

Medicinrådets vurdering af ravulizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom

Patienter med anti-aquaporin-4-antistof-positivitet og EDSS-score ≤ 7 , som har oplevet et attack inden for de seneste 12 måneder, og som ikke har haft tilstrækkelig effekt af rituximab

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. april 2026

Ikrafttrædelsesdato 29. april 2026

Dokumentnummer 236519

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Ravulizumab (Ultomiris)

Indikation Til behandling af voksne patienter med NMOSD, som er anti-aquaporin 4 (AQP4) -antistofpositive

Lægemiddelfirma Alexion Pharma Nordics AB

ATC-kode L04AJ02

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 5. juni 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 11. september 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. marts 2026

Rådets anbefaling 29. april 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 31 uger og 2 dage (157 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende multipel sklerose



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet ravulizumab til behandling af voksne patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD), antistoffer mod proteinet aquaporin 4 (AQP4+) og en EDSS-score ≤ 7 , og som har haft et attack inden for de seneste 12 måneder, og som ikke har haft tilstrækkelig effekt af rituximab (pga. manglende effekt, kontraindikation eller bivirkninger). Rituximab har været benyttet off-label som standardbehandling i dansk klinisk praksis til patienter med AQP4+ NMOSD i mange år. Derudover er rituximab en behandling forbundet med relativt lave omkostninger.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Alexion Pharma Nordics AB.

Neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD)

NMOSD er en kronisk inflammatorisk sygdom, der typisk rammer synsnerver, rygmarven, hjernestammen og hjernen. Funktionsniveauet måles som regel med den såkaldte Expanded Disability Status Scale-score (EDSS-score). EDSS-scoren beror på både patientrapportering (herunder gangfunktion, som er behæftet med betydelige fejlskøn) og objektive fund. EDSS-scoring er forbundet med usikkerhed.

Den væsentligste sygdomsprogression er knyttet til attacker, og sygdommen progredierer kun sjældent i perioder uden attacker. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt attack inden for et år efter første attack. Det er rapporteret, at cirka 90 % af patienterne har gentagne anfald, mens 10 % blot har et enkelt anfald og således har en bedre prognose. Et NMOSD-attack kan true patientens førlighed eller syn, men ofte vil akut behandling af attacker have en effekt på patientens funktionsniveau, og dermed kan EDSS-scoren forbedres fra under et attack til efter et overstået attack. Patienter i Danmark har en medianalder på 48 år ved sygdomsdebut, men NMOSD kan ramme i alle aldre. Cirka 90 % af patienterne er kvinder. Den mediane levetid var 64 år i en dansk NMOSD-kohorte fulgt fra 2006 til 2021, mens den beregnede mediane overlevelse i den generelle danske population (matchet på køn, alder og kalenderår) er 83 år.

Baseret på oplysninger fra det danske skleroseregister er der pr. 01.02.2026 86 danske patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer, hvoraf 33 patienter er i rituximab-behandling. Der er cirka 3-5 patienter i rituximab-behandling, som oplever et attack i løbet af et år. Nogle patienter, som får et attack under rituximab-behandling, fortsætter i rituximab-behandling, mens andre skifter behandling. Der er også få patienter, der skifter fra rituximab til anden behandling pga. bivirkninger.

Ravulizumab

Ravulizumab er et monoklonalt antistof, der hæmmer komplementproteinet C5 og dermed reducerer den skadelige aktivering af komplementsystemet. Ravulizumab har indikation til AQP4+ NMOSD. Ravulizumab er også indiceret til paroksyttisk nokturn hægoglobinuri, generaliseret myasthenia gravis og atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom. Ravulizumab er med i [Medicinrådets lægemiddelrekommandation for](#)



[paroksyttisk natlig hæmoglobinuri](#). Ravulizumab er ikke blevet vurderet af Medicinrådet til atypisk hæmolytisk uræmisk syndrom eller generaliseret myasthenia gravis.

Eculizumab er blevet videreudviklet til ravulizumab ved at udskifte fire aminosyrer i eculizumab for at forlænge halveringstiden og dermed doseringsintervallet fra hver 2. uge til hver 8. uge. Doseringen er vægtbaseret med en startdosis på 2.400 mg for ≥ 40 til < 60 kg, 2.700 mg for ≥ 60 til < 100 kg og 3.000 for ≥ 100 kg som intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af en vægtbaseret vedligeholdelsesdosis på 3.000 mg for ≥ 40 til < 60 kg, 3.300 for ≥ 60 til < 100 kg og 3.600 mg for ≥ 100 kg på dag 15 og derefter én gang hver 8. uge.

Nuværende behandling i Danmark

Efter et attack sættes de fleste patienter i forebyggende behandling med rituximab (off-label) som første valg. Derudover kan der gives lav-dosis steroid i nogle uger til måneder med en individualiseret nedtrapning. Hvis der er bivirkninger, kontraindikationer eller hvis rituximab ikke er effektivt, er azathioprin, mycophenolat mofetil, tocilizumab og intravenøse immunglobuliner alternative (off-label) behandlingsmuligheder (ingen fast behandlingsalgoritme for disse). Eculizumab og inebilizumab er markedsført i Danmark, men Medicinrådet anbefaler ikke disse behandlinger til NMOSD. Hvis disse behandlinger ikke har tilstrækkelig effekt på attackraten, kan behandlingen i sjældne tilfælde være stamcelletransplantation eller kontinuerlige plasmaferesebehandlinger.

Effekt og sikkerhed

Ravulizumab er blevet undersøgt i et open-label, single-arm-studie kaldet CHAMPION-NMOSD, som inkluderede voksne patienter med AQP4+ NMOSD, EDSS-score ≤ 7 og mindst ét attack indenfor de seneste 12 måneder. Den mediane opfølgningstid var 73,5 uger i den primære behandlingsperiode. Ravulizumab-gruppen (n=58) fra CHAMPION-NMOSD blev sammenlignet med placebo-gruppen (n=47) fra RCT'et kaldet PREVENT af eculizumab versus placebo til voksne patienter med AQP4+ NMOSD, der havde mindst ét attack indenfor de seneste 12 måneder.

Ansøger har indsendt data for ITT-populationen og for en subgruppe, som tidligere har fået rituximab (herefter benævnt post-rituximab-subgruppen med 21 patienter i ravulizumabgruppen og 20 patienter i placebo-gruppen). I post-rituximab-subgruppen fortsatte ■■■ af patienterne i ravulizumabgruppen og ■■■ af patienterne i placebo-gruppen med deres igangværende behandling med immunsuppressive terapier (azathioprin, mycophenolat mofetil og/eller kortikosteroid) til forebyggelse af angreb.

I ITT-populationen og post-rituximab-subgruppen var der 0 bekræftede (adjudikerede/komitebedømte) angreb for ravulizumab. I ITT-populationens placebo-gruppe fik 20 patienter et bekræftet attack, og i post-rituximab-subgruppens placebo-gruppe fik 7 ud af 20 patienter et bekræftet attack. Forskellen (ravulizumab minus placebo) i EQ-5D-indekscoren var -0,04 (95 % CI: -0,25; 0,18) ved baseline og 0,03 (-0,26; 0,31) ved opfølgning.

To ud af 58 patienter fik en meningokokinfektion under behandling med ravulizumab på trods af, at de havde modtaget vaccination mod *Neisseria meningitidis* serotyperne A, C, W, Y og B. Ingen i placebo-gruppen fik en meningokokinfektion.



Medicinrådet vurderer, at risikoen for meningokoksygdom (på trods af meningokokkvaccination) og andre opportunistiske infektioner er højere ved behandling med ravulizumab end flere andre immunsupprimerende behandlinger, som anvendes til at forebygge NMOSD-attakker. Derfor vurderer Medicinrådet, at ravulizumab som hovedregel ikke bør være standardbehandling for patienter, som ophører med rituximab-behandling pga. infektion.

Den væsentligste usikkerhed ved det kliniske datagrundlag er, at en væsentlig andel af komparatorgruppen modtog mindre effektiv behandling end behandlingen i dansk klinisk praksis, idet ■ % af studiedeltagerne ikke modtog behandling mod NMOSD, og ■ % modtog kortikosteroid alene. Derfor vurderes atakforebyggelsen at være bedre i dansk klinisk praksis end for placebo-armen i PREVENT.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model, der estimerer omkostningseffektiviteten i post-rituximab-subpopulationen af ravulizumab sammenlignet med standard of care (SoC) ved anvendelse af placebo-armen fra PREVENT.

Analysen tager udgangspunkt i forløbsdata for tid til første bekræftede atak fra CHAMPION-NMOSD- og PREVENT-studiet. Derudover anvendes data fra PREVENT-studiet og Seok et al.[1] til at bestemme transitionssandsynlighederne mellem helbredsstadierne.

For nytteværdier før første atak og ved atak uden langsigtet funktionsnedsættelse anvendes EQ-5D-3L-data fra CHAMPION-NMOSD- og PREVENT-studiet, som er mapet til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Ved atak med langsigtet funktionsnedsættelse anvendes en ekstern kilde for fald i nytteværdier.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem ravulizumab og SoC er ca. ■ DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 3,03 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. ■ DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i tabel A.

Resultatet er behæftet med væsentlig strukturel usikkerhed, idet SoC udgør en underbehandling sammenlignet med dansk klinisk praksis, og idet modellen ikke tillader forbedring af EDSS-scoren fra under et atak til efter et overstået atak. Som følge af ansøgers valg af modelstruktur har det ikke været muligt at belyse disse usikkerheder kvantitativt. Derudover er der risiko for, at forværringen ved et atak dobbelttælles, idet estimeringen af EDSS-stigning per atak delvist er baseret på patienter med atakker, der fører til varig funktionsnedsættelse, selvom varig funktionsnedsættelse også indgår med en separat transitionssandsynlighed i modellen.

Derudover er der usikkerhed relateret til de anvendte antagelser om fremskrivning af tid til første bekræftede atak, konstante transitionssandsynligheder og nytteværdier. Generelt har disse usikkerheder været mulige at belyse med følsomhedsanalyser, og på tværs af følsomhedsanalyserne estimeres en ICER fra ca. ■ til ■ DKK/QALY.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Ravulizumab	SoC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	16,51	13,56	2,95
Totale QALY	10,00	6,97	3,03
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 6.433.979		
	Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 6.258.988		
	Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer på baggrund af den sundhedsøkonomiske hovedanalyse, at anbefaling af ravulizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 39,2 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	11
1.1 Om vurderingen	11
1.2 Neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD)	11
1.3 Ravulizumab	13
1.4 Nuværende behandling	14
2. Sundhedsøkonomisk model.....	14
2.1 Analysetype.....	14
2.2 Grundantagelser	15
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser	15
2.4 Modeltype og modelstruktur.....	16
3. Effekt og sikkerhed	18
3.1 Litteratursøgning.....	18
3.1 Kliniske studier	19
3.1.1 CHAMPION-NMOSD.....	20
3.1.2 PREVENT	20
3.2 Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
3.2.1 Population.....	22
3.2.2 Intervention	25
3.2.3 Komparator	26
3.2.4 Effektmål	27
3.3 Sammenligning af effekt	27
3.3.1 Analysemetode	27
3.3.2 Oversigt over effektestimater	28
3.3.3 Tid til første bekræftede/adjudikerede attack/relaps.....	28
3.3.4 Klinisk betydningsfuld forværring i EDSS-score	36
3.3.5 Årlig attackrate	37
3.3.6 Klinisk betydningsfuld ændring fra baseline i HAI.....	37
3.4 Sammenligning af sikkerhed	37
3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	40
4. Fremskrivning af patientbevægelser.....	41
4.1 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	41
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	43
5. Helbredsrelateret livskvalitet	46
5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL	46
5.1.1.1 Instrument og studiedesign	46
5.1.1.2 Dataindsamling	46
5.1.1.3 Resultater	49
5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	50



5.2	Nytteværdier.....	50
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	50
5.2.2	Beregning af nytteværdier.....	51
5.2.3	Resultater for nytteværdier.....	51
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	52
6.	Omkostninger.....	53
6.1	Lægemiddelomkostninger.....	53
6.2	Hospitalsomkostninger.....	55
6.2.1	Administrationsomkostninger.....	55
6.2.2	Sygdomshåndtering.....	56
6.2.3	Behandlingsmonitorering.....	57
6.2.4	Uønskede hændelser.....	58
6.3	Patientomkostninger.....	59
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	61
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse.....	62
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	62
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	64
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse.....	66
10.	Budgetkonsekvenser.....	67
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	67
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	68
11.	Referencer.....	69
12.	Sammensætning af fagudvalg.....	72
13.	Versionslog.....	73
14.	Bilag A.....	74
15.	Bilag B.....	74



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 72.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
NMOSD:	Neuromyelitis optica spektrum sygdom
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TEAEs:	<i>treatment emergent uønskede hændelser</i>
AIC:	<i>Akaike information criterion</i>
BIC:	<i>Bayesian information criterion</i>
SMR:	<i>Standardiseret mortalitetsratio</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet ravlizumab til behandling af voksne patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD), antistoffer mod proteinet aquaporin 4 (AQP4+) og en EDSS-score ≤ 7 , og som har haft et attack inden for de seneste 12 måneder, og som ikke har haft tilstrækkelig effekt af rituximab (pga. manglende effekt, kontraindikation eller bivirkning). Rituximab har været benyttet off-label som standardbehandling i dansk klinisk praksis til patienter med AQP4+ NMOSD i mange år. Derudover er rituximab en behandling forbundet med relativt lave omkostninger.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Alexion Pharma Nordics AB.

