet enn den studerte populasjonen. I tillegg kan innføringen av AQP4-IgG testing fra ca. 2007 hatt betydning for tidligere diagnose, raskere igangsetting av riktig forebyggende behandling, og dermed mer effektiv forebygging av angrep.

Ettersom det primært er funksjonsnedsettelse etter angrep som reduserer livskvalitet hos NMOSD-pasienter, vil alvorlighetsgraden være lav så lenge pasientene kommer tidlig i gang med effektiv forebyggende behandling som effektivt forhindrer angrep. En 5-års oppfølging av 30 rituximab-behandlede pasienter med NMOSD i Sør-Korea (langtidsoppfølging av pasientene fra komparatorstudien i innsendt evidenssynthese) viste at 60 % var uten tilbakefall og at funksjonsnedsettelse målt ved EDSS var forbedret eller stabilisert hos 93 % (26).

NMOSD deler flere likheter med multipel sklerose og var tidligere antatt å være en variant av multipel sklerose (4). Sammenlignet med multipel sklerose har pasienter med NMOSD ofte et mer alvorlig forløp med en raskere og mer alvorlig utvikling av funksjonstap (5). Uten effektiv behandling vil alvorlighet ved NMOSD være omtrent lik eller noe høyere sammenlignet med alvorlighet ved multipel sklerose. Prognosen er imidlertid god så lenge man forhindrer nye angrep med effektiv forebyggende behandling tidlig i forløpet, og medisinske fagekspert forteller at man tror at forventet levealder ved NMOSD i dag er tilnærmet normalpopulasjonen for yngre pasienter som får effektiv behandling.

## 2. Klinisk evidensgrunnlag

### 2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Amgen har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser den 23.05.2023, oppdatert den 23.03.2024. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. PICO for søket var tilfredsstillende (Appendiks 1).

I det originale litteratursøket inkluderte Amgen kun randomiserte, kontrollerte studier. Systematiske oversikter og meta-analyser ble i tillegg gjennomgått for kryssjekk.

Det originale systematiske litteratursøket ga 3054 treff. Etter fjerning av duplikater, ble 2167 treff vurdert, hvorav 1994 ble ekskludert i steget som vurderte tittel og sammendrag. Av disse ble 13 unike randomiserte, kontrollerte studier inkludert, hvorav én på inebilizumab (N-MOmentum (5)) og tre på rituksimab med henholdsvis komparator azatioprin + kortikosteroid (27), cyklofosamid (28) og Rin-01 studien av placebo (20).

Det oppdaterte søket ga ytterligere 571 treff. I dette søket ble i tillegg ikke-randomiserte, enarmede kliniske studier (fase 1 eller 2) fra originalsøket vurdert, hvorav 15 unike enarmede studier og 4 flerarmede studier ble inkludert. Dette søket identifiserte ytterligere fire studier av rituksimab (6, 29-31) deriblant Kim et al. 2011 (6), men ingen nye studier av inebilizumab.

#### DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk

Litteratursøket er tilstrekkelig dokumentert, og inklusjons- og eksklusjonskriterier er relevante. Se Appendiks 1 for vurdering av litteratursøk.

## 2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studien som ligger til grunn for MT gitt av EMA er N-MOmentum. Studien er oppsummert i tabellen under.

Tabell 3. Oversikt over studien av intervensjonen som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, innsendt som dokumentasjon for metodevurderingen.

N-MOmentum	
Studie ID	<a href="#">NCT02200770</a>
Design	Multisenter, dobbeltblindet, randomisert (3:1), kontrollert fase 2/3 studie med en utvidet åpen (open-label) periode
Studielokasjon	USA, Australia, Bulgaria, Canada, Colombia, Tsjekkia, Estland, Tyskland, Hong Kong, Ungarn, Israel, Japan, Sør-Korea, Mexico, Moldova, New Zealand, Peru, Polen, Russland, Serbia, Sør-Afrika, Spania, Taiwan, Thailand og Tyrkia.
Populasjon	<p>230 voksne pasienter med NMOSD, hvorav 213 (93 %) seropositive for AQP4-IgG-antistoff (inebilizumab: n=161, placebo: n=52).</p> <p>Deltakerne ble stratifisert på AQP4-IgG-status, og deretter på region Japan vs. ikke-Japan.</p> <p>Viktigste inklusjonskriterier:            NMOSD diagnose ved screening-tidspunkt: AQP4-IgG-seropositivitet (testet og verifisert på sentrallaboratoriet), eller seronegativ uten multippel sklerose typiske lesjoner og som oppfylte Wingerchuk 2006 kriteriene.            Voksne (≥ 18 år) med EDSS score ≤7.5 (≤8 hvis utprøver og monitor var enige om at pasienten var i rimelig stand til å delta i studien).            Minst ett akutt NMOSD-attakk det foregående året, eller minst 2 attakk de foregående 2 årene, som nødvendiggjorde akuttbehandling            Pasienter med tilbakefall rett før studiestart måtte ha minst 4 uker hvor tilbakefallssymptomer var stabile eller i bedring før randomisering</p> <p>Viktigste eksklusjonskriterier:            Bruk av immunsuppressiv bakgrunnsterapi under studien            Samtidig eller tidligere behandling med rituksimab eller annen B-celle-depleterende behandling siste 6 måneder            Noensinne behandlet med alemtuzumab, total lymfoid stråling, benmargstransplantasjon, T-celle vaksinerterapi            intravenøst immunoglobulin ≥1 måned før randomisering            natalizumab, cyclosporin, methotrexate, mitoxantrone, cyclophosphamide, tocilizumab, eculizumab ≥3 måneder før randomisering</p>

	Autoimmune sykdommer Samtidig sykdom som krever steroidbehandling de siste 6 måneder før screening AQP4-IgG-seronegative subjekter med MRI funn som tilfredsstillende diagnostiske kriterier for multipel sklerose.
Intervensjon	Intravenøs infusjon med inebilizumab 300 mg på dag 1 og dag 15, deretter hver 6. måned gjennom den randomiserte og blindede perioden (197 dager) og den åpne perioden (2 år fra studiestart)
Komparator	Intravenøs infusjon med placebo med samme doseringsintervall som i inebilizumab-armen. På dag 197, eller ved progresjon i form av NMOSD-attakk, fikk deltaker åpen behandling med inebilizumab.
Primært endepunkt	Tid til NMOSD-attakk avgjort av en blindet, uavhengig bedømmelseskomite ved eller før dag 197. Definisjonen av et angrep var nye eller forverrede symptomer som møtte minst et av de protokoll-definerte kriteriene for et NMOSD-attakk (endringer i synsundersøkelse, endring i EDSS, lesjoner påvist med MR).
Viktige sekundære endepunkter	I randomisert, placebokontrollert periode: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Forverring i EDSS skår fra studiestart til siste visit i den randomiserte studieperioden.</li> <li>- Endring i binokulær synsskarphetsskår målt med lav-kontrast Landolt C Broken Ring Chart fra studiestart til siste visit i den randomiserte studieperioden.</li> <li>- Kumulativt antall aktiv magnetisk resonanstomografi (MR) lesjoner gjennom den randomiserte, kontrollerte perioden.</li> <li>- Antall optisk nevromyelitt-relaterte sykehusinnleggelses (definert som mer enn en natt på sykehus).</li> </ul> I randomisert + åpen periode: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Årlig angrepsrate under enhver eksponering for inebilizumab (totalt antall angrep definert av bedømmelseskomiteen normalisert på antall personår).</li> <li>- Uønskede medisinske hendelser</li> </ul>
Observasjonstid	Randomisert, placebokontrollert periode: 28 uker/6 måneder/197 dager Åpen periode: ≥ 104 uker/24 måneder/2 år
Datakutt	Primæranalyse: Desember 2018 Endelig analyse: Desember 2020
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Deltakerne i N-MOmentum ble i rekrutteringsperioden stratifisert på AQP4-IgG status, og videre på om deltakerne var i region Japan vs. ikke Japan. Deltakerne var ikke stratifisert på tidligere behandling med rituksimab eller andre monoklonale antistoffer.

Det er utført en post hoc analyse av deltakere i N-MOmentum som tidligere var behandlet med rituksimab (32). Av de 213 AQP4-IgG-seropositive pasientene var 16 tidligere behandlet med rituksimab (12 randomisert til inebilizumab, 4 til placebo).

### Relevante pågående studier

Av pågående studier rapportert av Amgen innenfor relevant terapiområde (NMOSD) er evaluering av farmakokinetikk, farmakodynamikk og sikkerhet blant barn og unge (NCT05549258), fase 4 langsiktig åpen sikkerhetsstudie (NCT06180278), sikkerhet i svangerskapet (NCT05909761), samt en retrospektiv, observasjonsstudie som skal gjøre en head-to-head sammenligning av inebilizumab mot rituksimab (NCT06068829).

Etter DMP sine søk på [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) pågår det også studier av inebilizumab for andre indikasjoner; for eksempel NMDAR encefalitt (NCT04372615), IgG4-relatert sykdom (NCT04540497), systemisk sklerose (NCT05198557), myastenia gravis (NCT04524273). Kliniske studier er planlagt og registrert for systemisk lupus (NCT06570798).

#### DMPs vurdering

N-MOmentum ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av inebilizumab, og er en randomisert fase 2/3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er placebo, og dette er relevant komparator for inebilizumab i andrelinje. En evidenssyntese er nødvendig for å etablere relativ effekt mot rituksimab, som er relevant komparator for inebilizumab i førstelinje. Evidenssyntesen vurderes i kapittel 2.3.

N-MOmentum er imidlertid ikke en andrelinjestudie. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i kapittel 3. PICO.

