



## Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis

Kategori: Legemiddel

Sykdomsområde: Spesialisthelsetjenesten; Nevrologi

Generisk navn: Eculizumab

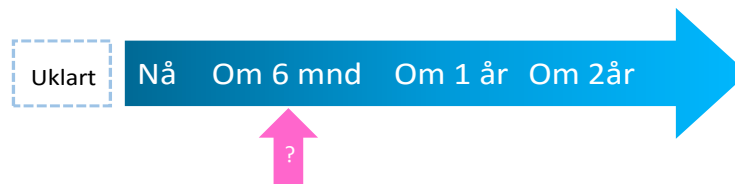
Produktnavn: Soliris

Produsent: Alexion Europe SAS (1)

Søkestermer/synonymer: **eculizumab**; Soliris; Solaris; AX-451; C5 cleavage inhibitor; 5G1-1, anti-C5 monoclonal antibody 5G1-1; h5G1.1; **Myasthenia Gravis**

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Eculizumab er godkjent og tatt i bruk for andre indikasjoner (behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) og atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS)), i Norge og EU. Eculizumab er foreløpig ikke godkjent for gjeldende indikasjon, men søknad om godkjenning ble innlevert til Det europeiske legemiddelbyrå (EMA) i januar 2017 (1). Legemiddelet ble tildelt «orphan drug designation» dvs status som legemiddel utviklet for behandling av sjeldne sykdommer, av EMA i 2014, (1).

### Forventet finansieringsordning

Sykehus	<input checked="" type="checkbox"/>
Blå resept	<input type="checkbox"/>
Egenfinansiering	<input type="checkbox"/>
Usikkert	<input type="checkbox"/>

### Beskrivelse av den nye metoden

Den forventede bruken gjelder behandling av behandlingsrefraktær seropositiv generalisert myasthenia gravis (gMG). Eculizumab er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG2/4k-antistoff som selektivt hemmer aktivering av komplementsystemet ved å spesifikt binder til komplementprotein C5 slik at dannelse av det terminale komplementkompleks C5b-9 forhindres. Eculizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktiveringen som er nødvendige i immunresponsen mot mikroorganismer (opposisjonering) og fjerning av immunkomplekser. Behandlingen gis som intravenøs infusjon. Doseringsregime er indikasjonsavhengig, for gMG har eculizumab blitt gitt i følgende doser i kliniske studier: startdose på 900 mg hver uke de første 4 ukene, så vedlikeholdsdose på 1200 mg annen hver uke.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myasthenia gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom i nevrologisk område. Ved impulsoverføring fra perifere nerver til muskulaturen frigjøres det vanligvis en transmittersubstans, acetylkolin, som binder seg til reseptorer på muskelcellenes overflate og utløser sammentrekning av muskulaturen. Ved seropositiv MG påvises antistoffer mot acetylkolinreseptorer i tverrstripet muskulatur (viljestyrte muskler). Autoantistoffene ved seropositiv MG fører til feil i impulsoverføringen mellom nervesystemet og musklene, dels fordi de blokkerer acetylkolin-reseptorene, dels fordi de bidrar til at reseptorene ødelegges ved aktivering av komplementsystemet. Resultatet er muskelsvakhet og lammelse i den rammede muskulaturen. Områdene i og rundt øynene affiseres vanligvis først. Ved gMG øker utbredelsen av lammelsene til også å omfatte overkroppen, armene og bena. Sykdommen kan omfatte kun et fåtall muskler, men den kan også angripe all tverrstripet muskulatur. Sykdomsforløpet er ofte svingende og raske forverringer kan bli livstruende når respirasjonsmusklene affiseres (2). En nasjonal epidemiologisk studie fra 2009 identifiserte omkring 900 seropositive MG pasienter i Norge (3). Det

regnes med at en liten andel av disse vil oppleve behandlingsresistens til eksisterende behandlinger, og vil dermed være aktuelle for behandling med eculizumab.