Alexion Pharma Nordics AB fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 10. maj 2023.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD)

NMOSD er en kronisk inflammatorisk og neurologisk sygdom, der typisk rammer synsnerver og rygmarven. Patienter i Danmark har en medianalder på 48 år ved sygdomsdebut [2], men NMOSD kan ramme i alle aldre [3]. Cirka 90% af patienterne er kvinder [2].

NMOSD er karakteriseret ved inflammation i det centrale nervesystem, der fører til demyelinisering med tab af gliaceller og neuroner og dermed neurologisk funktionstab. Patienter med NMOSD vil i varierende grad have både fysiske og kognitive symptomer såsom synsnedsettelse, dobbeltsyn, spastiske lammelser af arme og/eller ben, føleforstyrrelser, dårlig balance, vandladningsproblemer, forstoppelse, problemer med seksualfunktionen, smerter, træthed, gentagen og langvarig hikke, kvalme og opkastninger samt hukommelses- og koncentrationsproblemer. Patienter oplever attack, der kan medføre en vedvarende forværring af symptomer gennem sygdomsforløbet [4]. Det kan vare fra få timer til nogle dage. Attakket vil aftage igen, men selv med behandling kan der kan gå uger eller måneder, inden det er helt væk. Den væsentligste sygdomsprogression er knyttet til attack, og det er uvist, om sygdommen også progredierer i perioder uden attack. Omkring 60 % af patienterne oplever et nyt attack indenfor et år efter første attack. Det er rapporteret, at cirka 90% af patienterne har gentagne anfald, mens 10% blot har et enkelt anfald og således har en bedre prognose [5]. Den mediane levetid var 64 år i en dansk NMOSD-kohorte fulgt fra 2006 til 2021,



mens den mediane levetid i den generelle danske population (matchet på køn, alder og kalenderår) var 83 år [2].

Funktionsniveauet måles som regel med den såkaldte Expanded Disability Status Scale score (EDSS score), som er udviklet til at måle funktionsniveau hos patienter med multipel sklerose (MS). EDSS går fra 0 (ingen neurologiske symptomer) til 10 (død), og eksempelvis svarer en EDSS-score på 4 til besvær ved almindelig gang og en score på 7 til at være kørestolsbruger. EDSS-scoren måler funktioner indenfor otte systemer ('funktionelle systemer'): synsfunktion, hjernestammen, kræfter og reflekser, koordinering og balance, det sensoriske, mave-tarm-system, blærefunktion og hukommelse. EDSS-score beror på både patientrapportering (herunder af gangfunktion, som er behæftet med betydelige fejlskøn) og objektive fund [6].

Sygdommens kliniske fremtræden deler mange ligheder med MS, men adskiller sig især ved, at den underliggende patologi er forskellig. Hos NMOSD er det primært astrocytterne, der er mål for kroppens immunreaktion, hvor det hos MS er oligodendrocytterne, der rammes. I begge tilfælde fører det til skader på neuroner i det centrale nervesystem, der fører til de symptomer, som er beskrevet ovenfor. Hos patienter med NMOSD bliver rygmarv og synsnerve ofte ramt – derfor er synsproblemer og medullært tværsnitssyndrom (rygmarvsbeskadigelse i form af lammelser og tab af følesans) hyppige og alvorlige manifestationer af sygdommen. Et NMOSD-attak kan true patientens førlighed eller syn, men ofte vil akut behandling af attacker have en effekt på patientens funktionsniveau, og dermed kan EDSS-scoren forbedres fra under et attack til efter et overstået attack [7]. Der er flere attacker hos patienter med NMOSD end patienter med MS, og attackerne vil oftere medføre varige skader hos patienter med NMOSD end hos patienter med MS. I modsætning til MS ses milde forløb af NMOSD sjældent [8].

Hos ca. 75-80 % af patienterne med NMOSD er antistoffer mod proteinet aquaporin 4 (AQP4) til stede i blodet. AQP4-status har betydning for effekten af lægemidler mod NMOSD, og flere af lægemidlerne (herunder ravulizumab) til NMOSD har kun indikation til AQP4-antistof-positive [9].

Det er ikke alle med AQP4-IgG-antistoffer, der opfylder de kliniske kriterier for NMOSD. De diagnostiske kriterier for AQP4-positiv NMOSD er 1) tilstedeværelse af mindst et af følgende kliniske karakteristika: Synsnervebetændelse, akut rygmarvsbetændelse (myelitis), area postrema syndrom (episode med uforklarlig hikke eller kvalme og opkast), akut hjernestamme syndrom, symptomatisk narkolepsi eller akut mellemhjerne klinisk syndrom med NMOSD-typiske mellemhjerne MR-læsioner, symptomatisk cerebralt syndrom med NMOSD-typiske hjernelæsioner; 2) positiv test for AQP4-IgG; 3) udelukkelse af differentialdiagnoser.

Baseret på oplysninger fra den danske skleroseregister: Den 1.2.2026 var der 86 danske patienter med NMOSD og AQP4-antistoffer, og den danske prævalens af NMOSD er i samme størrelsesorden som den globale [10]. Blandt de 86 danske patienter er 33 patienter i rituximab-behandling. Der er cirka 3-5 patienter i rituximab-behandling, som oplever et attack i løbet af et år. Nogle patienter, som får et attack under rituximab-behandling, forsætter i rituximab-behandling, mens andre skifter behandling. Der er også få patienter, der skifter fra rituximab til anden behandling pga. bivirkninger.



1.3 Ravulizumab

Ravulizumab (handelsnavn: Ultomiris) er indiceret til behandling af voksne patienter med NMOSD, som er anti-aquaporin 4 (AQP4) -antistofpositive. Derudover har ravulizumab også indikationerne: paroksyttisk nokturn h emoglobinuri, generaliseret myasthenia gravis og atypisk h emolytisk ur emisk syndrom. Ravulizumab er med i [Medicinr adets l egemiddelrekommandation for paroksyttisk natlig h emoglobinuri](#). Ravulizumab er ikke blevet vurderet af Medicinr adet til atypisk h emolytisk ur emisk syndrom (ingen ans gning) eller generaliseret myasthenia gravis (tilbagetrukket ans gning).

Ravulizumab er et monoklonalt antistof IgG_{2/4k}, som binder specifikt til komplementproteinet C5, hvorved det h emmer spaltningen til C5a (det proinflammatoriske anafylatoxin) og C5b (den initierende subunit af membranangrebskomplekset [MAC eller C5b-9]) og forhindrer dannelsen af C5b-9. Ravulizumab beskytter de tidlige komponenter af komplementaktivering, som er essentielle for opsonisering (m arkning til eliminering) af mikroorganismer og fjernelse af immunkomplekser.

Ravulizumab blev udviklet ved at udskifte 4 aminosyrer i eculizumabs struktur i b ade den komplement re bindingsregion og i den neonatale Fc-receptor (FcRn)-region. Dette medf orer effektiv genanvendelse og  get endosomal dissociation af C5. Disse  ndringer forl anger halveringstiden for ravulizumab sammenlignet med eculizumab og forl anger dermed varigheden af C5-inhiberingen, hvilket muligg or et l engere doseringsinterval (intraven st  n gang hver 8. uge i stedet for hver 2. uge) [11]. Sammenlignet med eculizumab giver ravulizumab en mere konsistent terminal komplementh emning gennem hele doseringsintervallet [12], men det er ikke vist, at det medf orer forbedret effekt.

Produktresum et angiver:

”Vejledningen til sundhedspersoner skal indeholde de f lgende n gleelementer:

- Behandling med ravulizumab  ger risikoen for meningokokinfektion.
- Behovet for, at patienterne vaccineres mod N. meningitidis 2 uger f or, de modtager ravulizumab, og/eller at de modtager profylaktisk antibiotisk behandling. Patienterne skal vaccineres og revaccineres i henhold til de g eldende nationale retningslinjer for brug af vaccinationer.
- Behovet for, at den ordinerende l age uddanner patienter/for eldre/plejere om risikoen for meningokokinfektion i forbindelse med behandling med ravulizumab, kendskab til tegn og symptomer, og hvilke handlinger, de skal foretage.
- Behovet for, at den ordinerende l age overv ager alle patienterne for tegn og symptomer p  meningokokinfektion.
- Behovet for, at den ordinerende l age instruerer patienterne i at b are patientkortet p  sig og for at fort elle eventuelle sundhedspersoner, at de modtager behandling med ravulizumab.”



Der yderligere beskrivelse af interventionen under afsnit 3.2.2.

1.4 Nuværende behandling

Målet med den nuværende behandling er at forsinke/forhindre angreb, forhindre varig funktionsnedsættelse og forbedre livskvaliteten. Dansk standardbehandling af patienter med NMOSD kan opsummeres således: Efter den akutte angrebbehandling (højdosis methylprednisolon (1000mg x 1 dagligt i 3 dage, eventuelt yderligere 2 dage ved manglende effekt), plasmaferese (5 plasmaseparationer fordelt over 10 dage ved svære angreb eller intravenøs immunglobulin (2 g/kg fordelt på 1 dosis dagligt over 2 til 5 dage) sættes de fleste patienter i forebyggende behandling med rituximab (off-label) som første valg. Derudover kan der gives lav-dosis methylprednisolon i nogle uger til måneder med en individualiseret nedtrapning. Hvis der er bivirkninger, kontraindikationer, eller hvis rituximab ikke er effektivt, er azathioprin, mycophenolat mofetil, tocilizumab og intravenøse immunglobuliner alternative behandlingsmuligheder. Hvis disse behandlinger ikke har tilstrækkelig effekt, kan behandlingen i sjældne tilfælde være stamcelletransplantation eller kontinuerlige plasmaferese-behandlinger. En del patienter har andre autoimmune sygdomme, hvilket der skal tages højde for ved valg af behandling.

Medicinerådet har tidligere vurderet tre andre lægemidler til NMOSD. Ét af dem blev sammenlignet med rituximab, mens to af dem blev sammenlignet med placebo, men perspektiveret i forhold til andre lægemidler. Det drejer om vurderingen af inebilizumab i november 2024, eculizumab i juni 2021 og satralizumab i marts 2022. Vurderingerne kan findes her: [Medicinerådets anbefaling vedrørende inebilizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom](#), [Medicinerådets anbefaling vedrørende eculizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom](#) og [Medicinerådets anbefaling vedrørende satralizumab til behandling af neuromyelitis optica spectrum sygdom](#).

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse (CUA) af de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) i post-rituximab subpopulationen af ravulizumab sammenlignet med SoC ved anvendelse af placebo-armen fra PREVENT.

Medicinerådets vurdering og valg af analysetype

Medicinerådet anvender ansøgers valg af analysetype.



2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analysen inkluderes lægemiddelomkostninger, omkostninger til administration, behandlingsmonitorering og håndtering af uønskede hændelser samt patientomkostninger.

Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er baseret på studiedata fra CHAMPION-NMOSD og PREVENT studierne, hvor patienterne i gennemsnit var 48 år ved studiestart i CHAMPION-NMOSD og 43 år i PREVENT studiet.

Ansøger antager, at alderen for patienterne ved opstart af behandlingen er 45 år, og 93,8 % af populationen er kvinder. Den anvendte tidshorizont i den sundhedsøkonomiske analyse er 53 år (livstid).

Den anvendte cykluslængde er 30 dage, og der anvendes halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier og justering for baggrunddødelighed (se afsnit 5.2.1) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Som beskrevet i afsnit 1.2, vurderer Medicinrådet, at patienterne i dansk klinisk praksis har en medianalder på 48 år ved sygdomsdebut. Den ansøgte indikation omfatter imidlertid patienter, som tidligere har modtaget behandling og har haft ét attack inden for de seneste 12 måneder. Medicinrådet anvender en startalder på 48 år i hovedanalysen og 45 år i en følsomhedsanalyse. Derudover justerer Medicinrådet tidshorizonten til 50 år.

I en dansk NMOSD-kohorte fulgt fra 2008 til 2020, var cirka 90 % af patienterne kvinder [2], og dette estimat vurderes at reflektere dansk klinisk praksis. Derfor ændrer Medicinrådet andel af kvinder fra 93,8 % til 90,0 % i modellen.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende cykluslængde og halvcyklus-korrektion.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er primært baseret på data fra post-rituximab subgruppen, hvor der var 21 patienter i interventionsarmen fra CHAMPION-NMOSD-studiet og 20 patienter i kontrolarmen i PREVENT-studiet. Fra studierne anvendes forløbsdata for tid til første attack og helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 3.3.3 og 5). Baseret på data fra PREVENT anvendes konstante transitionssandsynligheder for stigning i EDSS-score ved attack, mens der på baggrund af Seok et al. [1] antages en risiko på 17,5 % for umiddelbar overgang til langsigtet funktionsnedsættelse.



Medicinerådets vurdering af datagrundlag

Medicinerådet vurderer, at det anvendte post-rituximab data for subgruppen kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinerådet vurderer samlet set, at transitionssandsynlighederne, der bestemmer udviklingen i EDSS-score er forbundet med væsentlig usikkerhed, og at modellens interne validitet derfor er begrænset (se afsnit 4).

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en Markov-model, som består af fire gensidigt udelukkende helbredsstadier: 1) *Attakfri*, 2) *post-attak uden langsigtet funktionsnedsættelse*, 3) *post-attak med langsigtet funktionsnedsættelse*, 4) *Død*. Modelstruktur fremgår af **Figur 1**.