## 2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Amgen har utført en evidenssyntese ettersom det ikke foreligger direkte sammenliknende studier av inebilizumab versus rituksimab på nåværende tidspunkt. Evidenssyntesen er basert på N-MOmentum (3) for inebilizumab og en studie av rituksimab av Kim og medarbeidere i 2011 (6), begge identifisert i litteratursøkene beskrevet i kapittel 2.1. For å beregne relativ effekt av inebilizumab sammenlignet med rituksimab har Amgen gjennomført en uankret Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC). Amgen vurderer at analysen ikke viser en signifikant forskjell mellom inebilizumab og rituksimab i tid-til-attakk (matched hazard rate 0.538 [95 % konfidensintervall 0.201-1.443],  $p = 0.218$ ).

For en mer detaljert beskrivelse og vurdering, se Appendiks 2: Evidenssyntese, og kapittel 2.4.

## 2.4 DMPs vurdering

DMP vurderer at antakelsen om exchangeability ikke er oppfylt i den innsendte evidenssyntesen (se Appendiks 2: Evidenssyntese).

DMP har vurdert at ingen komparatorstudier i det innleverte litteratursøket oppfyller antakelsen om exchangeability. DMP har derfor ikke bedt Amgen om å levere en indirekte sammenligning mot andre komparatorstudier, men har spurt om Amgen kjenner til ytterligere evidens som kan benyttes for å vurdere relativ effekt av inebilizumab sammenlignet med rituksimab.

Amgen har bekreftet til DMP at de ikke har ytterligere dokumentasjon.

DMP konkluderer derfor med at det ikke finnes dokumentasjon per i dag for å etablere relativ effekt mellom inebilizumab og rituksimab. DMP kan derfor ikke vurdere om inebilizumab er bedre, dårligere eller likeverdig med rituksimab.

For at det skal være relevant med en kostnad-per-QALY-analyse av inebilizumab i førstelinje må det være dokumentert en mereffekt av inebilizumab sammenlignet med rituksimab. DMP har derfor ikke vurdert den innsendte kostnad-per-QALY analysen mot rituksimab.

## 3. PICO

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### 3.1.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Studiepopulasjonen for AQP4-IgG-seropositive pasienter i N-MOmentum bestod av 94 % kvinner, med gjennomsnittsalder 42 år i placebo-gruppen versus 43 år i inebilizumab-gruppen. I placebo-gruppen var 46 % av pasientene hvite, hvorav 29 % av disse av spansk eller latinsk herkomst. I inebilizumab-gruppen var 53 % av pasientene hvite, hvorav 16 % av spansk eller latinsk herkomst. I placebo-gruppen var 8 % av pasientene tidligere behandlet med rituksimab, versus 7 % i inebilizumab-gruppen.

Tabell 4. Pasientkarakteristika ved studiestart for AQP4-IgG-seropositive NMOSD-pasienter som deltok i N-MOmentum (1). Innsendt av Amgen.

	N-MOmentum trial	
	Placebo (n=52)	Inebilizumab (n=161)
<b>Alder (år)</b>	42.4 (14.3)	43.2 (11.6)
<b>Kvinner</b>	49 (94%)	151 (94%)
<b>Etnisitet</b>		
Amerikansk-indisk, urfolk fra Alaska	5 (10%)	11 (7%)
Asiatisk	8 (15%)	37 (23%)
Svart eller afroamerikansk	5 (10%)	14 (9%)
Hvit	24 (46%)	86 (53%)
Hvorav latinamerikansk eller latino	15 (29%)	25 (16%)
Andre	10 (19%)	12 (8%)
Flere kategorier	0	1 (1%)
<b>Sykdomsvarighet (år)</b>	2.9 (3.5)	2.5 (3.4)
<b>Attakktipe ved siste angrep</b>		
Optisk nevritt	19 (37%)	77 (48%)
Myelitt	32 (62%)	94 (58%)
Hjerne eller hjernestamme	8 (15%)	6 (4%)
<b>Tidligere behandling</b>		
Noen som helst behandling	51 (98%)	159 (99%)
Plasmaferese	26 (50%)	58 (36%)
Intravenøst immunglobulin	3 (6%)	8 (5%)
<b>Tidligere vedlikeholdsbehandling</b>		
Enhver tidligere immunsuppressiv behandling	36 (69%)	112 (70%)



Kortikosteroider	21 (40%)	74 (46%)
Ikke-biologisk immunsuppresjon	25 (48%)	77 (48%)
Azatioprin	21 (40%)	62 (39%)
Mykofenolatmofetil	7 (13%)	25 (16%)
Metotreksat	0	2 (1%)
Biologisk middel	5 (10%)	23 (14%)
Rituksimab	4 (8%)	12 (7%)
Interferon beta	1 (2%)	6 (4%)
Natalizumab	0	2 (1%)
Glatirameracetat	0	2 (1%)
Ingen tidligere immunsuppressiv behandling	16 (31%)	49 (30%)
Gadolinium-forsterkende lesjoner ved studiestart	0.8 (0.9)	1.2 (1.2)
EDSS skår ved studiestart	4.4 (1.6)	3.8 (1.8)
Årlig attackrate ved studiestart	1.5 (1.4)	1.7 (1.5)

Gjennomsnitt (standardavvik), eller n (%).

EDSS - Expanded Disability Status Scale

### Rituksimaberfarne pasienter

Det var 17 pasienter (7 %) av totalpopulasjonene i N-MOmentum som hadde brukt rituksimab tidligere, og av disse var 16 pasienter AQP4-IgG-seropositive (inebilizumab: n=12, placebo: n=4). En post hoc-analyse undersøkte effekt og sikkerhet hos pasienter tidligere behandlet med rituksimab (32), se kapittel 3.4.1.

## 3.1.2 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter DMP har konsultert forteller at det ikke finnes registre eller andre datakilder med karakteristika over pasienter med NMOSD i Norge. Pasientpopulasjonen i N-MOmentum har ifølge medisinske fageksperter omtrent samme alder som pasientpopulasjonen i Norge, men pasientpopulasjonen i Norge vil ha en litt større andel menn, og sannsynligvis en annerledes sammensetning av etnisitet.

Medisinske fageksperter forteller at tidligere behandling for deltakerne i N-MOmentum var relativt lik som i den norske befolkningen på det tidspunktet studien startet i 2015. Per i dag vil imidlertid pasientene være tidligere behandlet med rituksimab i førstelinje. I norsk klinisk praksis vil årsak til overgang fra rituksimab til inebilizumab være sykdomsaktivitet på rituksimab eller alvorlige bivirkninger.

## 3.1.3 DMPs vurdering

Randomiseringen i N-MOmentum ser hovedsakelig tilfredsstillende ut. Placebo-armen har en noe ulik etnisk sammensetning, noe høyere EDSS-skår ved studiestart, færre tidligere tilfeller av optisk nevritt og flere angrep i hjerne eller hjernestamme sammenlignet med inebilizumab-armen. Ifølge EMA forventes det ikke at disse små forskjellene har signifikant betydning for primær- og sekundærendepunkter (1).

DMP vurderer at ulik kjønnssammensetning trolig ikke vil påvirke overførbarheten av effektresultatene ettersom det ikke er vist noen betydelig innvirkning på eliminering (clearance) av inebilizumab i



populasjonsfarmakokinetiske undersøkelser og basert på subgruppeanalyser som viste konsistent behandlingseffekt på tvers av kjønn (1). Ifølge medisinske fagekspert, har man sett at etnisitet kan påvirke effekt av medikamenter ved multippel sklerose, men dette er ikke studert ved NMOSD, sannsynligvis på grunn av få pasienter.

### Rituksimaberfarne pasienter

Studiepopulasjonen i N-MOmentum samsvarer ikke med relevant populasjon for inebilizumab i norsk klinisk praksis, det vil si pasienter som ikke kan bruke rituksimab på grunn av utilstrekkelig effekt, alvorlige bivirkninger eller antistoffdannelse. Dette er nærmere vurdert i kapittel 3.4.1.

## 3.2 Intervensjon

### 3.2.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 5. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: preparatomtale (2))

	Klinisk dokumentasjon	Norsk klinisk praksis
Dosering	Intravenøs infusjon med inebilizumab 300 mg på dag 1 og dag 15, deretter hver 6. måned.	Det antas at inebilizumab vil doseres i henhold til preparatomtalen.  Den anbefalte startdosen er 300 mg (3 hetteglass på 100 mg) intravenøs infusjon, som 2 uker senere følges av en andre 300 mg intravenøs infusjon.  Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 300 mg intravenøs infusjon hver 6. måned.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	28 uker randomisert, placebo-kontrollert, dobbeltblindet periode, $\geq 2$ år åpen studieperiode	Til progresjon, dannelse av antistoffer eller uakseptable bivirkninger. Sannsynlig med behandling i over 5 år.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	I monoterapi med unntak av kortikosteroider før, under og 2 uker etter første infusjon	I monoterapi med unntak av kortikosteroider før hver infusjon med inebilizumab som angitt i preparatomtalen (1)

### 3.2.2 DMPs vurdering

DMP mener at intervensjonen i N-MOmentum i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, men understreker at pasientene i norsk klinisk praksis normalt behandles med monoklonalt antistoff i minst fem år (8), mens den placebokontrollerte studievarigheten var 28 uker, samt ytterligere to år i en åpen studieperiode. Kort studievarighet gir usikkerhet om forventet langtidseffekt.

Ifølge medisinske fagekspert er effekten av monoklonale antistoffer vedvarende så lenge de kan stå på medisinen. På grunn av bivirkninger som følge av behandlingen, er det rimelig å anta at noen pasienter må bytte til andre behandlinger.