### Dagens behandlingstilbud

Medikamentell behandling av gMG har som mål å oppnå remisjon med ingen eller minimale symptomer og uten uakseptable bivirkninger. Anbefalingene er stort sett basert på klinisk erfaring og små studier. Primært brukes kolinesterasehemmer, vanligvis pyridostigmin som symptomatisk behandling. Immunmodulerende behandling med glukokortikoid alene eller i kombinasjon med immunsuppressive midler (azatioprin, ciklosporin, takrolimus) kan benyttes hos pasienter som fortsatt har betydelige symptomer til tross for symptomatisk behandling. En pasient med gMG anses som behandlingsrefraktær dersom de overnevnte tiltakene ikke leder til tilstrekkelig sykdomskontroll eller ved opplevelse av uakseptable bivirkninger. Ved tilfeller av terapiresistans gMG kan følgende legemidler forsøkes: cyklofosamid, rituximab, og intravenøs immunoglobiner (4,5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurdering

- Legemiddelet er ikke tidligere vurdert i Norge.
- Vi har identifisert en relevant engelsk tidlig-vurdering (2).

#### Kliniske studier

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfall	Studienummer*	Forventet ferdig
N= 14 Pasienter 18 -80 år med diagnostisert gMG	Induksjonsfase: eculizumab 600 mg per uke, gitt i 4 doser Vedlikeholdsfase: eculizumab 900 mg hver 2. uke, gitt i 7 doser	placebo, lik doseringsregime	Andel pasienter med forbedring i MG-symptomer, målt med QMG total skår (Quantitative Myasthenia Gravis)	<a href="#">NCT00727194</a>	Ferdig, publiserte data forelå i 2013
N= 125 pasienter 18 år eller eldre med klinisk diagnostisert MG	Induksjonsfase: eculizumab 900 mg per uke, gitt i 4 doser Vedlikeholdsfase: eculizumab 1200 mg hver 2. uke, gitt i 11 doser	placebo, lik doseringsregime	Endring fra baseline i MG-ADL total skår (MG- specific Activities of Daily Living scale)	<a href="#">NCT01997229</a>	Ferdig, publiserte data forelå i 2013
N= 117 Pasienter som fullførte <a href="#">NCT01997229</a>	eculizumab 1200 mg hver 2. uke	ingen	Langtidssikkerhet og tolerabilitet av eculizumab	<a href="#">NCT02301624</a>	Jan 2019

\*ClinicalTrials.gov Identifiser [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Hvilke aspekter er relevante for en metodevurdering

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

### Hva slags metodevurdering er aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

### Hovedkilder til informasjon

1. Specialist Pharmacy Service, UK [Eculizumab \(oppdatert januar 2017\)](#)
2. The National Horizon Scanning and Intelligence Centre, UK [Eculizumab \(Soliris\) for refractory myasthenia gravis April 2016](#)
3. [Taraldsen A et al SEROPOSITIVE MYASTHENIA GRAVIS: A NATIONWIDE EPIDEMIOLOGIC STUDY Neurology July 14, 2009 vol. 73 no. 2 150-151](#)
4. Norsk legemiddelhåndbok [T6.7.1 Myasthenia gravis \(oppdatert april 2016\)Uptodate](#)
5. Sanders et al International consensus guidance for management of myasthenia gravis. [Neurology](#). 2016 Jul 26; 87(4): 419–425.

Se under arkfanen [mer om oss](#) for mer informasjon om prosess og prosedyre for metodevarslng.

Første varsel	August 2016 Norsk tittel med lenke til engelsk tidlig-vurdering (2) publisert i MedNytt; 13.01.2017 Utkast metodevarsel ved Statens legemiddelverk
Siste oppdatering	14.02.2017 Ferdigstilt metodevarsel til publisering i MedNytt og som forslag til Nye metoder (alle lenker sjekket)