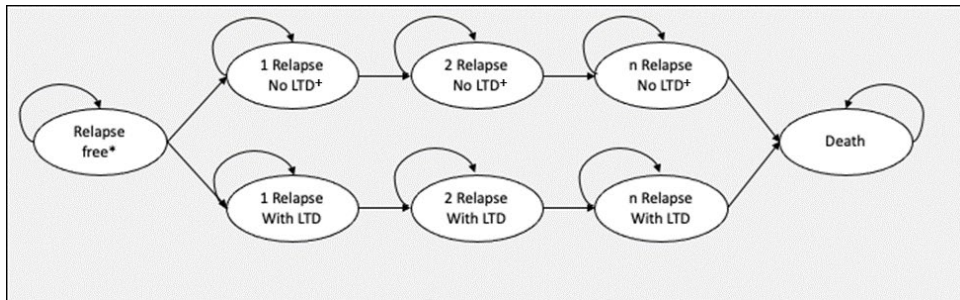
1. **Attakfri (relapsfri)**: Alle patienter starter i et attakfri-stadie, hvor de modtager enten ravulizumab eller SoC. Patienterne forlader det attakfri-stadie ved første attak (modelleres på baggrund af tid til første attak) eller ved død.
I hver cyklus i modellen kan patienterne forblive attakfri, opleve et attak uden at få en langsigtet funktionsnedsættelse, opleve et attak der medfører en langsigtet funktionsnedsættelse enten som følge af et enkelt invaliderende attak eller via gradvis progression over flere angreb, eller dø (af attak eller andre årsager).
2. **Post-attak uden langsigtet funktionsnedsættelse (Post relaps, no LTD+)**: Patienter som har oplevet et attak, men som ikke opfylder kriteriet for langsigtet funktionsnedsættelse (EDSS-score på 5,5 eller derover). Patienterne antages at kunne forblive i dette stadie ved efterfølgende angreb, såfremt angrebet ikke medfører en langsigtet funktionsnedsættelse, eller de kan overgå til stadiet med langsigtet funktionsnedsættelse som følge af enten et enkelt attak eller gradvis progression over flere angreb.
3. **Post attak med langsigtet funktionsnedsættelse (Post relaps, with LTD)**: Patienter som oplever langsigtet funktionsnedsættelse (en EDSS-score på 5,5 eller derover), enten som følge af et enkelt invaliderende attak eller via gradvis progression over flere angreb.
4. **Død**: Patienterne kan i hver cyklus overgå til det absorberende stadie død. Patienterne antages (uanset behandlingsarm) at have en sygdomsspecifik dødelighed relateret til NMOSD. Til modellering af den sygdomsspecifikke overdødelighed anvender ansøger standardiseret mortalitetsratio (SMR) på 3,04 for SoC-armen baseret på Francis et al. [13]. For ravulizumab-armen justeres SMR med HR for tid til første attak (HR=0,049).
Derudover anvendes HR på 1,62 fra Buzzel et al. [14] til at modellere øget mortalitet forbundet med funktionsnedsættelse.

I modellen antages det, at patienter udelukkende kan opleve forværring i EDSS-score som følge af et attak – og ikke klinisk forbedring.

Modellen tillader, at patienter kan opleve op til 20 angreb.



Tid til første bekræftede attack er bestemt af forløbsdata for SoC, samt HR for ravulizumab. Bevægelserne i modellen er bestemt fra transitionssandsynligheder fra Seok et al. [1] og PREVENT-studiet. Disse er beskrevet i afsnit 04. Gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.2.



Figur 1. Ansøgers modelstruktur

LTD: Long term disability, $1 < n > 20$

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Funktionsnedsættelse defineres ofte ved en EDSS-tærskel på $\geq 5,5$, hvilket er en almindeligt anvendt og operationel afgrænsning i kliniske studier og sundhedsøkonomiske modeller. Definitionen kan imidlertid kritiseres for ikke at være følsom over for klinisk relevante funktionsændringer under denne tærskel.

I klinisk praksis ses det ofte, at forværringen af EDSS-scoren under et attack aftager helt eller delvist efter, at attacket er overstået [7]. Da målingerne af EDSS-scorer under attacker i PREVENT er inkluderet i estimeringen af EDSS-score-udviklingen, og der ikke er mulighed for forbedring af EDSS-score i modellen, er der risiko for overestimering af andelen af patienter, der oplever vedvarende funktionsnedsættelse efter attack.

Overordnet vurderes mortalitetsestimater mellem behandlingsarmene ikke at være metodisk velunderbyggede og behæftet med betydelig usikkerhed.

Til modellering af den sygdomsspecifikke overdødelighed anvender Medicinerådet en SMR på 2,54 for både ravulizumab- og SoC-armen (95% CI: 1,47; 4,09), som er baseret på et landsdækkende, registerbaseret dansk kohortestudie [2].

Medicinerådet vurderer, at hazard ratioen for tid til første attack ikke kan anvendes som estimat for relativ effekt på mortalitet og at SMR bør være den samme i begge arme for patienter uden funktionsnedsættelse.

Medicinerådet vurderer, at Buzzel-studiet estimerer HR for mortalitet for ikke-traumatisk rygmarvsskade, og at studiet derfor ikke er direkte relevant for NMOSD-populationen. På den baggrund anvender Medicinerådet en NMOSD-specifik HR på 8,15 (95 % CI: 3,25; 20,44) fra Du et al. studiet [15].

Dermed modelleres der en mortalitetsgevinst for ravulizumab overfor SoC, idet ravulizumab mindsker risikoen for funktionsnedsættelse via mindsket risiko for attacker og dermed mindsket stigning i EDSS-scoren.



3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et single-arm studie, CHAMPION-NMOSD, og en ekstern placeboarm fra PREVENT-studiet, som er et RCT af et andet lægemiddel (eculizumab) til NMOSD.



3.1 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på studierne i Tabel 1.

Tabel 1. Studier inkluderet i vurderingen af ravlizumab

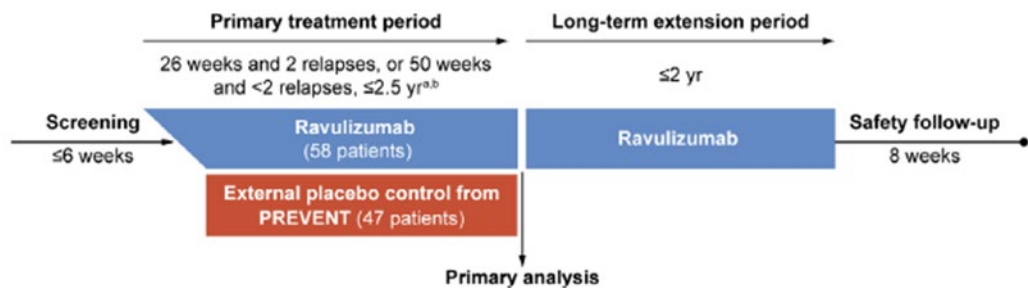
Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
CHAMPION-NMOSD [NCT04201262]	Voksne patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD,) som er AQP4-antistof-positive (AQP4+)	Ravlizumab (med fortsættelse af igangværende immunsuppressiv behandling)	Ingen (designet til at blive sammenlignet med placebo-armen fra PREVENT)	Median opfølgningstid på 173 uger. Effekt mål: Tid til første bekræftede attack, årlig attackrate, klinisk betydningsfuld ændring fra baseline i Hauser Ambulation Index (HAI), klinisk betydningsfuld forværring fra baseline i EDSS-score og EQ-5D-3L	Tid til første bekræftede attack, EDSS-score og EQ-5D
PREVENT [NCT01892345]	Voksne patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD,) som er AQP4-antistof-positive (AQP4+)	Eculizumab (med fortsættelse af igangværende immunsuppressiv behandling)	Placebo (med fortsættelse af igangværende immunsuppressiv behandling)	Median opfølgningstid på 146 uger. Effekt mål: Tid til første bekræftede attack, årlig attackrate, klinisk betydningsfuld ændring fra baseline i Hauser Ambulation Index (HAI), klinisk betydningsfuld forværring fra baseline i EDSS-score og EQ-5D-3L	



3.1.1 CHAMPION-NMOSD

CHAMPION-NMOSD er et fase 3, single-arm, open-label, multicenter-studie af ravulizumab hos voksne patienter med AQP4+ NMOSD. For at kunne sammenligne med placebo-gruppen fra PREVENT-studiet af eculizumab til NMOSD blev der anvendt lignende inklusions-/eksklusionskriterier, samtidig medicinering og bekræftelsesprocedurer i CHAMPION-NMOSD. Det overordnede design af studiet ses i Figur 2. Patienter, der gennemførte studiet, kunne indgå i et forlængelsesstudie og modtage *open-label* behandling med ravulizumab.

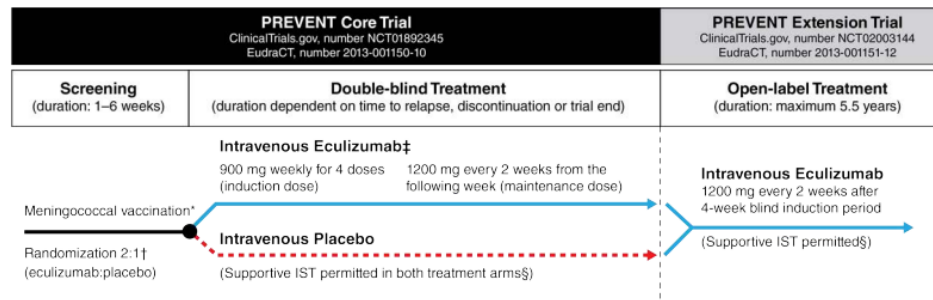
58 patienter blev inkluderet i CHAMPION-NMOSD, og den mediane opfølgningstid var 73,5 uger i den primære behandlingsperiode, men der er også publiceret data med en median opfølgningstid på 170,3 uger (og opfølgning op til uge 128).



Figur 2. Design af CHAMPION-NMOSD

3.1.2 PREVENT

I dette randomiserede, dobbeltblindede, multi-center studie blev voksne patienter med AQP4+ NMOSD randomiseret i forholdet 2:1 til enten at modtage intravenøs eculizumab (i en dosis på 900 mg ugentligt i de første fire doser med start på dag 1, efterfulgt af 1200 mg hver 2. uge med start i uge 4) eller matchende placebo. Patienter, der gennemførte studiet, kunne indgå i et forlængelsesstudie og modtage *open-label* behandling med eculizumab. Det overordnede design af studiet ses i Figur 3. Immunsuppressive behandlinger, som patienterne modtog ved baseline, blev kun ændret, hvis den behandlende læge vurderede, at der var indtruffet et tilbagefald, eller havde sikkerhedsmæssige betænkeligheder. Opstart af ny behandling var ikke tilladt. 143 patienter blev inkluderet i studiet, og 47 af patienterne var i placebo-armen. Den mediane opfølgningstid var 146 uger.



Figur 3. Design af PREVENT

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Population	1) ITT-populationen: Voksne med NMOSD, EDSS score ≤ 7, AQP4 antistof-positivitet, og et attack inden for de seneste 12 måneder 2) Post-rituximab-subgruppe: Som 1) med tillæg af dette krav: tidligere rituximab-behandling	Medicinrådet vurderer, at post-rituximab-subgruppen er bedre end ITT-populationen til at afspejle den danske patientpopulation, som har haft attack på rituximab.	Post-rituximab-subgruppen
Intervention	Ravulizumab (i.v.): kropsvægtbaseret startdosis (2.400–3.000 mg) på dag 1, efterfulgt af en kropsvægtbaseret vedligeholdelsesdosis (3.000–3.600 mg) på dag 15 og derefter én gang hver 8. uge. Post-rituximab-subgruppens ravulizumab-gruppe: 33 % i CHAMPION NMOSD af patienterne fortsatte samtidig deres igangværende behandling med kortikosteroid, azathioprin eller mycophenolat mofetil. Ansøger antager skift fra ravulizumab til dansk	Ravulizumab-doseringen vurderes at afspejle forventet dansk klinisk praksis. Der forventes at være mindre samtidig behandling med anden immunsupprimerende behandling end i studiet. Det er usikkert, om patienterne i dansk klinisk praksis vil få seponeret deres behandling med ravulizumab ved første attack under ravulizumab-	Som i CHAMPION NMOSD.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	standard of care ved første attack.	behandling (medmindre det er et seponeringskriterium).	
Komparator	Post-rituximab-subgruppens placebogruppe: ■■■ % af patienterne fortsatte deres igangværende behandling med kortikosteroid, azathioprin, mycophenolatmofetil, cyclophosamid eller methotrexate.	I dansk klinisk praksis vil stort set alle patienter, som ikke længere kan blive behandlet med rituximab, modtage andre behandlinger for at forebygge NMOSD-attakker. Derfor vurderes attackforebyggelsen at være bedre i dansk klinisk praksis end for placebo-armen i PREVENT.	Placebo-arm fra PREVENT.
Effektmål	Tid til første bekræftede attack, årlig attackrate, EQ-5D-3L, klinisk betydningsfuld forværring i hhv. HAI og EDSS.	Tid til første bekræftede attack er det væsentligste effektmål.	Tid til første bekræftede attack, EDSS og EQ-5D-5L

Forkotelser: HAI = Hauser Ambulation Index., EDSS = Expanded Disability Status Scale-score

3.2.1 Population

Målpopulationen for ansøgning: Voksne patienter med neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD), antistoffer mod proteinet aquaporin 4 (AQP4+) og en EDSS-score ≤ 7 , og som har haft et attack inden for de seneste 12 måneder, og som enten tidligere har fået rituximab før det seneste attack eller et tidligere attack, har kontraindikationer til rituximab, eller har oplevet en alvorlig bivirkning, der krævede ophør med rituximab.