### 3.3 Komparator

#### 3.3.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

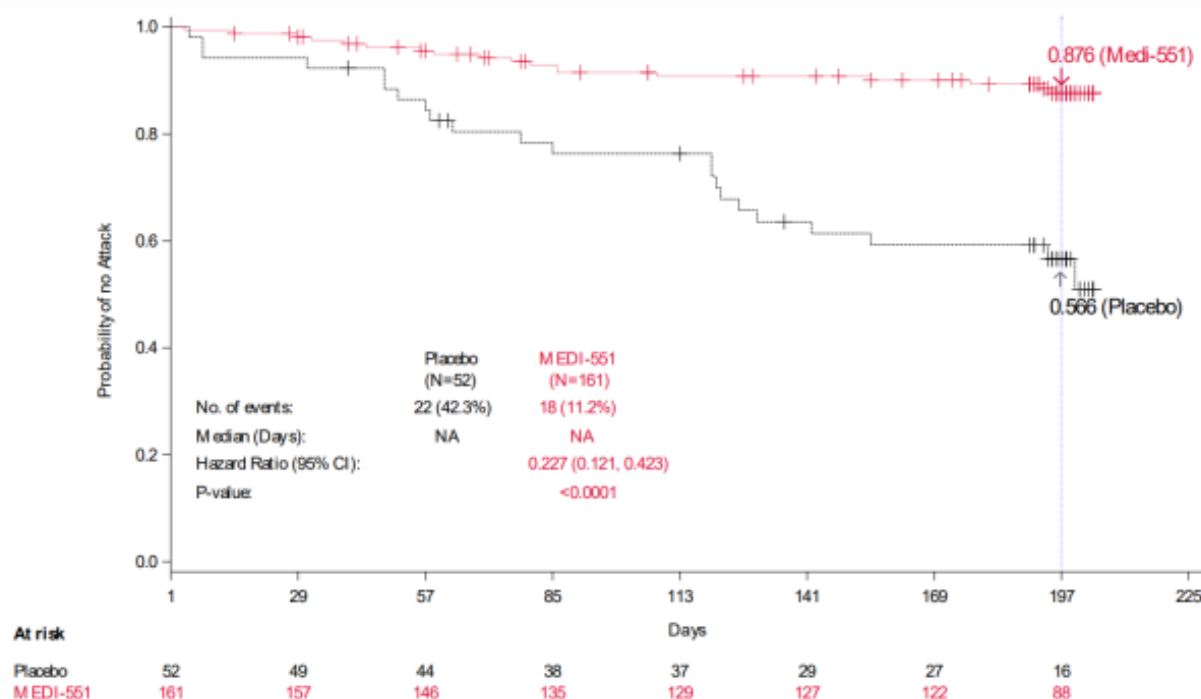
Placebo var komparator i N-MOmentum. Placebo ble administrert ved hjelp av intravenøs infusjon på samme måte som inebilizumab. Pasientene i placebo-armen fikk ingen behandling bortsett fra kortikosteroider før første intravenøse infusjon med placebo og de første to ukene av den randomiserte-kontrollerte perioden etterfulgt av én ukes nedtrapping. Denne behandlingen var lik i armene (1).

#### 3.3.2 DMPs vurdering

I N-MOmentum var det ikke tillatt med samtidig bruk av immunsuppressive behandlinger. I andrelinje vil pasienter i norsk klinisk praksis bli tilbudt forebyggende behandling i form av andre monoklonale antistoffer, eller andre immunsuppressive behandlinger. I kliniske studier av andre legemidler med MT for NMOSD (satralizumab og eculizumab), har det blitt gitt bakgrunnsbehandling med immunsuppressiv behandling (azatioprin, mykofenolatmofetil, kortikosteroider). Relativ effekt målt i studien kan derfor være overestimert sammenlignet med det som er forventet i norsk klinisk praksis.

### 3.4 Kliniske utfallsmål

Av 231 deltakere i N-MOmentum, ble 175 randomisert til inebilizumab og 56 til placebo. Totalt 213 deltakere var AQP4-IgG-seropositive (161 randomisert til inebilizumab versus 52 til placebo) (1). Inklusjonen ble stoppet tidlig, før det målsatte antall deltakere var inkludert, grunnet tydelig demonstrasjon av effekt og betinget statistisk styrke på over 99 % for primærfallet (3).



Figur 1. Kaplan-Meier plot for primærendepunktet, tid-til-attakk i den placebokontrollerte fasen for AQP4-IgG seropositive NMOSD-pasienter. Kilde: EMA EPAR Assessment report (1). Medi-551: Inebilizumab, HR: Hasard ratio.

Fire av 161 (2,5 %) randomisert til inebilizumab og to av 52 (3,8 %) randomisert til placebo fullførte ikke den randomiserte perioden (1). Primærendepunktet i N-MOmentum (3) var tid-til-attakk vurdert av en uavhengig, blindet bedømmelseskomite i den randomiserte, dobbeltblindede, placebo-kontrollerte perioden. Ved siste dag i den randomiserte, placebo-kontrollerte perioden, dag 197, hadde 18 pasienter (11 %) hatt et angrep i inebilizumab-gruppen sammenlignet med 22 pasienter (42 %) i placebo-gruppen blant AQP4-IgG-positive pasienter (Hazard ratio [95 % konfidensintervall]: 0,227 [0,121-0,423],  $p < 0,0001$ ) (1, 3) (Figur 1). Ingen nytte av behandlingen ble observert hos AQP4-IgG-seronegative pasienter (1).

Resultater for primærendepunktet og sekundærendepunkter i den placebokontrollerte fasen i N-MOmentum for AQP4-IgG seropositive NMOSD-pasienter er vist i Tabell 6. Færre pasienter i inebilizumab-armen hadde forverring av EDSS, aktive MR-lesjoner og sykehusinnleggelses sammenlignet med placebo-armen (Tabell 6). Det var ingen forskjell i binokulær synsskarphet (Tabell 6).

Tabell 6 Resultatet for primærendepunktet og utvalgte viktige sekundære utfallsmål fra N-MOmentum (seropositive pasienter). Kilde: EMA EPAR Assessment report (1).

Endepunkt	Inebilizumab (n=161)	Placebo (n=52)	
Tid-til-angrep, n (%)	18 (11,2 %)	22 (42,3 %)	HR: 0,227 [95 % KI: 0,121 til 0,423], p-verdi <0,0001
Forverring av EDSS skår, n (%)	25 (15,9 %)	18 (34,6 %)	Odds ratio: 0,371 [95 % KI: 0,181 til 0,763], p-verdi = 0,007
Binokulær synsskarphet, least squares gjennomsnitt (standardfeil)	0,562 (0,572)	0,600 (0,999)	Least squares gjennomsnittlig forskjell: -0,038 (1,153) [95 % KI: -2,312 til 2,236], p-verdi = 0,974
Aktive MR lesjoner, gjennomsnittlig antall lesjoner (standardavvik)	1,7 (1,0) (n=74, 46 %)	2,3 (1,3) (n=31, 60 %)	Rate ratio: 0,568 [95 % KI: 0,385 til 0,836], p-verdi = 0,0042
Sykehusinnleggelses, gjennomsnittlig antall innleggelses (Standardavvik)	1,0 (0) (n=8, 5 %)	1,4 (0,8) (n=7, 13 %)	Rate ratio: 0,258 (95 % KI: 0,090, 0,738), p-verdi = 0,0115

Subgruppeanalyser viste at behandlingseffekten var konsistent på tvers av angrep i optikusnerven versus ryggmargen, enstemmig versus ikke enstemmig bedømmelse av angrep, ved inklusjon av alle utprøvermistenkede angrep, og på tvers av kjønn, regioner (Japan vs. ikke Japan; og Europa og Israel vs. Nord Amerika vs. Pan-Stillehavsområdet og Asia vs. resten av verden), EDSS ved studiestart og kroppsmasseindeks (undervektig versus normalvektig og overvektig versus fedme), antall tidligere angrep, sykdomsvarighet (1).

#### Rituksimaberfarte pasienter

Av totalpopulasjonen i N-MOmentum (n=231), hadde 17 av deltakerne tidligere fått rituksimab i behandling av sin NMOSD. Av disse var 16 AQP4-IgG-seropositive (12 randomisert til inebilizumab (7,5 %) og 4 til placebo (7,7 %)). Inklusjonskriterier i studien var > 6 måneder siden siste rituksimabdose.

Amgen har presentert resultater fra en post hoc-analyse av N-MOmentum (32) med de 17 rituksimaberfarne deltakerne, hvorav en pasient var seronegativ. I den randomiserte, kontrollerte perioden fikk 1 av 13 pasienter i inebilizumab-gruppen et angrep, versus 0 av 4 i placebo-gruppen (32). Etter oppstart på inebilizumab ble 5 av 17 (29 %) (2 av 4 i placebo-gruppen og 3 av 13 i inebilizumab-gruppen) trukket fra studien (årsaker er ikke oppgitt).

### 3.4.1 DMPs vurdering

Tid-til-angrep er, ifølge medisinske fageksperter, et godt utfallsmål for sykdommen, ettersom årlig angrepshastighet er problematisk ved lav hyppighet av angrep. Angrepene ble vurdert av en bedømmelseskomite istedenfor av utprøver. Utprøverbekreftet vurdering ble imidlertid anbefalt i vitenskapelig rådgivning, ettersom utprøvers vurdering bedre representerer klinisk praksis og beslutningstaking (1). Sensitivitetsanalysene viser imidlertid at om angrepvurdering var komité eller utprøver ikke hadde nevneverdig betydning for effektvurderingen (1).

Utover kortikosteroider før, under og etter intravenøs infusjon av inebilizumab, var det ikke tillatt med immunsuppressiv bakgrunnsbehandling og det ble ikke benyttet en aktiv komparator. Ettersom nesten alle pasientene som deltok i N-MOmentum allerede stod på behandling for sin NMOSD ved inklusjon, betyr det at alle i placebo-armen måtte avslutte medisinen de stod på og være uten behandling i den randomiserte, kontrollerte perioden på 28 uker. Dette kan ha ført til flere angrep i placebo-armen enn man ville sett i klinisk praksis hvor pasientene ville fortsatt på behandling.