Studiepopulationen i CHAMPION NMOSD: Patienter på 18 år eller derover med en diagnose af AQP4+ NMOSD i henhold til de internationale konsensusdiagnosekriterier fra 2015 (serum-anti-aquaporin-4-antistofstatus bekræftet ved en cellebaseret analyse fra et akkrediteret laboratorium), en sygehistorie med mindst ét attack i de 12 måneder før screening og en EDSS-score på ≤ 7 kunne deltage. Patienter, der modtog immunsuppressive terapier (IST'er) til forebyggelse af attakker, kunne deltage, hvis de fik en stabil dosis (tilsvarende kriterium i PREVENT-studiet).



Eksklusionskriterier omfattede tidligere eller nuværende behandling med en komplementhæmmer, tegn på aktiv systemisk infektion, tidligere infektion med neisseria meningitidis og tidligere deltagelse i PREVENT. For at opretholde overensstemmelse med PREVENTs eksklusionskriterier blev patienter, der havde modtaget mitoxantron eller rituximab inden for 3 måneder før screening, samt patienter, der havde fået intravenøst immunglobulin inden for 3 uger før screening, udelukket.

Post-rituximab-subgruppen: I Tabel 3 præsenteres baselinekarakteristika for post-hoc subgruppen defineret ved at have modtaget rituximab tidligere (post-rituximab-subgruppen), mens baselinekarakteristika for ITT-populationen kan findes i en publikation af Pittock et al. 2023 [11]. I alt opfyldte [redacted] i ravulizumab-gruppen og [redacted] i placebogruppen kriterierne for subgruppen.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for subgruppen med tidligere rituximab-behandling forud for deres seneste attack i ravulizumabgruppen fra CHAMPION-NMOSD og placebogruppen fra PREVENT

	[redacted]	[redacted]
Kvinde, n (%)	[redacted]	[redacted]
Gennemsnitsalder (±SD), år		
Ved første behandling med forsøgsbehandling	[redacted]	[redacted]
Ved den initiale kliniske præsentation	[redacted]	[redacted]
Aldersgruppe, n (%)		
<45 years	[redacted]	[redacted]
≥45 years	[redacted]	[redacted]
Region		
Amerika	[redacted]	[redacted]
Europa	[redacted]	[redacted]
Asiatisk-Stillehavet	[redacted]	[redacted]
“Race”, n (%)	“Race”, n (%)	
“Asian”	[redacted]	[redacted]
“Black or African American”	[redacted]	[redacted]



Forkortelser: ARR, Årlig attack-rate; BMI, Body Mass Index; EDSS, Expanded Disability Status Scale; HAI, Hauser Ambulation Index; ITT, Intention-To-Treat; SD, Standardafvigelse; VAS, Visuel Analog Skala; IST, Immunsuppressiv terapi til forebyggelse af attack.

* EDSS-scores spænder fra 0 (ingen funktionsnedsættelse) til 10 (død)

† EQ-5D-indeks-scores spænder fra 0 (hvor 0 repræsenterer en helbredstilstand svarende til død) til 1 (værdien for fuldt helbred)

¶ EQ-5D VAS-scores spænder fra 0 (dårligst tænkelige helbred) til 100 (bedst tænkelige helbred)

§ HAI-scores spænder fra 0 til 9, hvor højere scores angiver nedsat evne til selvstændig gangfunktion

IST'er defineres som de terapier, der anvendes til forebyggelse af attack. Andelen af patienter, der fik samtidig IST, blev antaget at være den samme som i ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at den ansøgte population er relevant som kandidater til ravulizumab i dansk klinisk praksis bort set fra, at Medicinrådet vurderer, at ravulizumab pga. sin sikkerhedsprofil (se afsnit 3.4) som hovedregel ikke bør være standardbehandling for patienter, som ophører med rituximab-behandling pga. infektion, men ravulizumab er en relevant behandling for patienter, som har haft attack under rituximab-behandling.

Medicinrådet forventer, at post-rituximab-subgruppen er bedre egnet end ITT-population til at afspejle den danske patientpopulation, som har haft attack på rituximab. Hovedparten af de danske kandidater til ravulizumab vil formentlig være patienter med attack, mens de er i behandling med rituximab. Det kan også være relevant at behandle patienter med ravulizumab, som efter et attack på rituximab-behandling er skiftet til anden behandling og derefter har et attack. Der vil være en mindre andel med kontraindikation for rituximab.

3.2.2 Intervention

Det anbefalede dosisprogram består af en støddosis efterfulgt af vedligeholdelsesdosering administreret via intravenøs infusion. Doserne, der skal administreres, er baseret på patientens legemsvægt som vist i Tabel 4. For voksne patienter (≥ 18 år) skal vedligeholdelsesdoserne administreres i intervaller på én gang hver 8. uge startende 2 uger efter administration af en støddosis. Det er tilladt lejlighedsvis at variere doseringsplanen med ± 7 dage fra den planlagte infusionsdag (undtagen den første vedligeholdelsesdosis af ravulizumab), men den efterfølgende dosis skal administreres i henhold til den oprindelige plan.

Patienterne modtog en kropsvægtbaseret startdosis af ravulizumab (2.400–3.000 mg) som intravenøs infusion på dag 1, efterfulgt af en kropsvægtbaseret vedligeholdelsesdosis (3.000–3.600 mg) på dag 15 og derefter én gang hver 8. uge (se Tabel 4.). Én pakning indeholder ét hætteglas med ravulizumab som koncentrat til intravenøs infusion og fås i følgende styrker: 300 mg/3 ml og 1.100 mg/11 ml. Efter fortynding bør lægemidlet anvendes straks. Den kemiske og fysiske stabilitet af det fortyndede produkt er dog dokumenteret i op til 24 timer ved 2 °C–8 °C og op til 4 timer ved stuetemperatur. Minimumsvarigheden af infusionen er 55 minutter for patienter med en kropsvægt på ≥ 40 til < 60 kg, 40 minutter for patienter med en kropsvægt på ≥ 60 til < 100 kg og 30 minutter for patienter med en kropsvægt på ≥ 100 kg.



Ansøger antager, at 38 % af patienter har en vægt under < 60 kg, 53 % mellem 60 og 100 kg og 9 % over > 100 kg.

Tabel 4. Ravulizumab vægtbaseret doseringsprogram til voksne patienter med legemsvægt over eller lig med 40 kg

Legemsvægtinterval (kg)	Støddosis (mg)	Vedligeholdelsesdosis (mg)	Doseringsinterval
≥ 40 til < 60	2400	3000	Hver 8. uge
≥ 60 til < 100	2700	3300	Hver 8. uge
≥ 100	3000	3600	Hver 8. uge

49 % af patienterne i ITT-populationens ravulizumab-gruppe fik samtidig behandling med andre immunsuppressive terapier til forebyggelse af attacker (Tabel 3). For post-rituximab-subgruppen var det ■ % . Doseringerne af disse lægemidler er ikke rapporteret.

Alle patienter blev vaccineret mod meningokokinfektioner mindst 2 uger før opstart af ravulizumab i overensstemmelse med de lokale vaccinationsretningslinjer.

To patienter, der modtog ravulizumab, afbrød behandlingen før afslutningen af den primære behandlingsperiode: den ene efter en meningokokinfektion, og den anden 6 måneder efter diagnosen af invasivt lobulært brystkarcinom på grund af igangværende kræftbehandling.

Ansøger antager i deres sundhedsøkonomiske model, at patienter fortsætter med ravulizumab-behandling efter attack på ravulizumab-behandling.

Medicinrådets vurdering af intervention

Doseringen forventes at afspejle dansk klinisk praksis. Hætteglasdeling forventes ikke at være realistisk. Det er usikkert, om patienterne i dansk klinisk praksis vil få seponeret deres behandling med ravulizumab ved første attack under ravulizumab-behandling (medmindre det er et seponeringskriterium). Seponering skal overvejes efter to attacker eller alvorlige bivirkninger. I dansk klinisk praksis vil ravulizumab evt. blive kombineret med kortikosteroider i en kort periode, men langtidsbehandling med ravulizumab vil som udgangspunkt være monoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at dette ikke har væsentlig betydning for overførbareheden af ravulizumabs effekt. Kropsvægtfordelingen for patienter med NMOSD vurderes at være som kropsvægtfordelingen for den generelle danske befolkning (se afsnit 6.1).

3.2.3 Komparator

Placebogruppen fra det eksterne studie, PREVENT, anvendes. ■ % af patienterne i placebogruppen fik fortsat behandling med immunsuppressive terapier til forebyggelse af attacker (Tabel 3). Doseringen af lægemidlerne eller andelen med ophør er ikke rapporteret.



Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis vil stort set alle patienter, som ikke længere kan blive behandlet med rituximab, få en anden behandling for at forebygge NMOSD-attakker. Dermed er nogle patienter i den eksterne komparator-arm fra PREVENT underbehandlet ift. dansk klinisk praksis, idet ■ % af patienterne ikke modtager NMOSD-behandling. Derudover modtager ■ % af patienterne alene kortikosteroid, hvilket ikke er en gængs langtidsforebyggende behandling mod attakker i dansk klinisk praksis. Der anvendes i dansk klinisk praksis også behandlinger, som ikke er inkluderet i komparator-armen, idet tocilizumab skønnes at blive anvendt til 10 % og intravenøse immunoglobuliner til 5 %. Post-rituximab-behandlingen er meget individuel, og det er betydelig usikkerhed om eventuelle effektforskelle mellem de forskellige behandlinger, der indgår i dansk post-rituximab SoC (dog er der i et RCT fundet bedre effekt af tocilizumab end azathioprin [16]). Derfor tager komparator i denne vurderingsrapport udgangspunkt i det datagrundlag, som ansøger har indsendt, og komparator er dermed en blanding af azathioprin, mycophenolat mofetil og steroid.

3.2.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for

- Tid til første bekræftede (komite-bedømte) attack
- Bekræftet årlig attackrate
- Klinisk betydningsfuld ændring fra baseline i Hauser Ambulation Index (HAI)
- Klinisk betydningsfuld forværring fra baseline i EDSS-score

Medicinrådets vurdering af effektmål

Alle de indsendte effektmål afrapporteres nedenfor, men vurderingsrapporten fokuserer på tid til første bekræftede attack og inkluderer ikke en vurdering af resultater for årlig attackrate og Hauser Ambulatory Index (HAI), da den sundhedsøkonomiske model bygger på dette effektmål (udover nytteværdierne, som beskrives og vurderes i afsnit 5.2.) Der er inkluderet en vurdering af EDSS-score, da forværring i EDSS-score også er væsentligt i den sundhedsøkonomiske model.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger sammenligner ravulizumab-gruppen fra CHAMPION-NMOSD med placebo-gruppen fra PREVENT både uden og med inverse sandsynlighedsvægtning (med stabiliserede vægte) for at modtage ravulizumab vs. placebo. I modellen for sandsynligheden for at modtage ravulizumab vs. placebo indgik følgende kovariater: region, køn, alder ved første dosis, tidligere brug af immunsuppressiv behandling (IST), baseline EDSS samt historisk årlig attackrate i de 24 måneder forud for screeningen. Der



er kun præsenteret IPTW-vægtede resultater for effektmålet ”tid til første bekræftede attack”.

Ansøger har indsendt resultater for ITT-populationen og for post-rituximab subgruppen, og der kan findes IPTW (*inverse probability of treatment weighted*) resultater i en publikation af Pittock et al. 2023 [1]. Ansøger har indsendt resultater fra to datacuts: 15. marts 2022 og 14. juni 2024.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Der er usikkerhed forbundet med at anvende en ekstern kontrolarm, idet der kan være forskelle mellem de to studiers populationer – også selvom der er anvendt vægtning. Derudover er der ikke præsenteret vægtede resultater for post-rituximab subpopulationen.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5. Oversigt over effektestimater

Effektmål	Ravulizumab (ITT n=58, post-rituximab n= [redacted])	Placebo (ITT n=47, post-rituximab n= [redacted])	Resultat
Bekræftede attack (herunder andel uden attack)	Andel med attack Ingen attackker	Andel med attack ITT: 20 patienter med attack Post-rituximab: [redacted]	Tid til første bekræftede attack, hazard ratioer ITT: 0,01 (95 % CI: 0,00; 0,10) Post-rituximab: [redacted]
Patienter med en klinisk betydningsfuld forværring fra baseline i HAI	ITT: 1 (8,3 %) Post-rituximab: [redacted]	ITT: 11 (25,0 %) Post-rituximab: [redacted]	P-værdier ITT: 0,274 Post-rituximab: [redacted]
Patienter med en Klinisk betydningsfuld forværring i EDSS-score	ITT: 6 (10,3 %) Post-rituximab: [redacted]	ITT: 11 (23,4 %) Post-rituximab: [redacted]	P-værdier ITT: 0,059 Post-rituximab: [redacted]

3.3.3 Tid til første bekræftede/adjudikerede attack/relaps

Definition af monitorering af attackker

Tid til første attack er analyseret for ravulizumab baseret på CHAMPION-NMOSD-studiet og for placebo baseret på PREVENT-studiet. For at have overensstemmelse med PREVENT-studiet (hvor behandlingsbesøg fandt sted hver 2. uge i stedet for hver 8. uge i CHAMPION-NMOSD) og for at minimere risikoen for manglende eller forsinket rapportering af attacksymptomer eller bivirkninger, gennemførte CHAMPION-NMOSD-deltagende centre telefonopkald hver anden uge mellem de planlagte doseringsbesøg.