Grunnet tidlig stopp i rekrutteringen, har studien ikke statistisk styrke for analyse av sekundære utfallsmål, og signifikante statistiske tester på sekundære utfallsmål bør derfor være støttet av klinisk relevant bedring (1). Den kliniske relevansen av resultatene for endepunktene EDSS-skår og MR-lesjoner er derfor usikker (1). De sekundære endepunktene (herunder EDSS, binokulær synsskarphetsskår, MR identifiserte lesjoner og optisk nevromyelitt-relaterte sykehusinnleggelses) er heller ikke utviklet og validert til bruk ved NMOSD, selv om de kan være nyttige i klinisk vurdering av funksjonstap og alvorlighet på pasientnivå. Det er i tillegg metodiske svakheter knyttet til behandling av manglende data, høy korrelasjon med primærendepunktet, og utfordringer med tidspunktet for måling av EDSS-skår tilknyttet angrep (1). Medisinske fageksperter forteller at EDSS-skår brukes i norsk klinisk praksis, men at det er utfordringer knyttet til inter- og intrarater reliabilitet. Resultatene for synsskarphet bør tolkes med forsiktighet ettersom metoden for å måle synsskarphet tester begge øyene samtidig (som kompenserer hverandre), mens episoder med optisk nevritt ved NMOSD oftest rammer et øye (1).

#### Rituksimaberfarne pasienter

DMP vurderer at post hoc-analysen av pasienter som hadde brukt rituksimab tidligere i N-MOmentum har flere svakheter:

- Det var kun 17 pasienter (7 %) av totalpopulasjonene i N-MOmentum som hadde brukt rituksimab tidligere, og av disse var 16 pasienter AQP4-IgG-seropositive (inebilizumab: n=12, placebo: n=4).
- I norsk klinisk praksis vil inebilizumab være aktuell til pasienter som ikke kan bruke rituksimab på grunn av utilstrekkelig effekt, alvorlige bivirkninger eller antistoffdannelse. I N-MOmentum er årsaken til at behandling med rituksimab ble avsluttet, rapportert for 10 av de 17 rituksimaberfarne pasientene. Av disse var det kun 4 pasienter som avsluttet på grunn av pågående sykdomsaktivitet under behandling med rituksimab. De andre årsakene var endret forsikringsdekning (n=4), ny behandler (n=1) og deltakelse i N-MOmentum (n=1). Årsakene til behandlingsbytte i studien er derfor i liten grad representative for norsk klinisk praksis. Hva som er årsaken til at førstelinjebehandling avsluttes, kan ha betydning for forventet effekt og bivirkninger av andrelinjebehandling.

- Tid (median) mellom siste dose rituksimab og første dose studiemedisin var 1,5 år (spredning 0,8 – 4,4) i inebilizumab-armen og 1,3 år (spredning 0,9 – 3,1) i placebo-armen hos de rituksimaberfarne pasientene i N-MOmentum. Inklusjonskriteriet var at det hadde gått minst 6 måneder siden siste rituksimabdose. DMP vurderer at det er sannsynlig med en «carry-over» effekt av rituksimab i både inebilizumab og kontroll-armen. Medisinske fagekspertene DMP har konsultert sier at *«veldig få i N-MOmentum-studien er behandlet med rituksimab i forkant av inebilizumab. Effekten av rituksimab virker i alle fall i to års tid, og vil derfor bære med seg en effekt inn i studien i begge grupper. Det blir vanskelig å tolke effekt og kost-nytte»*.
- I post hoc-analysen av effekt og sikkerhet av inebilizumab hos rituksimaberfarne pasienter, er alle pasientene i placebo-armen (både +/- tidligere behandling med rituksimab, altså hele kontrollpopulasjonen) brukt som referansegruppe. DMP vurderer at dette kan overestimere relativ effekt av inebilizumab hos rituksimaberfarne pasienter, blant annet på grunn av mulig «carryover» effekt av rituksimab.
- Det er svært stor risiko for systematiske skjevheter i post hoc-analysen. Studiepopulasjonen var ikke stratifisert på tidligere bruk av rituksimab (eller andre monoklonale antistoffer), og det er svært få pasienter i post hoc-analysen. Det er skjevheter mellom armene ved studiestart når det gjelder median alder (inebilizumab: 47 år, placebo: 37 år) og median antall B-celler (inebilizumab: 240 CD19+celler/ $\mu$ l og 236 CD20+celler/ $\mu$ l, placebo: 150 CD19+celler/ $\mu$ l og 151 CD20+celler/ $\mu$ l). Sykdomsvarighet og EDSS-skår ved studiestart er ikke rapportert for de rituksimaberfarne pasientene. Det kan ikke utelukkes at studiepasientene som har fått tidligere behandling med rituksimab er en selektert gruppe, for eksempel kan rituksimab ha vært forbeholdt pasienter med mest alvorlig sykdom i tiden før N-MOmentum startet i 2015.

DMP vurderer derfor at post hoc-analysen ikke er egnet verken til å estimere relativ effekt til bruk i en kostnad-per-QALY-analyse av inebilizumab i andrelinje, og heller ikke til å vurdere om relativ effekt av inebilizumab versus placebo hos rituksimaberfarne pasienter er tilsvarende som hos totalpopulasjonen i N-MOmentum.

Amgen har bekreftet til DMP at det ikke foreligger annen randomisert evidens for relativ effekt av inebilizumab versus placebo etter tidligere bruk av rituksimab enn post hoc-analysen.

I dialog med DMP viser Amgen til en retrospektiv gjennomgang av journalene til 14 NMOSD pasienter som ble behandlet med inebilizumab etter rituksimab (33), hvorav 13 av 14 pasienter var AQP4-IgG-seropositive. Grunnet mangel på kontrollgruppe kan resultatene fra denne kasusrapporten ikke benyttes til å belyse relativ effekt av inebilizumab etter rituksimab. DMP vurderer at denne studien har noen av de samme svakhetene som post hoc-analysen av N-MOmentum (se over), noe som gjør tolkningen av resultatene vanskelig. Bytte til inebilizumab skjedde mindre enn 6 måneder siden siste rituksimabdose for 10 av de 14 pasientene, og det er derfor sannsynlig med «carryover» effekt av rituksimab. Årsaken til behandlingsbytte var sykdomsaktivitet for kun 6 av de 14 pasientene, mens andre årsaker var for eksempel endret forsikringsdekning, pasientens ønske og FDA-godkjenning av inebilizumab. DMP vil også påpeke at 4 av de totalt 6 pasientene som fikk sykdomsgjennombrudd ved behandling med rituksimab var relatert til for sen redosering av rituksimab (fra 8 måneder – 4 år siden siste dose med rituksimab) (33).

Amgen viser til at polymorfismer i *FCGR3A*-genet kan påvirke den terapeutiske responsen på rituksimab hos pasienter med NMOSD (23). Dette betyr at individer med spesifikke *FCGR3A*-polymorfismer kan oppleve ulik grad av effekt når de behandles med rituksimab. En post hoc-analyse av N-MOmentum undersøker om genpolymorfismen påvirker effekt av inebilizumab, og finner ikke signifikante forskjeller i

effekt (24). Mangelen på signifikant forskjell kan imidlertid skyldes for lav statistisk styrke, ettersom analyse av assosiasjoner mellom genotype og fenotype krever relativt store utvalg. Inebilizumab kan derfor muligens være et bedre behandlingsalternativ for pasienter med den aktuelle genpolymorfismen, men det foreligger ikke tilstrekkelig vitenskapelig dokumentasjon for dette per i dag.

Rituksimab og inebilizumab er begge monoklonale antistoffer mot B-celler. Rituksimab bindes spesifikt til celleoverflateantigenet CD20, som finnes på pre-B og modne B-lymfocytter (34). Inebilizumab bindes spesifikt til CD19 som også finnes på pre-B og modne B-lymfocytter, inkludert plasmablaste og visse plasmaceller (17). Da EMA vurderte MT for inebilizumab påpekte de at det kan være et teoretisk rasjonale for at depleksjonen av B-celler øker med behandling som retter seg mot CD19 sammenlignet med CD20, ettersom CD19 uttrykkes bredere enn CD20. Samtidig er virkningsmekanismen av inebilizumab beskrevet som delvis ukjent, og det er ikke undersøkt i kliniske studier hvilken effekt inebilizumab har hos CD19+/CD20- pasienter med AQP4-IgG-seropositiv NMOSD.

DMP mener derfor at inebilizumab vil kunne ha effekt hos enkeltindivider ved sykdomsgjennombrudd på rituksimab, men at det på gruppenivå kan være mer sannsynlig at et monoklonalt antistoff med en annerledes virkningsmekanisme enn inebilizumab har bedre effekt. Anbefalingen fra Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS) (14) er at ved behandlingssvikt på et monoklonalt antistoff, bør behandlingen byttes til et annet monoklonalt antistoff, fortrinnsvis med en annen virkningsmekanisme: «*In case of treatment failure with a monoclonal antibody, therapy should be switched to another monoclonal antibody, preferably with a different mode of action*» sitert fra Kümpfel et al. 2023, Box 6 (14).

Oppsummert, vurderer DMP at inebilizumab har vist en relevant mereeffekt sammenlignet med placebo i å forhindre angrep hos pasienter med AQP4-IgG-seropositiv NMOSD i N-MOmentum. Det er imidlertid svært usikkert om den relative effekten observert i N-MOmentum er overførbart til pasienter som har sviktet på eller har dannet antistoffer mot rituksimab. DMP vurderer at det per nå ikke foreligger egnet dokumentasjon for å etablere relativ effekt av inebilizumab versus placebo hos rituksimaberfarne pasienter, som kan informere en kostnad-per-QALY-analyse av inebilizumab i andrelinje.

### 3.4.2 Uønskede medisinske hendelser

Bivirkningene rapportert oftest hos inebilizumab-behandlede pasienter, som oppgitt i preparatomtalen (2), var urinveisinfeksjon (26,2 %), nasofaryngitt (20,9 %), øvre luftveisinfeksjon (15,6 %), atralgi (17,3 %) og ryggmerter (13,8 %). De alvorlige bivirkningene rapportert oftest hos inebilizumab-behandlede pasienter, var infeksjoner (11,1 %) (inkludert urinveisinfeksjoner (4,0 %), pneumoni (1,8 %)) og NMOSD (1,8 %) (1).