De behandlende læger identificerede angreb under CHAMPION-NMOSD i overensstemmelse med de samme kriterier som i PREVENT-studiet: nyopståede neurologiske symptomer eller forværring af eksisterende neurologiske symptomer med en objektiv ændring ved neurologisk undersøgelse, som varede i mere end 24 timer; tegn og symptomer, der kunne tilskrives NMOSD; og symptomdebut efter mindst 30 dages klinisk stabilitet.

Hvis potentielle angrebssymptomer blev rapporteret under et planlagt telefonopkald, blev patienterne bedt om at møde til et angrebseværdningsbesøg på stedet så hurtigt som muligt for at afgøre, om patientens symptomer opfyldte protokoldefinerede kriterier for et angreb.

For at vurdere et muligt angreb blev der udført MR-scanning af hjernen, halshvirvelsøjlen og/eller brystvirvelsøjlen og/eller optisk koherenstomografi. MR-billeder fra screeningsfasen og fra tidspunktet for en mulig angrebshændelse blev gennemgået af en uafhængig neuroradiolog, som udarbejdede en fortolkningsrapport til *relapse (angreb) adjudication committee* (RAC). Isolerede billeddiagnostiske ændringer uden tilsvarende kliniske fund blev ikke betragtet som tegn på et angreb. Alle angreb under studiet blev evalueret af en RAC bestående af tre medlemmer, i overensstemmelse med de samme kriterier, som de behandlende læger anvendte.

Et *bekræftet* angreb henviser til et angreb, der blev positivt bekræftet af RAC.

For at sikre at angreb ikke blev overset af de behandlende læger og for at reducere risiko for bias, blev *cases of interest* (COIs) også vurderet af RAC. Patienter, der blev set af en behandlende læge til et angrebseværdningsbesøg, hvor lægen vurderede, at patienten **ikke** havde haft et angreb under studiet, blev betragtet som COI'er.

For at sikre identifikation af alle COI'er gennemførte studieteamet en protokoldefineret periodisk gennemgang af den kliniske database for udvalgte uønskede hændelser – for eksempel rygsmerte, hikke, hemiparestesi og kløe. Hvis de var forbundet med ændringer ved neurologisk undersøgelse eller samtidige MR-fund eller førte til indlæggelse eller behandling med intravenøs methylprednisolon, blev de betragtet som COI'er. Alle COIs blev indsendt til RAC med henblik på vurdering.

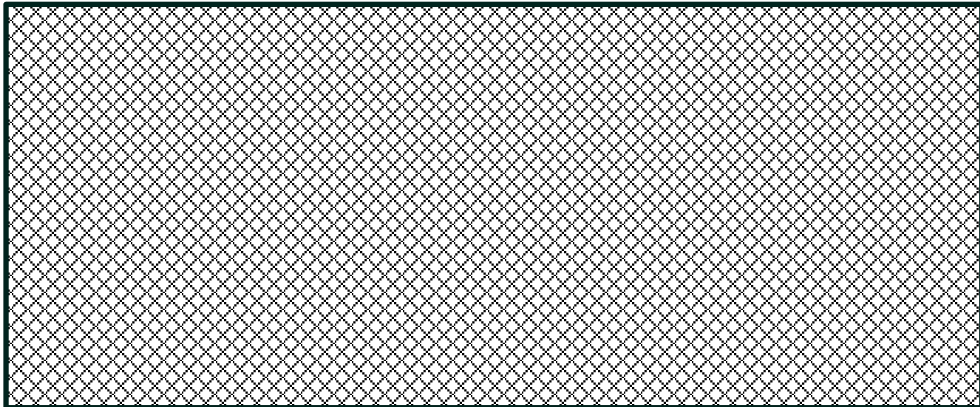
Cox modeller for tid til først angreb anvendte Firths justering (Firths penalized likelihood metode) pga. få angreb.

Resultater

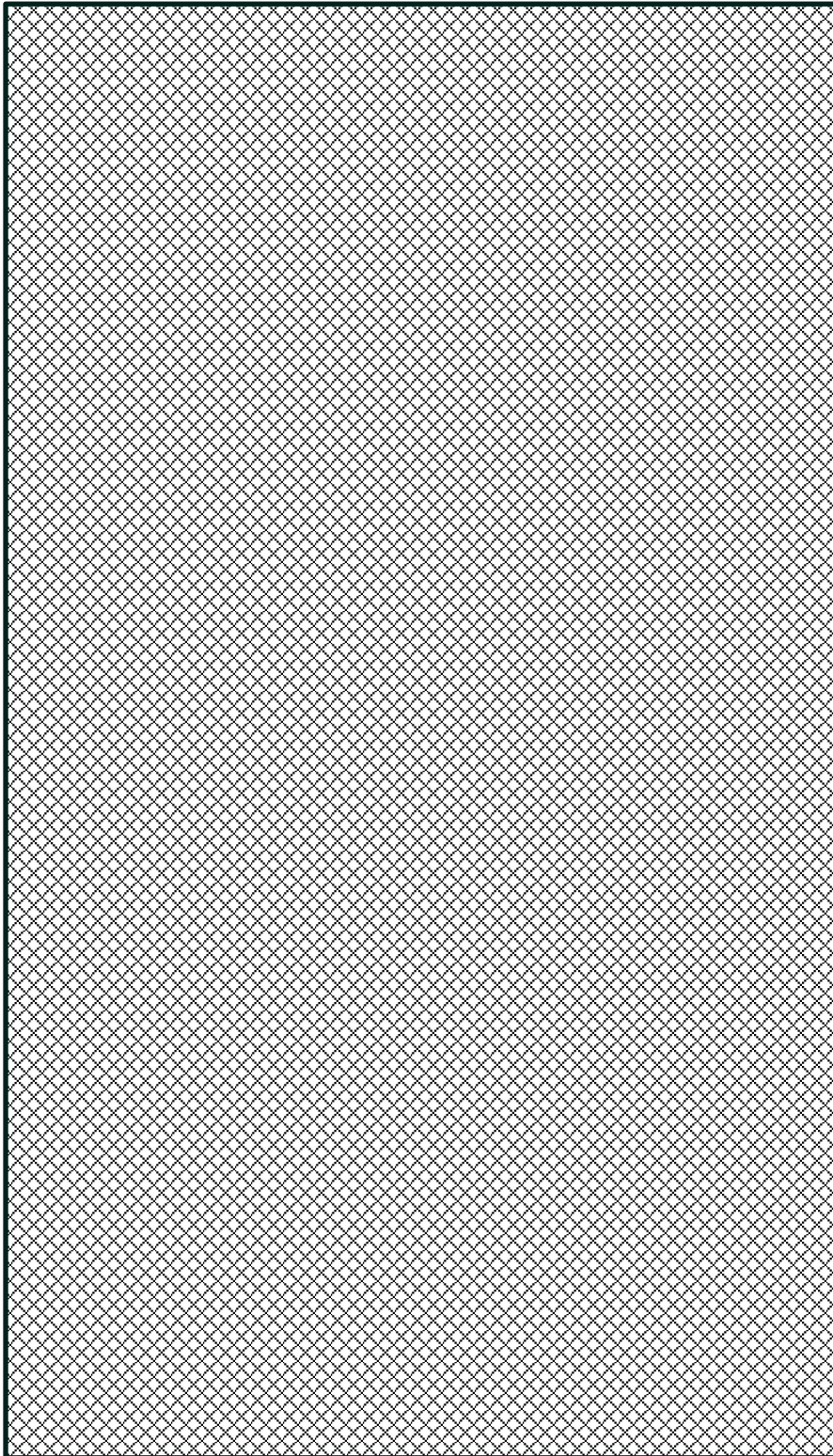
I ITT-populationen [redacted] var der 0 bekræftede angreb for ravulizumab (i løbet af en median opfølgningstid på 73,5 uger i den primære behandlingsperiode og en median opfølgningstid på 170,3 uger i *long-term extension* perioden). I ITT-populationens placebo-gruppe fik 20 patienter et bekræftet angreb, og i post-rituximab-gruppens placebo-gruppe fik [redacted] et bekræftet angreb. I ITT-populationen var den estimerede hazard ratio for først bekræftede angreb 0,01 (95 % CI: 0,00; 0,10), mens hazard ratioen for første lægebedømte angreb (2 angreb for ravulizumab og 29 for placebo) var 0,04 (95 % CI: 0,01; 0,16). I post-rituximab-gruppen var hazard ratioen for første bekræftede angreb [redacted]



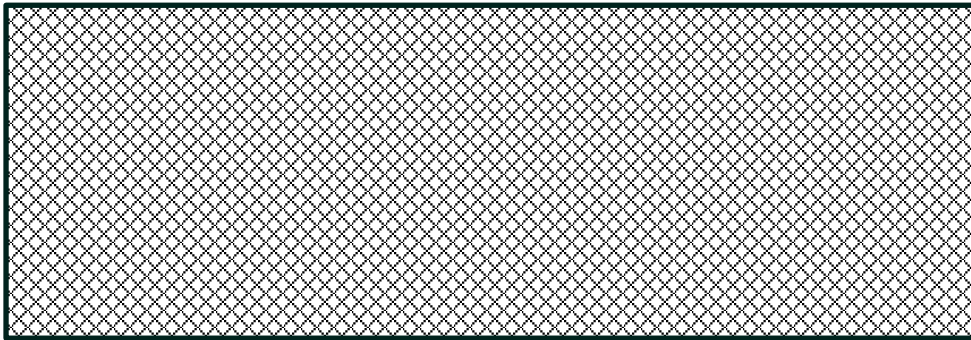
Figur 4 viser tid til først bekræftede attack i post-rituximab subgruppen, og i Figur 5 (fra en publikation af Pittock et al. 2023 [11]) viser tid til først bekræftede attack i ITT-populationen (panel A), i en subgruppe som fik anden NMOSD-behandling end den randomiserede (panel B), i en subgruppe som havde fået rituximab indenfor 12 måneder før studiescreeningen (panel C) og IPTW-resultater for ITT-populationen (panel D) [17]. Figur 6 viser risikoen for attack med langtidsopfølgning – op til 228 ugers opfølgning – og der var fortsat ingen attack i ravulizumab-gruppen.



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for tid til første bekræftede attack i post-rituximab subgruppen.
Datacut: 15. marts 2022

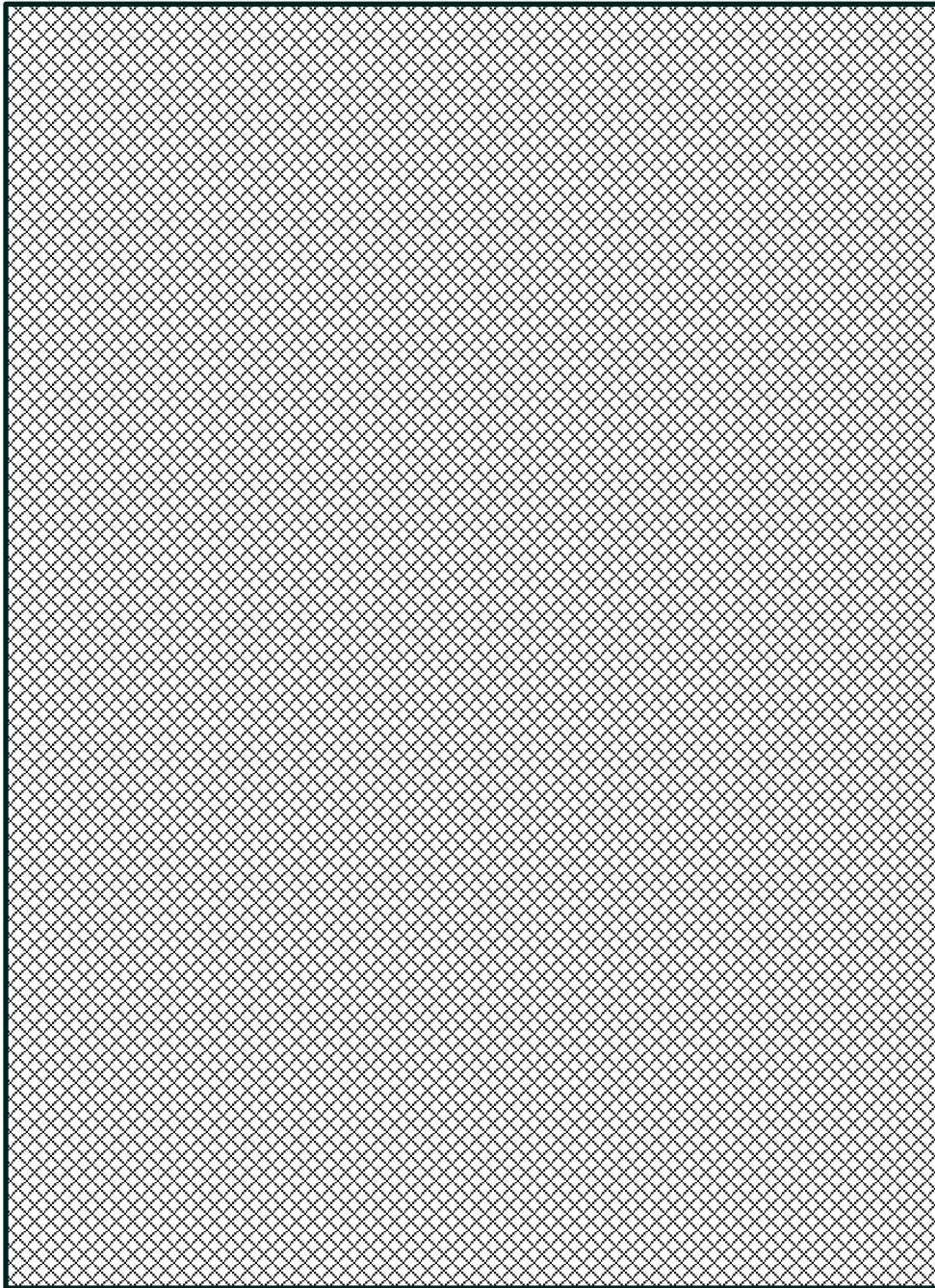


Figur 5. Tid til først bekræftede attack i ITT-populationen (panel A), i en subgruppe som fik anden NMOSD-behandling end den randomiserede (panel B), i en subgruppe som havde fået rituximab indenfor 12 måneder før studiescreeningen (panel C) og IPTW-resultater for ITT-populationen (panel D). Datacut: 15. marts 2022. Figuren findes i en publikation af Pittock et al. 2023 [11]



Figur 6. Kaplan-Meier kurver for tid til første bekræftede attack i ITT-populationen med datacut den 14. juni 2024.