Det var ingen dødsfall under den randomiserte, kontrollerte perioden, og 3 dødsfall i den åpne forlengede studieperioden, hvorav et dødsfall muligens kan relateres til inebilizumab (1).

Inebilizumab bør ikke benyttes hos pasienter med pågående infeksjoner, inkludert hepatitt B, tuberkulose og progressiv multifokal leukoencefalopati (sjelden betennelse i hjernen). Inebilizumab bør heller ikke brukes av personer med alvorlig svekket immunsystem eller aktiv kreft (1).

I den randomiserte, kontrollerte perioden på 28 uker i N-MOmentum, fikk 2 deltakere (1,2 %) alvorlige bivirkninger av inebilizumab som medførte seponering og 4 deltakere (2,5 %) hadde bivirkninger av inebilizumab som medførte doseavbrudd. I placebo-armen var det ingen alvorlige bivirkninger som medførte seponering eller doseavbrudd.

### 3.4.3 DMPs vurdering

EMA har vurdert at inebilizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget MT for behandling av voksne pasienter med NMOSD, seropositive for AQP4-IgG-antistoff. DMP vurderer derfor ikke nytte-risiko forholdet. EMA påpeker at sikkerhetsprofilen til inebilizumab er i tråd med sikkerhetsprofilen til andre monoklonale antistoffer mot B-celler, men at den korte oppfølgingstiden og relativt få deltakere gir betydelig usikkerhet. EMA konkluderer med at hovedbekymringen er alvorlige og opportunistiske infeksjoner, spesielt fordi inebilizumab var assosiert med en gradvis nedgang i immunglobuliner, som ikke nådde et platå (1).

Det foreligger ikke dokumentasjon som muliggjør en vurdering av sikkerheten av inebilizumab sammenlignet med rituksimab, eller sikkerhet av inebilizumab etter tidligere bruk av rituksimab.



## 4. Legemiddelkostnader

Beregningene av legemiddelkostnader og budsjettvirkninger ved innføring av Uplizna er basert på maksimal AUP. Uplizna administreres som intravenøs infusjon. Den anbefalte startdosen er 300 mg (3 hetteglass på 100 mg), som repeteres 2 uker senere. Den anbefalte vedlikeholdsdosen er 300 mg hver 6. måned. En pasient vil derfor motta tre infusjoner det første året og to infusjoner per år i påfølgende år. Legemiddelkostnader per pasient basert på maksimal AUP uten mva. er vist i Tabell 7.

Årlig legemiddelkostnad per pasient for Uplizna blir 1,7 millioner NOK i år 1 og 1,1 millioner NOK per år fra år 2 og videre (maksimal AUP uten mva.). DMP antar at behandlingen er langvarig.

Tabell 7. Legemiddelkostnader per pasient for Uplizna. Pris pr. pakning (maksimal AUP uten mva).

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad år 1 (NOK)	Kostnad år 2 og utover (NOK)
Uplizna	Hetteglass 3x10 ml (à 100 mg inebilizumab)	300 mg (3 hetteglass på 100 mg) intravenøs infusjon	569 952,45	1 709 857	1 139 905

Det er bestilt en metodevurdering med rituksimab og placebo som komparatorer. Rituksimab er relevant komparator i førstelinje, og placebo er relevant komparator i andrelinje (se kapittel 1.4).

Plassering av inebilizumab i behandlingsalgoritmen – enten på linje med rituksimab eller avgrenset til pasienter med utilstrekkelig effekt, alvorlige bivirkninger eller antistoffdannelse med rituksimab – vil ha betydning for hvilket prisnivå som er akseptabelt.

### Førstelinjebehandling

DMP vurderer at det ikke er dokumentert en mereffekt av inebilizumab sammenlignet med rituksimab (se kapittel 2.4 og Appendiks 2).

DMP har beregnet kostnader knyttet til behandling med rituksimab, som benyttes til forebyggende behandling ved NMOSD utenfor godkjent indikasjon. Ifølge NevroNEL (8) er optimal dose ved NMOSD ukjent, og de oppgir at ved norske universitetssykehus brukes 1000 mg som første dose, eventuelt repetert etter 14 dager. Videre dosering er vanligvis 500 mg eller 1000 mg hver sjette måned. Etter 1-2 år gis som oftest 500 mg hver sjette måned, eventuelt 1000 mg hver sjette til niende måned. Ifølge medisinske fagekspertene som DMP har konsultert individualiseres doseringen av rituksimab, og man ser blant annet på grad av B-celle depleksjon. Dersom man legger til grunn en startdose på 1000 mg, som repeteres to uker senere, og deretter en vedlikeholdsdose på 500 mg hver 6. måned vil en pasient ha behov for tre infusjoner (totalt 2 500 mg) det første året, og to infusjoner (totalt 1 000 mg) i påfølgende år. Pris for et hetteglass på 50 ml (500 mg rituksimab) er NOK 10 509,6 (maksimal AUP uten mva.) (35). Årlig legemiddelkostnad per pasient for rituksimab blir da **NOK 52 458** per år i år 1 og **NOK 21 019** per år fra år 2 og utover (maksimal AUP uten mva.). Rituksimab gis som en intravenøs infusjon, og kostnader forbundet med administrasjon vil komme i tillegg.

Det finnes biotilsvarende legemidler og etablert priskonkurransen for rituksimab, og de faktiske legemiddelkostnadene er lavere enn det som er presentert her ettersom det foreligger konfidensielle rabatter på flere av legemidlene.



### Andrelinjebehandling

DMP vurderer at det per nå ikke foreligger egnet dokumentasjon for å etablere relativ effekt av inebilizumab versus placebo hos rituksimaberfarne pasienter (se kapittel 3.4.1). Det mangler derfor grunnlag for å gjøre en kostnad-per-QALY-analyse i andrelinje.

DMP vurderer at det kan være relevant å se hen til prisnivået for innførte legemidler i andrelinje ved multippel sklerose for å vurdere hva som kan være kostnadseffektivt prisnivå for inebilizumab i andrelinje ved NMOSD, grunnet patofysiologiske likheter med multippel sklerose. Rituksimab er innført til behandling av multippel sklerose, og andre anti-CD20 behandlinger er innført «når annet, rimeligere anti-CD20 antistoff er vurdert uegnet» (36-38).

DMP mener det også kan være relevant å se hen til tocilizumab, som også er aktuell andrelinjebehandling etter rituksimab i norsk klinisk praksis i dag (se kapittel 1.3 og 1.4). Tocilizumab (RoActemra og Tyenne) gis som intravenøs infusjon hver fjerde uke, eller som penn/sprøyte en gang i uken. For intravenøs infusjon gis 8mg/kg kroppsvekt opptil maks 800 mg. For sprøyte/penn gis 162 mg/uke. Legemiddelkostnaden for Tyenne, som i dag er det rimeligste alternativet basert på godkjent maksimalpris, er NOK 7 260 (maksimal AUP uten mva) per 20 ml á 20 mg/ml for intravenøs infusjon, og NOK 9 930 for 4 ferdigfylte sprøyter/penner. Maksimal legemiddelkostnad per år for behandling med tocilizumab ved høyeste dosering er NOK 188 755 (maksimal AUP uten mva) ved intravenøs administrasjon og NOK 129 090 (maksimal AUP uten mva) for administrasjon med sprøyte/penn. I tillegg tilkommer kostnader knyttet til intravenøs administrasjon på NOK 46 245 per år, og for administrasjon av sprøyte dersom pasienten ikke ønsker å sette sprøyte/penn selv. Kostnaden for intravenøs administrasjon er basert på DMP sin enhetskostnadsdatabase (2024). Det finnes biotilsvarende legemidler og etablert priskonkurranse for tocilizumab, og de faktiske legemiddelkostnadene er lavere enn det som er presentert her.

Beregninger basert på konfidensielle legemiddelpriser vil kunne fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

## 5. Budsjettberegninger

### 5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med inebilizumab ved NMOSD i Norge

DMP har utført budsjettberegninger med bakgrunn i den skisserte bruken av Uplizna, altså hos pasienter med behandlingssvikt på rituksimab<sup>4</sup>, ved utvikling av antistoffer mot rituksimab eller grunnet alvorlige bivirkninger. De medisinske fagekspertene estimerer at 1-2 pasienter vil være aktuelle for bytte fra rituksimab til annen monoklonal antistoffterapi per år på bakgrunn de overnevnte årsakene. Basert på dette har DMP lagt til grunn at 1-2 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med Uplizna per år, tilsvarende 5-10 pasienter i år 5 (Tabell 8).

Tabell 8. Antall pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Uplizna, dersom Uplizna blir innført	1-2	2-4	3-6	4-8	5-10

### 5.2 Legemiddelkostnader per pasient

Legemiddelkostnader per pasient basert på maksimal AUP med mva., og som benyttes i budsjettberegningene er vist i Tabell 9. DMP antar at behandlingen er langvarig.

Tabell 9. Legemiddelkostnader per pasient for Uplizna. Pris pr. pakning (maksimal AUP inkl. mva.).

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad år 1 (NOK)	Kostnad år 2 og utover (NOK)
Uplizna	Hetteglass 3x10 ml (à 100 mg inebilizumab)	300 mg (3 hetteglass på 100 mg) intravenøs infusjon	759 936,60	2 279 810	1 519 873

Ved en eventuell innføring av inebilizumab i andrelinje, er det ifølge medisinske fagekspertene ingen spesifikk behandling i andrelinje som vil bli helt eller delvis forskjøvet.

### 5.3 Andre kostnader

Uplizna gis som en intravenøs infusjon på sykehus og det påløper derfor administrasjonskostnader pålydende NOK 3 555, 3 ganger i år 1 og deretter 2 ganger i året. DMP vurderer at kostnader knyttet til administrasjon er lav og av begrenset betydning, og har derfor ikke inkludert dem i beregning av budsjettkonsekvenser.