Da ravulizumab er udviklet ud fra eculizumab med samme virkningsmekanisme forventes effekten (på attacker) af ravulizumab administreret hver 8. uge at være sammenlignelig med effekten af eculizumab administreret hver 2. uge, og derfor afrapporteres her resultater for eculizumab [17]. I PREVENT-studiet (op til 211 ugers opfølgning) fik 3 patienter et attack i eculizumab-armen (n=96), og 20 patienter fik et attack i placebogruppen (n=47). Kaplan-Meier kurver ses i Figur 7. Hazard ratioen var 0,06 (95 % CI: 0,02; 0,20). For placebo-armen var den langsigtede sandsynlighed for at forblive attackfri bedre blandt dem, der fik immunsuppressiv terapi, end blandt dem, der ikke fik immunsuppressiv terapi (Figur 7).



Figur 7. Tid til første bekræftede attack i PREVENT-studiet af eculizumab vs. placebo. Figuren findes i en publikation af Pittock et al. 2019 [17]



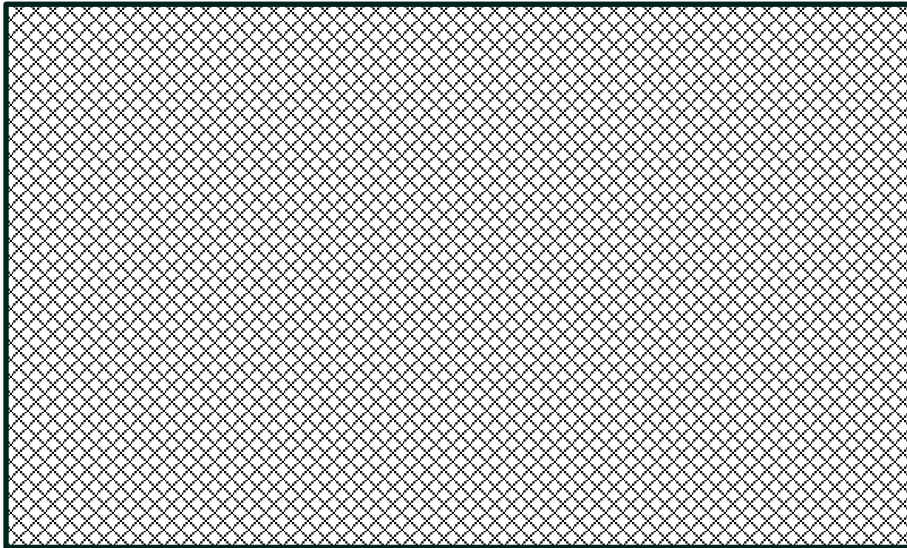
Medicinrådets vurdering af tid til første bekræftede attack

Tiden til første bekræftede attack kan være underestimeret i en komparator-gruppe, hvor en andel ikke modtager immunterapi, sammenlignet med en komparator-gruppe, hvor alle modtager immunsuppressiv behandling, hvilket er en mere relevant komparator for dansk klinisk praksis (se afsnit 3.2.3). Dermed kan den relative effekt for ravulizumab versus dansk SoC være overestimeret ved anvendelse af placebo-armen fra PREVENT-studiet. Estimeringen af hazard ratioen for ravulizumab versus SoC er udfordret af, at der ikke er nogen attacker i ravulizumab-gruppen, hvorimod der var attacker i eculizumab-armen i PREVENT-studiet, og derfor er attack-data for eculizumab inddraget. Pga. det indirekte sammenligningsgrundlag er det usikkert, om RAC vurderede på samme måde i ravulizumab- og i placebo-gruppen. Samlet set vurderer Medicinrådet trods usikkerhed om effektstørrelsen, at ravulizumab har en bedre attackforebyggende effekt end SoC i dansk klinisk praksis for den relevante patientgruppe.

Fremskrivning af tid til første bekræftede attack

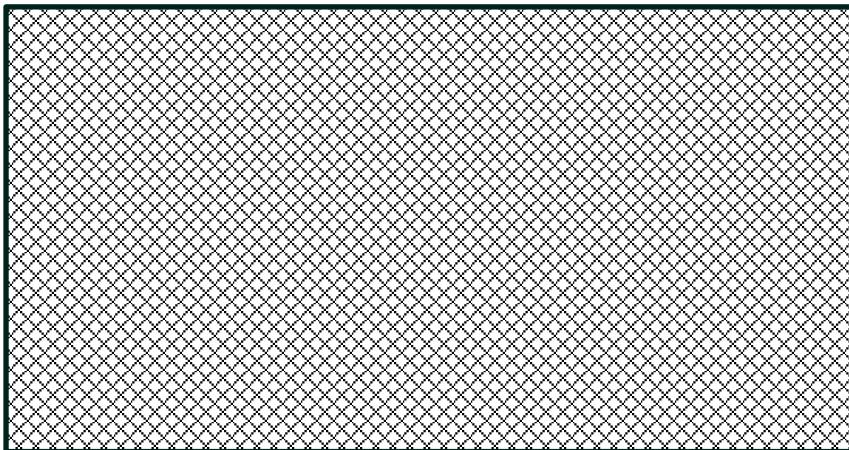
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende ravulizumab sammenlignet med SoC er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for tid til første attack, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger antager proportionale hazarder (PH), idet der ikke observeres attacker i ravulizumab-armen. Data for SoC armen er fremskrevet med syv standard parametriske ekstrapolationsmodeller. Ravulizumab-armen er ikke fremskrevet selvstændigt, men er afledt ved at anvende hazard ratio fra CHAMPION-NMOSD-studiet (HR = 0,049; 95 % KI: 0,000–0,103) på den parametriske ekstrapolerede hazard for SoC, under antagelse om proportionale hazards.

Baseret på argumenter vedrørende både intern validitet (visuelt og statistisk fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive tid til første bekræftede attack for ravulizumab med en eksponentialfordeling. Ansøger har sammenlignet eksponentialfordelingen med seks andre parametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, log-normal, log-logistisk, Weibull og Gompertz). For SoC-armen er der generelt større forskelle i attackfri-raterne ved fremskrivning med eksponential-fordelingen sammenlignet med fremskrivning med de øvrige parametriske fordelinger, se Figur 9. For ravulizumab-armen er forskellene mellem de fremskrevne fordelinger minimale, da overlevelsen er afledt ved HR-skalering af SoC-hazarden og ikke baseret på selvstændig ekstrapolering.



Figur 8. Parametrisk ekstrapolering af tid til første bekræftede attack for ravlizumab

Bemærk: Y-aksen er vist i intervallet 0,98–1,00.



Figur 9. Parametrisk ekstrapolering af tid til første bekræftede attack for SoC

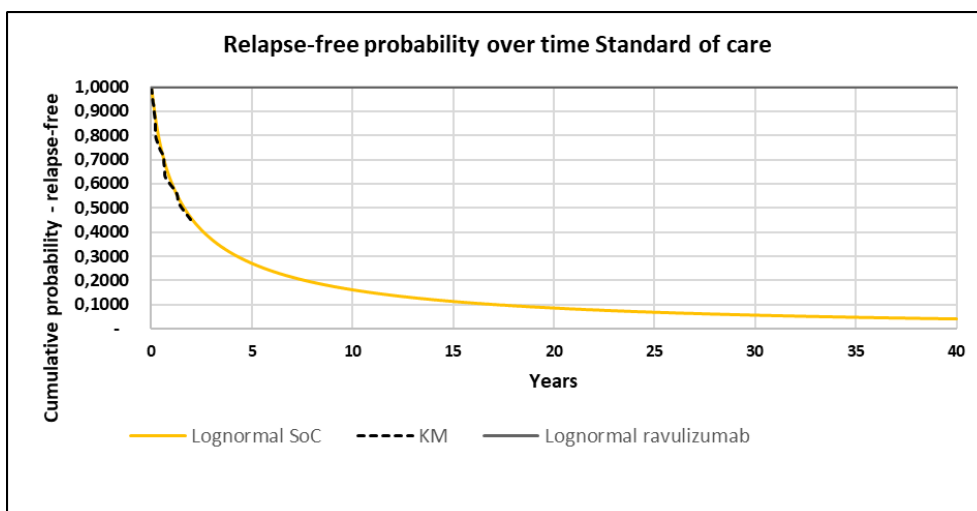
Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for tid til første bekræftede attack

Medicinrådet er enig med ansøgers antagelse vedrørende proportionale hazards, idet der ikke er observeret attacker i ravlizumab-armen.

Ud fra de præsenterede data og på baggrund af erfaringer fra dansk klinisk praksis, vurderer Medicinrådet, at attackfri-sandsynligheden for SoC ved år 5 er højere end det niveau, der estimeres ved eksponentiefordelingen i Figur 9. Anvendelsen af en eksponentiel fordeling indebærer en antagelse om konstant hazard langt ud over den observerede periode, hvilket – set i lyset af erfaringer fra dansk klinisk praksis – kan resultere i en for høj estimeret attackrisiko for SoC på lang sigt. Derfor anvendes log-normalfordelingen som er samtidig blandt fordelingerne med bedst statistisk fit (Figur



10). Da der ikke findes kliniske studier, der i højere grad afspejler erfaringerne fra dansk klinisk praksis, har Medicinrådet anvendt gamma- og Weibull-ekstrapoleringer i følsomhedsanalyser for at belyse usikkerheden forbundet med valg af parametriske fordeling.



Figur 10. Medicinrådets valg af ekstrapolering af tid til første bekræftede attack for ravulizumab og SoC

3.3.4 Klinisk betydningsfuld forværring i EDSS-score

Klinisk betydningsfuld forværring i EDSS-score blev vurderet som en ændring fra baseline til enten afslutningen af den primære behandlingsperiode eller – for patienter med et lægebestemt attack – opfølgingsbesøget i uge 6. Klinisk betydningsfuld forværring blev defineret som en baseline-EDSS-score på 0 med en efterfølgende stigning på ≥ 2 point, en baseline-EDSS-score mellem 1 og 5 med en efterfølgende stigning på ≥ 1 point eller en baseline-EDSS-score > 5 med en efterfølgende stigning på $\geq 0,5$ point. Klinisk betydningsfuld forværring i EDSS-score blev analyseret med logistisk regression med justering for baseline-EDSS-score.

Datacut den 15. marts 2022:

Post-rituximab gruppen: Der var [redacted] i ravulizumabgruppen, som havde en klinisk vigtig forværring i EDSS-scoren, sammenlignet med [redacted] i placebogruppen ($p = [redacted]$ for ingen forskel mellem grupperne).

ITT-population: Der var 6 patienter (10,3 %) i ravulizumabgruppen, som havde en klinisk vigtig forværring i EDSS-scoren, sammenlignet med 11 patienter (23,4 %) i placebogruppen ($p = 0.059$ for ingen forskel mellem grupperne).

Medicinrådets vurdering af EDSS-score

EDSS-scoring er forbundet med usikkerhed, da der er dokumenteret betydelig variation mellem klinikere, som foretager vurderingen [18].



3.3.5 Årlig attackrate

Datacut den 15. marts 2022: Der var ingen attaker (i hverken ITT-populationen eller post-rituximab subgruppen), og den årlig attackrate var dermed 0 (testet mod en årlig attackrate på 0,25 var p-værdien på [redacted] i post-rituximab subgruppen og $< 0,0001$ i ITT-populationen).

3.3.6 Klinisk betydningsfuld ændring fra baseline i HAI

Klinisk betydningsfuld forværring i HAI-score blev vurderet som en ændring fra baseline til enten afslutningen af den primære behandlingsperiode eller – for patienter med et lægebedømt attack – opfølgingsbesøget i uge 6. Klinisk betydningsfuld forværring blev defineret som en baseline-HAI-score på 0 med en efterfølgende stigning på ≥ 2 point eller en baseline-HAI-score > 0 med en efterfølgende stigning på ≥ 1 point. Klinisk betydningsfuld forværring i HAI-score blev analyseret med logistisk regression med justering for baseline-HAI.

Datacut den 15. marts 2022:

Post-rituximab gruppen: En klinisk vigtig forværring i HAI blev observeret hos [redacted] [redacted] ([redacted] %) i ravulizumabgruppen sammenlignet med [redacted] i placebogruppen ($p = [redacted]$ for ingen forskel mellem grupperne).

ITT-population: En klinisk vigtig forværring i HAI blev observeret hos 2 patienter (3,4 %) i ravulizumabgruppen sammenlignet med 11 patienter (23,4 %) i placebogruppen ($p = 0.023$ for ingen forskel mellem grupperne).