<sup>4</sup> Per i dag er handelsnavnene for rituksimab MabThera og Rixathon

## 5.4 Budsjettkonsekvenser for legemiddelkostnader i spesialisthelsetjenesten

DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken.

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 8 og legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 9.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 10.

Tabell 10. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Uplizna til behandling av NMOSD (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Inebilizumab blir innført	2 279 810 - 4 559 620	3 799 683 – 7 599 366	5 319 556– 10 639 112	6 839 429 – 13 678 858	8 359 302 – 16 718 604
Inebilizumab blir ikke innført	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning	2 279 810 - 4 559 620	3 799 683 – 7 599 366	5 319 556– 10 639 112	6 839 429 – 13 678 858	8 359 302 – 16 718 604

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent NOK 8,4 -16,7 millioner i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

## Referanser

1. EMA. Uplizna: EPAR - Assessment report2022 06.01.2024. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uplizna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/uplizna-epar-public-assessment-report_en.pdf).
2. EMA. Uplizna: EPAR - Product information2025 22.1.2025. Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/uplizna-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_no.pdf).
3. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pitttock SJ, Wingerchuk DM, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394(10206):1352-63.
4. Kvistad SA, Wergeland S, Torkildsen Ø, Myhr KM, Vedeler CA. [Neuromyelitis optica]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2013;133(19):2057-61.
5. Mealy MA, Mossburg SE, Kim SH, Messina S, Borisow N, Lopez-Gonzalez R, et al. Long-term disability in neuromyelitis optica spectrum disorder with a history of myelitis is associated with age at onset, delay in diagnosis/preventive treatment, MRI lesion length and presence of symptomatic brain lesions. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:64-8.
6. Kim SH, Kim W, Li XF, Jung IJ, Kim HJ. Repeated treatment with rituximab based on the assessment of peripheral circulating memory B cells in patients with relapsing neuromyelitis optica over 2 years. *Arch Neurol*. 2011;68(11):1412-20.
7. UpToDate. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Clinical features and diagnosis2024 25.11.2024. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd-clinical-features-and-diagnosis?search=nmosd&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E46&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H110399420](https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd-clinical-features-and-diagnosis?search=nmosd&source=search_result&selectedTitle=1%7E46&usage_type=default&display_rank=1#H110399420).
8. NevroNEL. Nevromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)2024 25.11.2024. Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdomsgrupper/demyeliniserende-sykdommer/andre-demyeliniserende/neuromyelitis-optica-nmoneuromyelitis-optica-spectrum-disorders-nmosd#behandling>.
9. Capobianco M, Ringelstein M, Welsh C, Lobo P, deFiebre G, Lana-Peixoto M, et al. Characterization of Disease Severity and Stability in NMOSD: A Global Clinical Record Review with Patient Interviews. *Neurol Ther*. 2023;12(2):635-50.
10. Jonsson DI, Sveinsson O, Hakim R, Brundin L. Epidemiology of NMOSD in Sweden from 1987 to 2013: A nationwide population-based study. *Neurology*. 2019;93(2):e181-e9.
11. Papp V, Illes Z, Magyari M, Koch-Henriksen N, Kant M, Pflieger CC, et al. Nationwide prevalence and incidence study of neuromyelitis optica spectrum disorder in Denmark. *Neurology*. 2018;91(24):e2265-e75.
12. UpToDate. Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): Treatment and prognosis2024 25.11.2024. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd-treatment-and-prognosis?search=nmosd&source=search\\_result&selectedTitle=2%7E46&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/neuromyelitis-optica-spectrum-disorder-nmosd-treatment-and-prognosis?search=nmosd&source=search_result&selectedTitle=2%7E46&usage_type=default&display_rank=2).
13. Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, Torres-Camacho I, Garcia-Cifuentes E, Muñoz O. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102869.
14. Kümpfel T, Giglhuber K, Aktas O, Azyenberg I, Bellmann-Strobl J, Häußler V, 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*. 2024;271(1):141-76.
15. Nye metoder. ID2019\_042 Eculizumab (Soliris) - Indikasjon II2022 25.11.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ekulizumab-soliris-indikasjon-ii/>.
16. Nye metoder. ID2022\_143 Ravulizumab (Ultomiris) - Indikasjon IV2022 25.11.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ravulizumab-ultomiris-indikasjon-iv/>.
17. Nye metoder. ID2020\_013 Satralizumab (Enspryng)2022 25.11.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/satralizumab-enspryng/>.
18. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2020\_013: Satralizumab (Enspryng) som monoterapi eller i kombinasjon med immunsuppressiv terapi til behandling av nevromyelitt optisk spektrumforstyrrelse (neuromyelitis optica spectrum disorder)

(NMOSD) hos voksne pasienter og ungdommer fra 12-års alder som er seropositive for anti-aquaporin-4 IgG (AQP4-IgG). Oslo: Statens legemiddelverk; 2022.

19. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2017\_0201, ID2019\_0211, ID2019\_0432, ID2019\_613, ID2020\_0034 – Ekulizumab (Soliris). Oslo: Statens legemiddelverk; 2022.
20. Zhang C, Zhang M, Qiu W, Ma H, Zhang X, Zhu Z, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):391-401.
21. Ayzenberg I, Kleiter I, Schröder A, Hellwig K, Chan A, Yamamura T, et al. Interleukin 6 receptor blockade in patients with neuromyelitis optica nonresponsive to anti-CD20 therapy. *JAMA Neurol.* 2013;70(3):394-7.
22. Du C, Zeng P, Han JR, Zhang TX, Jia D, Shi FD, et al. Early Initiation of Tocilizumab Treatment Against Moderate-to-Severe Myelitis in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Immunol.* 2021;12:660230.
23. Lotan I, Charlson RW, Ryerson LZ, Levy M, Kister I. Effectiveness of subcutaneous tocilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;39:101920.
24. Ringelstein M, Ayzenberg I, Harmel J, Lauenstein AS, Lensch E, Stögbauer F, et al. Long-term Therapy With Interleukin 6 Receptor Blockade in Highly Active Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *JAMA Neurol.* 2015;72(7):756-63.
25. Papp V, Magyari M, Möller S, Sellebjerg F, Battistini JL, Svendsen KB, et al. Mortality of the Danish Nationwide AQP4 Antibody-Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Patient Cohort. *Neurology.* 2024;102(5):e209147.
26. Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol.* 2013;70(9):1110-7.
27. Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, Asgari N, Ashtari F. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017;264(9):2003-9.
28. Yuan C LY, Hao Y, Yan L, Liang J, Jin H. Mechanism of Rituximab in the Treatment of Neuromyelitis Optica. *Farmacia.* 2022;70(4):636-42.
29. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005;64(7):1270-2.
30. Zhao D, Ren K, Lu J, Liu Z, Li Z, Wu J, et al. Rituximab at lower dose for neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter, open-label, self-controlled, prospective follow-up study. *Front Immunol.* 2023;14:1148632.
31. Yang CS, Yang L, Li T, Zhang DQ, Jin WN, Li MS, et al. Responsiveness to reduced dosage of rituximab in Chinese patients with neuromyelitis optica. *Neurology.* 2013;81(8):710-3.
32. Flanagan EP, Levy M, Katz E, Cimbara D, Drappa J, Mealy MA, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOMentum Study. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;57:103352.
33. Osborne B, Romanow G, Hemphill JM, Zarif M, DeAngelis T, Kaplan T, et al. Case report: Transition from anti-CD20 therapy to inebilizumab for 14 cases of neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol.* 2024;15:1352779.
34. EMA. MabThera: EPAR - Produktinformasjon2009 5.12.2024. Available from: [https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mabthera-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_no.pdf).
35. Legemiddelsøk. Legemiddelvisning - MabThera (500 mg)2024 25.11.2024. Available from: <https://www.legemiddelsok.no/sider/Legemiddelvisning.aspx?pakningId=3b89162d-121a-47eb-94f9-1ef4de2f72e1&searchquery=rituksimab&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;gen;par;&pane=0>.
36. Nye Metoder. ID2020\_066: Ofatumumab (Kesimpta) - Indikasjon IV. 2023 7.2.2025]. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ofatumumab-kesimpta-indikasjon-iv/>.
37. Sykehusinnkjøp. Helseforetakernes avtaler for legemidler til behandling av MS2024 7.2.2025. Available from: <https://www.sykehusinnkjop.no/4927f1/siteassets/avtaledokumenter/avtaler-legemidler/ms/avtaleoversikt-multipel-sklerose.pdf>.
38. Nye metoder. ID2022\_111: Ublituximab (Briumvi)2024 13.02.2025. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/ublituximab-briumvi/>.
39. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriya T, Ochi K, Maruyama H, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(4):298-306.

# Appendiks 1: Litteratursøk for relativ effekt

Amgen har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser den 23.05.2023, oppdatert den 23.03.2024.

Formålet med litteratursøket var å identifisere evidens for klinisk effektivitet og sikkerhet fra randomiserte, kontrollerte studier og deres åpne studieperioder i tillegg til klinisk effektivitet data fra real-world evidence hos pasienter med NMOSD.

Det ble søkt i følgende databaser:

Embase, Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews; Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects, National Health Service Economic Evaluation søkestrategi, Econlit søkestrategi.

Søkestrenger er innlevert.

Tabell 1. PICO for systematisk litteratursøk levert av Amgen.

	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Populasjon	Pasienter med NMOSD	Annen sykdom enn NMOSD Ikke-mennesker Friske, frivillige
Intervensjon	Monoklonale antistoffer (inebilizumab, rituksimab, ublituksimab, belimumab, daratumumab, ofatumumab, ocrelizumab, mil62, BAT4406F, satralizumab, tocilizumab, eculizumab, ravulizumab, FcRn-hemmere, batoclimab, orelabrutinib, zanubrutinib, edralbrutinib, azatioprin, mykofenolatmofetil, cyklofosamid, takrolimus, telitacicept, glukokortikoider, metotreksat, cyklosporin A, mitoksantron, NPB-01, intravenøst immunglobulin G, plasmaferese)	Studier som ikke inkluderte minst en av de listede intervensjonene i inklusjonskriteriene
Komparator	Alle inkluderte og ikke-inkluderte intervensjoner	Ingen
Utfall	Tid-til-attakk, årlig attakkrate, endringer i funksjonshemmingsskåre (f.eks. EDSS), endring i synsskarphetsskåre, antall aktive MR-lesjoner, antall pasienter med positive anti-legemiddel antistoffer (ADAs), sikkerhetsutfall, sykdomsrelaterte pasientrapporterte utfall (f.eks. MSIS-29), sykdomsrelatert livskvalitet.	Ingen begrensninger
Studiedesign/publikasjonstype	- Randomiserte kontrollerte studier - Systematiske oversiktsartikler og meta-analyser (kun for kryssjekk) - Enarmede studier, for eksempel fase 1 og 2 (kriterie lagt til ved oppdatert litteratursøk)	- Ikke-mennesker, pre-kliniske studier - Reviewer, Editorials, Notater, Kommentarer, Brev - Fase 1 dosefinner- eller farmakokinetiske studier - pasientrapporter - Real-world evidence studier (prospektive og retrospektive studier, observasjonsstudier, tverrsnittsstudier, database eller registerstudier)

Språkrestriksjoner	Engelsk språk	Fulltekst ikke publisert på engelsk
--------------------	---------------	-------------------------------------

I det originale litteratursøket inkluderte Amgen kun randomiserte, kontrollerte studier, men i det oppdaterte søket ble i tillegg enarmede studier inkludert. Systematiske oversikter og meta-analyser ble gjennomgått for kryssjekk.

Seleksjon av studier ble utført av to uavhengige reviewere, og utført i to steg: 1) vurdering av tittel og sammendrag, 2) vurdering av fulltekst. PRISMA flytskjema er innlevert. Det er gitt beskrivelse fra hvilket datakutt studien er inkludert. Litteratursøket er omfattende og inkluderer alle intervensjoner som komparator, hvorav kun rituksimab er relevant.

Det originale systematiske litteratursøket ga 3054 treff. Etter fjerning av duplikater, ble 2167 treff vurdert, hvorav 1994 ble ekskludert i steget som vurderte tittel og sammendrag. Av disse ble 13 unike randomiserte, kontrollerte studier inkludert, hvorav én på inebilizumab (N-MOMentum (5)) og tre på rituksimab med henholdsvis komparator azatioprin + kortikosteroid (27), cyklofosamid (28) og Rin-01 studien av placebo (20).

Et oppdatert søk utført 13.03.2024 ga ytterligere 571 treff. I dette søket ble i tillegg ikke-randomiserte, enarmede kliniske studier (fase 1 eller 2) fra originalsøket vurdert, hvorav 15 unike enarmede studier og 4 flerarmede studier ble inkludert. Dette søket identifiserte ytterligere fire studier av rituksimab (6, 29-31) deriblant Kim et al. 2011 (6), og ingen nye studier av inebilizumab.

Tabell over data som er trukket ut av studiene er innlevert. Det er rapportert ROB-vurdering av N-MOMentum (Low risk of bias) og Kim et al 2011 (Serious to Critical risk of bias).

### **DMPs vurdering**

Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. PICO for søket var tilfredsstillende Tabell 1.

Litteratursøket er tilstrekkelig oppdatert og ikke eldre enn 6 måneder ved innsendelsestidspunkt. Litteratursøket ser ut til å være utført og rapportert i henhold til PRISMA retningslinjer for systematiske oversikter. Relevant komparator er inkludert.

Det ser ut til at alle relevante studier er identifisert. De fleste studier er identifisert direkte fra søk og få studier er identifisert ved kryssjekk av referanselister.

De identifiserte studiene er av relevante populasjoner, relevant intervensjon og komparator, og relevante data er ekstrahert.

I hovedsøket er kun randomiserte, kontrollerte studier inkludert, mens i det oppdaterte søket per 13.3.2024 er i tillegg enarmede studier inkludert.

### **DMPs konklusjon**

Innsendt litteratursøk er tilstrekkelig dokumentert, og inklusjons- og eksklusjonskriterier er relevante.



## Appendiks 2: Evidenssyntese

### Innsendt

Basert på litteratursøk har Amgen valgt ut én studie av rituksimab (3) til indirekte sammenligning mot inebilizumab basert på N-MOmentum (1). Amgen har levert en uankret MAIC som sammenligner tid-til-attakk for inebilizumab versus rituksimab, ved slutten på den randomiserte, kontrollerte perioden (197 dager) og etter 2 år i den åpne perioden av studien. Det er ikke tydelig beskrevet hvordan Amgen valgte ut komparatorstudien for rituksimab av Kim og medforfattere (6).

### DMP sin vurdering

#### *Exchangeability*

N-MOmentum ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av inebilizumab og er en randomisert fase 2/3 studie vurdert av EMA. Kim et al. 2011 sin studie av rituksimab er en enarmet, åpen, prospektiv observasjonsstudie.

Forutsetninger for å gjøre en indirekte sammenlikning er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare i studiene som inkluderes.

DMP har derfor vurdert forutsetningen om exchangeability i de to innsendte studiene på henholdsvis inebilizumab og rituksimab. DMP har i tillegg vurdert om den randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindede studien Rin-01 av rituksimab kan være relevant for en indirekte sammenligning mot inebilizumab.

Tabell 1. Sammenligning av studiedesign til relevante studier identifisert i systematiske litteraturstudier levert av Amgen (n gjelder for AQP4-IgG-positiv NMOSD populasjon)

	N-MOmentum (3)	Kim et al. 2011 (6)	Rin-01 (39)	Implikasjoner for indirekte sammenligning
Studiedesign	Randomisert, kontrollert, dobbeltblindet	Enarmet, prospektiv studie	Randomisert, kontrollert, dobbeltblindet	Kim et al 2011 er vurdert til alvorlig risiko for systematiske skjevheter av Amgen.
Intervensjon	inebilizumab	rituksimab	rituksimab	
Komparator	Placebo	-----	Placebo	
Stratifisering	AQP4-IgG-status, og deretter region Japan vs. ikke-Japan	Ingen	Antall attakker de foregående to år, og steroid dose	
n	Inebilizumab: 161 Placebo: 52	21	Rituksimab: 19 Placebo: 19	Studiene av rituksimab har få deltakere
Samtidig behandling	Kortikosteroider før infusjon og første 2 uker av randomisert periode etterfulgt av nedtrapping 1 uke	Tidligere behandling ble stoppet før oppstart på rituksimab	Kortikosteroider med gradvis nedtrapping gjennom hele studieperioden på 72 uker	Samtidig behandling med kortikosteroider i Rin-01 vil kunne påvirke effektstørrelsen, og utfordrer exchangeability med N-MOmentum



Viktigste inklusjonskriterier	<p>-NMOSD diagnose ved screening-tidspunkt (AQP4-IgG-seropositivitet), eller seronegativ uten typiske lesjoner og som oppfylte Wingerchuk 2006 kriteriene).</p> <p>- Voksne (<math>\geq 18</math> år) med EDSS score <math>\leq 7.5</math> (<math>\leq 8</math> hvis utprøver og monitor var enige om at pasienten var i rimelig stand til å delta i studien).</p> <p>- <math>\geq 1</math> angrep siste året, eller <math>\geq 2</math> angrep siste 2 år</p> <p>- Pasienter med tilbakefall rett før studiestart måtte ha minst 4 uker hvor tilbakefallssymptomer var stabile eller i bedring før randomisering</p>	<p>-Relapserende optisk nevromyelitt ifølge diagnostiske kriterier fra 2006 eller NMOSD</p> <p>- minst ett angrep siste året før oppstart på rituksimab</p>	<p>- 16–80 år med AQP4-seropositivitet eller tidligere seropositivitet</p> <p>- tidligere optisk nevroitt eller myelitt</p> <p>- behandlet med orale kortikosteroider <math>\geq 5</math> mg/dag hvor doseendring holdt seg <math>\leq 10</math> % siste 3 mnd før registrering</p> <p>- EDSS-skår <math>\leq 7</math></p> <p>- neurologisk stabile</p>	
Viktigste eksklusjonskriterier	<p>- immunsuppressiv bakgrunnsterapi under studien</p> <p>- Samtidig eller tidligere behandling med andre monoklonale antistoffer med gitte karanteneperioder for hver enkelt (6 måneder for rituksimab, <math>\geq 1</math> mnd for intravenøst immunglobulin, <math>\geq 3</math> måneder for natalizumab, cyclosporin, methotrexate, mitoxantrone, cyclophosphamide, tocilizumab, eculizumab)</p> <p>- Samtidig sykdom som krever steroidbehandling de siste 6 måneder før screening</p>	<p>Hjertesvikt, lever- eller nyresykdom, tidligere kreftsykdom, kronisk infeksjon, uvanlig totalt blodcelleantall, gravide kvinner, eller i reproducerbar alder og ikke villig til å bruke prevensjon</p>	<p>- kortikosteroid-dose <math>&gt;30</math> mg/dag</p> <p>-immunsuppressiv behandling utenom steroider</p>	<p>Kortikosteroidbruk før studiestart er ulik på tvers av studiene, ingen av studiene tillot annen immunsuppressiv behandling enn steroider</p>
Varighet (uker)	28	104	72	Ulik varighet vil kunne påvirke den målte effekten på angrep, og utfordrer exchangeability mellom studiene
Primærutfall	Tid-til-angrep	Årlig angrepkrate	Tid-til-angrep	
Definisjon av angrep	<p>Angrep ble vurdert av blindet, uavhengig bedømmelseskomite, og var definert som forverring av visuell undersøkelse, endring i</p>	<p>Angrep ble definert som objektiv forverring av neurologiske symptomer som økte EDSS-skår.</p>	<p>Angrep ble vurdert av hovedutprøver ved hvert studiesenter, definert i henhold til tre kriterier; 1)</p>	<p>Variasjon i hvem som vurderer angrep, og definisjon av angrep vil kunne påvirke angrepfrekvens og sammenlignbarhet</p>