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er opgjort for ITT-populationen med 84,1 patientårs opfølgning baseret på datacuttet den 15. marts 2022. En oversigt over antallet af uønskede hændelser ses i Tabel 6. De specifikke alvorlige uønskede hændelser (NMOSD er dog også inkluderet) ses i Tabel 7. For at sikre sammenlignelighed mellem behandlingsarmene var CHAMPION-NMOSD-studiet forudspecificeret til at tage højde for forskelle i opfølgingslængde mellem studierne: Hvis en patient i SoC-gruppen blev fulgt længere end nogen af patienterne i ravulizumab-gruppen, blev denne patients opfølgingsperiode afkortet, så den sluttede ved den længste opfølgingslængde i ravulizumab-gruppen.

I alt blev der rapporteret 328 *treatment emergent* uønskede hændelser (TEAEs) og 8 *treatment emergent* alvorlige uønskede hændelser (TESAEs) i ravulizumab-gruppen (Tabel 6). Af disse blev 38 TEAEs og 3 TESAEs vurderet af investigatorene som værende relateret til ravulizumab (Tabel 6).

To ud af 58 patienter udviklede meningokokinfektioner under behandling med ravulizumab i løbet af det første år, på trods af at de havde modtaget vaccination mod *Neisseria meningitidis* serotyperne A, C, W, Y og B. Patient 1 (i 50'erne) modtog ravulizumab som monoterapi og udviklede en infektion (serotype W135) 21 dage efter



den første ravulizumab-dosis. Patient 2 (i 20'erne) blev behandlet med ravulizumab samtidig med mycophenolatmofetil og prednisolon og udviklede en infektion (serotype B) 483 dage efter den første ravulizumab-dosis. Patient 2 havde fået rituximab 13 måneder før påbegyndelse af ravulizumab-behandlingen; to uger før meningokokinfektionen opstod, var patientens CD19-B-celleantal fortsat reduceret ($0,04 \times 10^9/l$; normalreferenceinterval $0,11-0,70 \times 10^9/l$). Begge patienter blev hurtigt behandlet med antibiotika og intensiv terapi og kom sig uden følger. Patient 1 udtrådte af studiet efter at være kommet sig, mens patient 2 valgte at fortsætte med ravulizumab i studiet.

Table 6. Oversigt over uønskede hændelser i ITT-populationen

	Ravulizumab (N = 58)	Placebo (N =47)
Alle uønskede hændelser (AE), n	328	553
Alvorlige AE (SAE), n	8	44
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	1 (1,7)	2 (4,3)

Table 7. Patienter med en alvorlige uønsket hændelse i ITT-populationen

Preferred term	Ravulizumab N=58, n (%)	Placebo N=47, n (%)
Overall	8 (13,8)	26 (55,3)
Pancytopenia	0 (0,0)	1 (2,1)
Myocardial ischaemia	0 (0,0)	1 (2,1)
Abdominal pain	0 (0,0)	1 (2,1)
Pancreatitis	0 (0,0)	1 (2,1)
Cholecystitis acute	0 (0,0)	1 (2,1)
Encephalitis meningococcal	1 (1,7)	0 (0,0)
Infection	1 (1,7)	0 (0,0)
Intervertebral discitis	1 (1,7)	0 (0,0)
Meningococcal sepsis	1 (1,7)	0 (0,0)
Pneumonia	1 (1,7)	1 (2,1)
Bronchitis	0 (0,0)	1 (2,1)



Preferred term	Ravulizumab N=58, n (%)	Placebo N=47, n (%)
Gastroenteritis viral	0 (0,0)	1 (2,1)
Herpes zoster	0 (0,0)	1 (2,1)
Influenza	0 (0,0)	1 (2,1)
Pneumococcal infection	0 (0,0)	1 (2,1)
Viral upper respiratory tract infection	0 (0,0)	1 (2,1)
Rib fracture	0 (0,0)	1 (2,1)
Spinal osteoarthritis	1 (1,7)	0 (0,0)
Muscular weakness	0 (0,0)	1 (2,1)
Invasive lobular breast carcinoma	1 (1,7)	1 (2,1)
Adenocarcinoma	0 (0,0)	1 (2,1)
Myelitis transverse	0 (0,0)	1 (2,1)
Neuromyelitis optica spectrum disorder	0 (0,0)	16 (34,0)
Paraesthesia	0 (0,0)	1 (2,1)
Somnolence	0 (0,0)	1 (2,1)
Syncope	0 (0,0)	1 (2,1)
Suicidal ideation	1 (1,7)	0 (0,0)
Confusional state	0 (0,0)	1 (2,1)
Pleurisy	0 (0,0)	1 (2,1)
Pulmonary embolism	0 (0,0)	1 (2,1)
Respiratory disorder	0 (0,0)	1 (2,1)
Orthostatic hypotension	0 (0,0)	1 (2,1)



En publikation af ansøger fra 2025 har undersøgt incidensen af *Neisseria meningitidis* ved ravulizumab og eculizumab på tværs af indikationer [19]. På analysetidspunktet var den kumulative eksponering på tværs af kliniske studier og real-world-setting henholdsvis 2457 og 91.052 personår for eculizumab og 3287 og 34.582 personår for ravulizumab. Raten af meningokokinfektion i de kliniske studier var 0,28 og 0,18 per 100 personår for henholdsvis eculizumab og ravulizumab. Hos patienter behandlet med ravulizumab var real-world-raten af meningokokinfektion 0,10 per 100 personår. Raterne for meningokokrelateret dødelighed var $\leq 0,03$ per 100 personår for både eculizumab- og ravulizumab-behandlede patienter på tværs af kliniske studier og real-world-data.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

De store forskelle i AE/SAE mellem ravulizumab- og placebogruppen er vanskelige at tolke pga. det indirekte sammenligningsgrundlag. Medicinerådet vurderer, at risikoen for meningokoksygdom (på trods af meningokokvaccine) og andre opportunistiske infektioner er højere ved behandling med ravulizumab end flere andre immunsupprimerende behandlinger, som anvendes til at forebygge NMOSD-attakker. Derfor vurderer Medicinerådet, at ravulizumab ikke bør være standardbehandling for patienter, som ophører med rituximab-behandling pga. infektion. Derudover er det usikkert, hvordan patienternes infektionstendens vil være efter mange års behandling med ravulizumab.

3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Intervention: Det er usikkert, om patienterne i dansk klinisk praksis vil få seponeret deres behandling med ravulizumab ved første attack under ravulizumab-behandling (medmindre det er et seponeringskriterium). Derudover er det usikkert, hvordan patienternes infektionstendens vil være efter mange års behandling med ravulizumab.

Komparator: Der er væsentlig usikkerhed vedr. komparator, herunder tiden til første bekræftede attack og attackraten for komparator. I dansk klinisk praksis vil stort set alle patienter, som ikke længere kan blive behandlet med rituximab, blive behandlet med et andet lægemiddel for at forebygge NMOSD-attakker. Dermed er nogle patienter i den eksterne komparator-arm fra PREVENT underbehandlet ift. dansk klinisk praksis, idet ■ % af patienterne ikke modtager NMOSD-behandling. Derudover modtager ■ % af patienterne alene kortikosteroid, hvilket ikke er en gængs langtidsforebyggende behandling mod attakker i dansk klinisk praksis. Tiden til første bekræftede attack kan være underestimeret i en komparator-gruppe, hvor en andel ikke modtager immunsuppressiv behandling, sammenlignet med en komparator-gruppe, hvor alle modtager immunsuppressiv behandling, hvilket er en mere relevant komparator for dansk klinisk praksis.



4. Fremskrivning af patientbevægelser

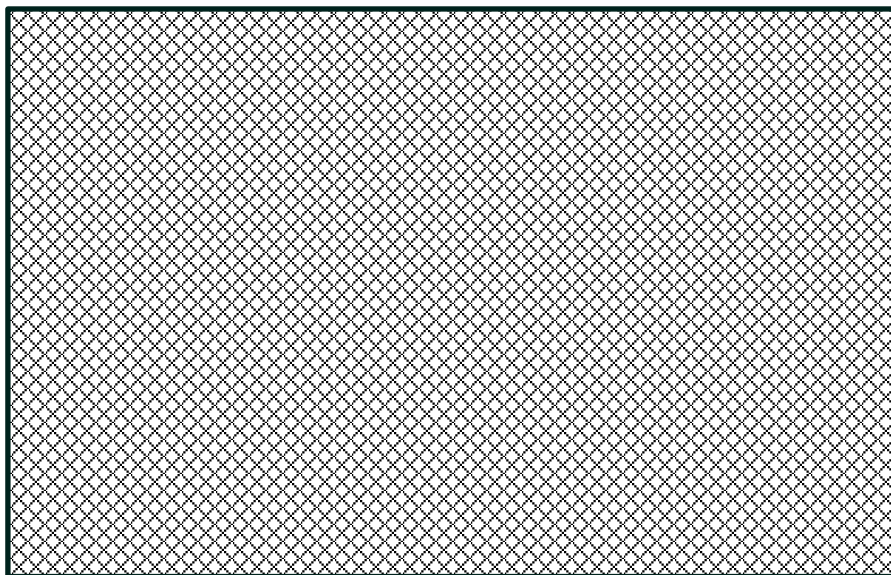
Tid til første bekræftede attack for ravulizumab og SoC er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.3.3. I indeværende afsnit gennemgås transitionssandsynligheder for de to behandlingsarme.

4.1 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

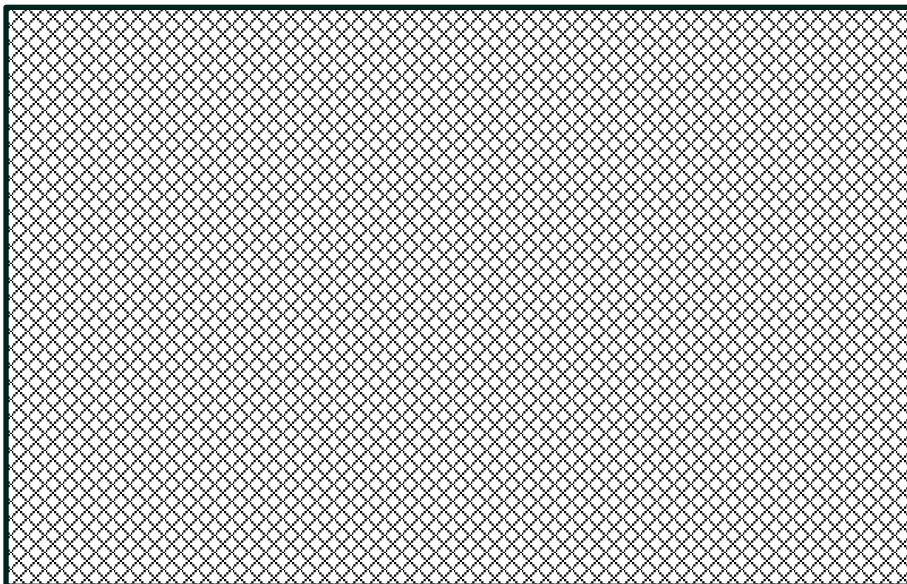
Ansøger har antaget, at patienterne ved modelstart har en gennemsnitlig EDSS-score på 3,3. Patientbevægelserne bestemmes af konstante transitionssandsynligheder, herunder specifikt sandsynlighed for funktionsnedsættelse ved attack. Patienter kan opleve funktionsnedsættelse (stigning i EDSS-score) ad to veje: direkte ved hvert attack og gradvist gennem på hinanden følgende (successive) attack:

- Ved hvert attack er der en 17,5 % risiko for umiddelbar overgang til langsigtet funktionsnedsættelse, baseret på Seok et al. [8].
- Ved successive attacker antages EDSS-scoren at stige med 0,56-point per attack. Dette er estimeret på baggrund af en mixed-effect model baseret på individdata fra PREVENT-studiet (se Tabel 31 i Bilag A). Når den samlede EDSS-score overstiger 5,5 overgår patienterne til stadiet for langsigtet funktionsnedsættelse.

Figur 11 og Figur 12 viser fordelingen af patienter i de forskellige helbredsstadierne over modellens tidshorisont (53 år).



Figur 11. Ravulizumab helbredsstadier gennem hele modellens tidshorisont



Figur 12. SoC helbredstadier gennem hele modellens tidshorisont

Tabel 8 viser modelleret gennemsnitlig og median tid til attack.

Tabel 8. Estimeret tid til attack i modellen (år)

	Modelleret gennemsnitlig tid til attack	Observeret medianværdi af tid til attack
Ravulizumab	■	■
SoC	■	■

SoC, Standard of Care.

Medicinrådets vurdering af transitionssandsynligheder

Medicinrådet vurderer samlet set, at transitionssandsynlighederne, der bestemmer udviklingen i EDSS-score er forbundet med væsentlig usikkerhed, og at modellens interne validitet derfor er begrænset. Det skyldes flere forhold:

- 1) Der er risiko for dobbelttælling af attackeffekten, hvis modellen både inkluderer en stigning i EDSS-scoren på 0,56-point pr. attack og samtidig antager en 17,5 % risiko for umiddelbar overgang til langsigtet funktionsnedsættelse.
- 2) Antagelsen om en konstant stigning i EDSS-score på 0,56-point pr. attack på tværs af alle sygdomsstadier afspejler ikke den ikke-lineære natur i EDSS. Antagelsen kan især føre til en overvurdering af EDSS-stigning hos patienter med lav baseline-EDSS, hvor skalaen har begrænset følsomhed, og hvor klinisk



progression typisk er mindre udtalt. Estimatet er baseret på PREVENT data, som også inkluderer patienter med langtidsfunktionsnedsættelse efter attack. Der er derfor risiko for, at effekten af et attack på EDSS-score stigning overestimeres i mixed-effect modellen.