	EDSS, eller nye lesjoner påvist med MR	Ikke oppgitt hvem som vurderte attack.	forverring av synsskarphet, synsfelt eller kritisk flimmerfrekvens, 2) nye MR lesjoner eller en forsinkelse i visuell fremkalt respons, 3) endringer tilskrevet optisk nevritt som vurdert av hovedutprøver	på tvers av studiene
--	--	--	---	----------------------

Tabell 2. Sammenligning av pasientkarakteristika for relevante studier identifisert i systematiske litteratursøk levert av Amgen (n gjelder for AQP4-IgG-positiv NMOSD populasjon)

	N-MOmentum (3)	Kim et al. 2011 (6)	Rin-01 (39)	Implikasjoner for indirekte sammenligning
Alder ved studiestart	Inebilizumab: 43 Placebo: 42	41	Rituximab: 53 Placebo: 47	Med sykdomsvarighet tatt i betraktning er alder ved diagnosetidspunkt likt for N-MOmentum og Rin-01, mens deltakerne i Kim et al var yngre ved diagnosetidspunkt. Høyere alder ved diagnosetidspunkt er assosiert med et mer alvorlig forløp (12)
Sykdomsvarighet (år)	Inebilizumab: 2,5 Placebo: 2,9	4,5a	Rituximab: 10 Placebo: 6,7	Sykdomsvarigheten varierer mellom studiene, hvor Rin-01 som skiller seg mest ut. Ettersom første attack ofte er etterfulgt av relativt tette attacker de første fem årene uten forebyggende behandling (7), kan man anta at ulik sykdomsvarighet vil kunne påvirke effekt
Andel kvinner, (%)	Inebilizumab: 94 Placebo: 94	95	Rituximab: 89 Placebo: 100	Flest kvinner i alle studiene, ikke antatt å ha særlig betydning.
Etnisitet (%)	Hvit: 52 Asiatisk: 21	Asiatisk: 100	Asiatisk: 100	Kan påvirke effekt ved multipel sklerose ifølge medisinske fagekspert, men uvisst om det påvirker effekt ved NMOSD
Årlig attackrate før studiestart	Inebilizumab: 1,682 Placebo: 1,456	2,9a	Rituximab: 1,4 Placebo: 0,7	Årlig attackrate er høyere i Kim et al 2011 og kan indikere et mer alvorlig forløp av NMOSD, som vil kunne påvirke antall attacker også under behandling
EDSS ved studiestart	Inebilizumab: 3,8 Placebo: 4,4	Rituximab: 4,8	Rituximab: 3,5 Placebo: 4	EDSS var høyere i Kim et al. 2011. Ved høyere EDSS forventes dårligere effekt av behandling.
Andel med nytt attack i studieperioden ved studieslutt, n (%)	Inebilizumab: 18 (11) Placebo: 22 (42)	6 (28,6)	Rituximab: 0 (0) Placebo: 7 (37)	

a Oppgitt for hele studiepopulasjonen (inkludert AQP4-IgG-seronegative).

I Tabell 1 og tabell 2 har DMP sammenstilt karakteristika fra studiene som inngikk i evidenssyntesen, N-MOmentum (3) og Kim et al. 2011 (6), i tillegg til karakteristika fra den randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindede studien av rituksimab Rin-01 (39) som også ble identifisert i Amgen sitt litteratursøk.

Studier som inngår i indirekte sammenligninger bør ideelt sett være randomiserte, kontrollerte studier med lav risiko for systematiske skjevheter, og ha relativt likt design og pasientkarakteristika. Ikke-kontrollert evidens gir høy risiko for systematiske skjevheter og konfundering. Amgen har vurdert risiko for systematiske skjevheter i Kim et al 2011 til å være alvorlig.

Det er betydelige forskjeller i studiedesignet til N-MOmentum og Kim et al. i den innleverte evidenssyntesen, som bryter med forutsetningen om likhet. DMP vurderer at Rin-01- studien har et mer sammenlignbart design med N-MOmentum. Imidlertid er det viktige forskjeller mellom studiene, blant annet når det gjelder samtidig behandling, definisjon av attackk, stratifisering og studievarighet (Tabell 1), noe som gjør at denne studien heller ikke er egnet for en indirekte sammenligning.

Det er videre forskjeller i populasjonenes alder, alder ved diagnosetidspunkt, sykdomsvarighet, og etnisitet i begge de tilgjengelige studiene av rituksimab (Tabell 2). Ettersom første attackk ofte er etterfulgt av relativt tette attackker de første fem årene uten forebyggende behandling (7), er det mulig at ulik sykdomsvarighet vil kunne påvirke observert effekt. Årlig attackrate før inklusjon i studien er høyere i Kim et al 2011 og kan indikere et mer alvorlig forløp av NMOSD, som vil kunne påvirke antall attackker også under behandling. Expanded disability status scale (EDSS) er ulik ved studiestart på tvers av de ulike studiene, hvor man forventer en lavere effekt av behandling ved høyere EDSS.

Samlet sett vurderer DMP at antakelsen om exchangeability ikke er oppfylt i den innleverte evidenssyntese.

DMP vurderer at den randomiserte, kontrollerte, dobbeltblindede Rin-01-studien av rituksimab heller ikke er egnet for en indirekte sammenligning mot N-MOmentum, hovedsakelig grunnet ulik studievarighet, ulik sykdomsvarighet, ulik definisjon av attackker, og samtidig behandling med kortikosteroider. DMP har derfor ikke bedt Amgen om å levere en indirekte sammenligning mot Rin-01, men spurt om Amgen kjenner til ytterligere evidens som kan benyttes for å vurdere relativ effekt av inebilizumab sammenlignet med rituksimab.

Amgen har bekreftet til DMP at de ikke har ytterligere dokumentasjon.

#### *Statistisk modell*

Ettersom forutsetningene for en indirekte sammenligning ikke er oppfylt, har ikke DMP vurdert de statistiske metodene i den innsendte uankrede MAIC analysen.

## Appendiks 3: Kommentarer fra produsent

### Amgen: Vedlegg til metodevurdering av inebilizumab (Uplizna) til AQP4+ NMOSD

Amgen takker for muligheten til å gi innspill på metodevurderingen av inebilizumab (Uplizna) til behandling av neuromyelitis opticaspektrumforstyrrelser (NMOSD) som er anti-akvaporin-4 immunoglobulin G (AQP4-IgG)-seropositive. Vi forstår vurderingen om stor grad av usikkerhet i den innsendte indirekte sammenligningen mellom inebilizumab og rituksimab. En slik usikkerhet må likevel forventes når man lager indirekte sammenligninger mot off-label hvor dokumentasjonsgrunnlaget ofte er svært begrenset. Dette gjelder særlig for sjeldne sykdommer som NMOSD. I dette tilfellet er rituksimab kun studert i små, lokale studier, noe som gjør en indirekte sammenligning høyst usikker.

Gitt tilbakemelding fra kliniske eksperter om at rituksimab anses som en godt etablert førstelinjebehandling, er vi enig i at inebilizumab kan være et aktuelt alternativ for pasienter som opplever nye angrep, danner antistoffer mot rituksimab eller får alvorlige bivirkninger av rituksimab. Studier viser at 25-48% av pasientene opplever tilbakefall på rituksimab ved behandling av NMOSD. Som nevnt i innsendt dokumentasjon og i rapporten, er det blant annet kjent at rituksimab har begrenset effekt hos NMOSD-pasienter med en bestemt polymorfisme i FCGR3A-genet, som er til stede hos omkring 48% av pasientene med NMOSD. I følge medisinske fageksperter finnes det per i dag ingen etablert andrelinjebehandling for NMOSD. Det finnes heller ingen behandlinger med markedsføringstillatelse (MT) for NMOSD som er innført i spesialisthelsetjenesten. Dette understreker det betydelige udekkede medisinske behovet for nye behandlingsoptimaliteter med robust dokumentasjon av effekt og sikkerhet.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) indikerer at det kan være relevant å se hen til behandlingstaksten for tocilizumab som en pekepinn på kostnadseffektiv pris i andrelinje. Tocilizumab er verken en etablert andrelinjebehandling, innehar markedsføringstillatelse (MT) for NMOSD eller er innført i spesialisthelsetjenesten til behandling av NMOSD. Vi mener det er feil å prissammeligne med legemidler som verken har indikasjon eller er metodevurdert for NMOSD, samtidig som det påpekes at det ikke finnes en etablert andrelinjebehandling i klinisk praksis. Tocilizumab er kun ett av flere nevnte legemidler nevnt i behandlingsveiledningen NevroNEL, og vår klare oppfatning er at de andre legemidlene (blant annet de med MT for NMOSD) også vurderes når man skal velge behandling i andrelinje. Det vil i så fall være relevant å belyse kostnadene for alle anvendte behandlinger, da dette vil gi et bedre bilde av faktisk ressursbruk.

NMOSD er en sjelden og alvorlig sykdom, og det estimeres at 1-2 nye pasienter vil ha behov for behandling hvert år. Inebilizumab kan være et godt alternativ for disse få pasientene. Selv om DMP påpeker at det foreligger begrenset data på bruk av inebilizumab etter rituksimab, viser post hoc-analysen av N-MOmentum, samt det nevnte real-world-studiet, en klar trend på at bruk av rituksimab før inebilizumab ikke påvirker effekten (1). En post-hoc analyse fra N-MOmentum viste heller ingen

sammenheng mellom nevnte FCGR3A-polymorfisme og behandlingsrespons på inebilizumab (2).

### **Referanser**

1. Flanagan EP. Multiple Sclerosis and Related Disorders 2022; doi.org/10.1016/j.msard.2021.103352.
2. Kim HJ. Ann Clin Transl Neurol 2023;10:2413-2420.