På baggrund af risikoen for overvurdering af den successive EDSS-stigning pr. attack, varierer Medicinrådet værdien til henholdsvis 0,40 og 0,50 i følsomhedsanalyser.

- 3) En konstant risiko på 17,5 % for umiddelbar funktionsnedsættelse pr. attack uanset EDSS-niveau overser klinisk heterogenitet og stadieafhængig risiko og kan især overvurdere langtidskonsekvenserne af attacker ved lave EDSS-niveauer. Derudover er datagrundlaget i Seok et al. studiet relativt gammelt sammenlignet med de behandlingsmuligheder som patientpopulationen har i dag. Derfor vurderer Medicinrådet, at en konstant risiko på 17,5 % pr. attack ikke afspejler den stadieafhængige risiko for funktionsnedsættelse. I stedet anvendes en EDSS-fordeling baseret på CHAMPION-studiet (hvor fordeling af patienter ved baseline EDSS-score er angivet), som muliggør variation i risikoen for at opnå langvarig funktionsnedsættelse ved attack på tværs af EDSS-niveauer.
- 4) Anvendelsen af en fast EDSS-tærskel på 5,5 som markør for langsigtet funktionsnedsættelse indebærer usikkerhed. Medicinrådet ændrer ikke den anvendte EDSS-tærskel på 5,5, da samme tærskel er anvendt konsistent i modellen og i estimeringen af langsigtet fald i nytteværdier. En ændring af tærsklen ville derfor indebære inkonsistens mellem modelstruktur og nytteværdi-estimerer.
- 5) Antagelsen om, at patienterne indtræder i modellen med EDSS = 3,3 som er baseret på CHAMPION-studiet, indebærer usikkerhed, da dette muligvis ikke er repræsentativt for den danske patientpopulation, men Medicinrådets estimerer viser, at ændring i baseline EDSS-scoren har minimale betydning for resultater.

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

I Tabel 9 præsenteres den gennemsnitlige tid i modellens stadier baseret på ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Patienterne i interventionsarmen opholder sig samlet set længere tid i de tre helbredsstadier "atakfri", "post-attack uden langsigtet funktionsnedsættelse" og "post-attack med langsigtet funktionsnedsættelse" end i komparatorarmen.



Tabel 9. Ansøgers analyse: modelleret gennemsnitlig tid i de enkelte helbredsstadier, ikke-diskonterede tal og uden halvcykluskorrektion (år)

Behandling	Attakfri	Post-attak uden langsigtet funktionsnedsættelse	Post-attak med langsigtet funktionsnedsættelse
Ravulizumab	■	■	■
SoC	■	■	■

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

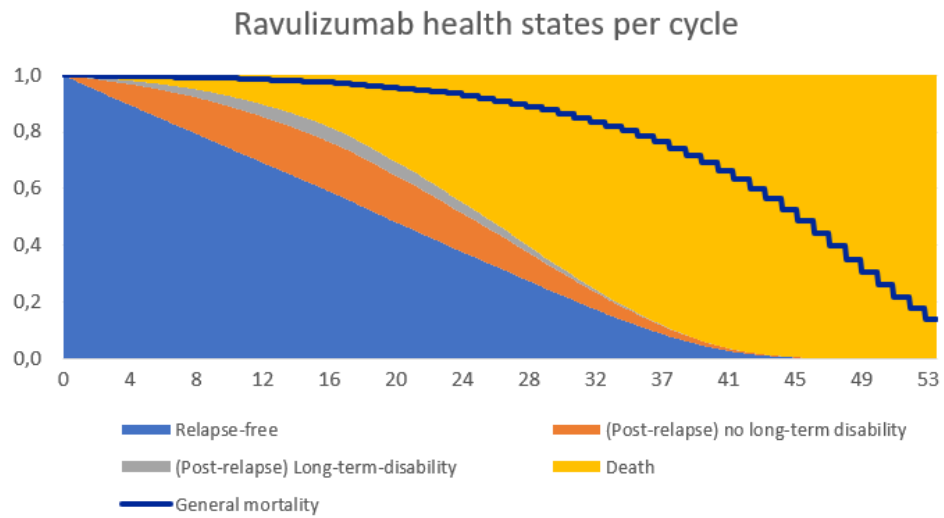
Medicinrådet vurderer, at den fremskrevne fordeling af tid i helbredsstadierne over en livstidshorison i høj grad bliver et produkt af antagelserne om attakdrevede bevægelser og EDSS-drevet progression snarere end et direkte aftryk af observerede, langsigtede forløb.

På den baggrund vurderer Medicinrådet, at resultaterne for tid i helbredsstadierne bør fortolkes med forsigtighed og ses i lyset af den væsentlige usikkerhed knyttet til transitionssandsynlighederne.

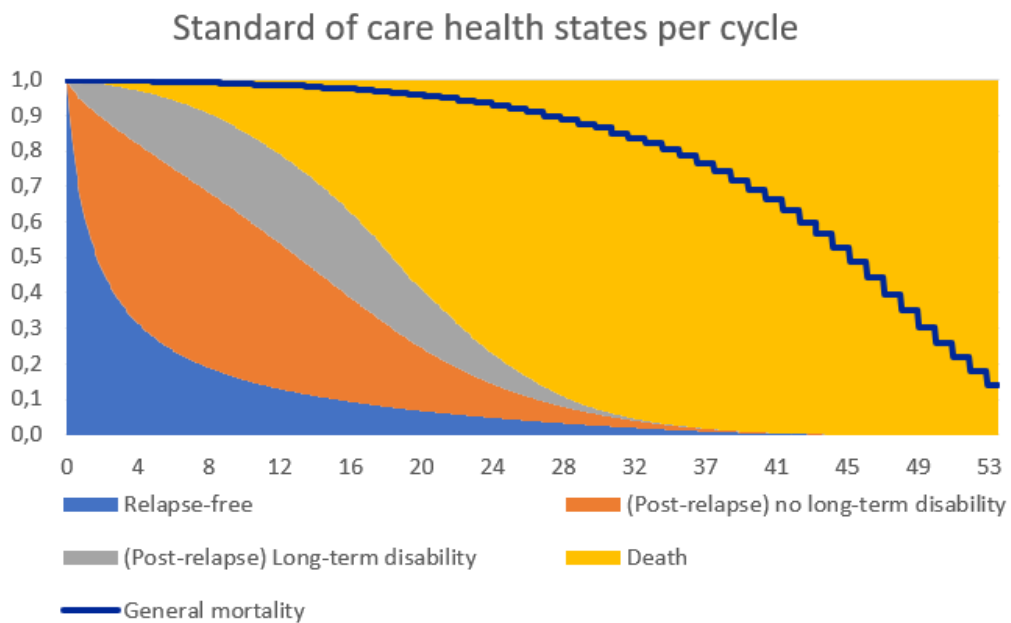
Tabel 10 præsenterer den gennemsnitlige tid i modellens stadier baseret på Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse. Figur 12 og Figur 13 viser fordelingen af patienter i de forskellige helbredsstadierne over modellens tidshorison baseret på Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 10. Medicinrådets analyse: Modelleret gennemsnitlig tid i de enkelte helbredsstadier, ikke-diskonterede tal og uden halvcykluskorrektion (år)

Behandling	Attakfri	Post-attak uden langsigtet funktionsnedsættelse	Post-attak med langsigtet funktionsnedsættelse
Ravulizumab	■	■	■
SoC	■	■	■



Figur 13. Medicinrådets analyse: ravulizumab helbredstadier gennem hele modellens tidshorisont



Figur 14. Medicinrådets analyse: SoC helbredstadier gennem hele modellens tidshorisont



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for EQ-5D-3L instrument fra CHAMPION-NMOSD og PREVENT studierne, se Tabel 11.

Instrumentet EQ-5D-3L er mapped til EQ-5D-5L og anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.

Tabel 11. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EQ-5D-3L	17 mdr. (15. marts 2022)	Indirekte mapping til EQ-5D-5L til beregning af nytteværdier (DK præferencevægt)	CHAMPION-NMOSD-studiet	Afsnit 5.2
EQ-5D-3L	8 mdr. (17. juli 2018)	Indirekte mapping til EQ-5D-5L til beregning af nytteværdier (DK præferencevægt)	PREVENT-studiet	Afsnit 5.2

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-3L er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-indekset og EQ VAS. EQ-5D-3L evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Hver dimension har tre niveauer: ingen påvirkning, moderat påvirkning og stærk påvirkning.

Ansøger har anvendt mapping fra EQ-5D-3L indsamlet i CHAMPION-NMOSD og PREVENT studier til EQ-5D-5L ved brug af en valideret mappingalgoritme pba. van Hout et al. [20]. Der er anvendt indirekte mapping, hvor der er mappet fra EQ-5D-3L-besvarelser til EQ-5D-5L-besvarelser, hvorefter der er anvendt danske præferencevægte.

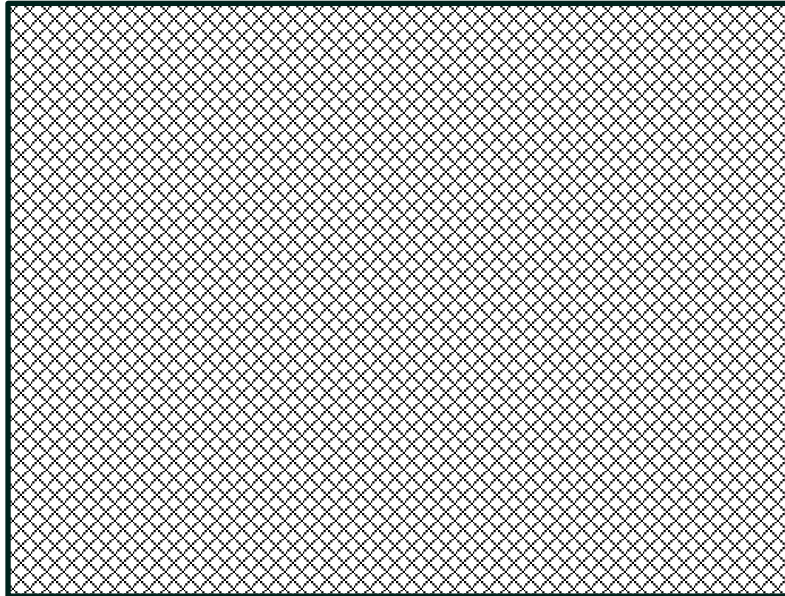
5.1.1.2 Dataindsamling

HRQoL-data er indsamlet i både CHAMPION-NMOSD- og PREVENT-studierne for post-rituximab-subpopulationen.

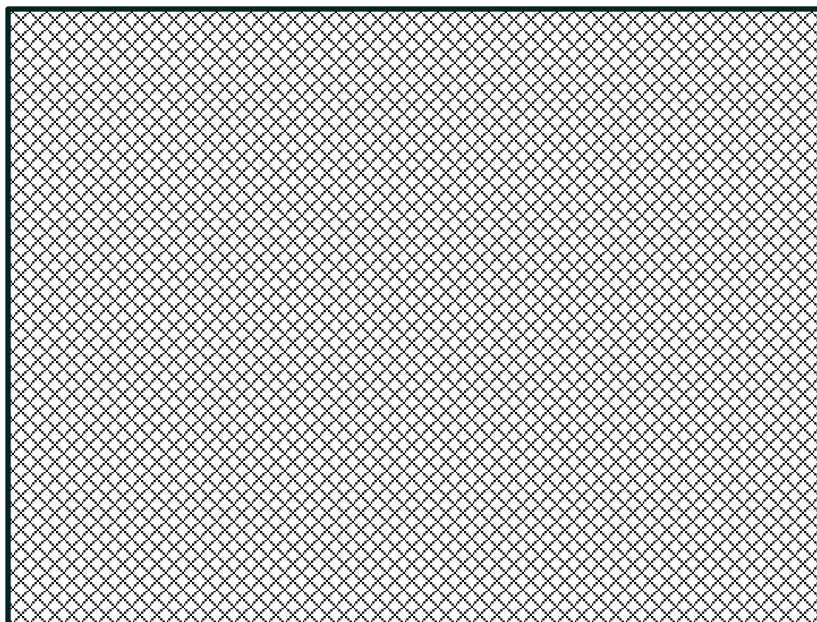


5.1.1.3 Resultater

I Figur 15 og Figur 16 fremgår den gennemsnitlige værdier i EQ-5D-indekset og VAS. Tabel 14 viser tilhørende resultater. EQ-5D-5L indeksscoren ved baseline er lavere for ravulizumab sammenlignet med SoC hhv. 0,6 vs. 0,7. For ravulizumab-armen fremstår de gennemsnitlige EQ-5D-indeks relativt stabile over tid. For SoC-armen ses der over opfølgingsperioden variation i de gennemsnitlige EQ-5D-indeks, uden et entydigt eller konsistent forløb over tid.



Figur 15. Gennemsnit EQ-5D-indeksscorer over tid for ravulizumab og SoC (post-rituximab subgruppe)



Figur 16. Gennemsnit EQ-5D VAS over tid for ravulizumab og SoC (post-rituximab subgruppe)



Tabel 14. Resultater for EQ-5D-5L i post-rituximab subgruppen

Tidspunkt	Ravulizumab	Komparator	Forskel
EQ-5D-5L indeksscore			
	Gennemsnit (SD)	Gennemsnit (SD)	Forskel (95 % CI)
Baseline	■	■	■
Studieperiodens afslutning	■	■	■
EQ-5D-VAS			
Baseline	■	■	■
Studieperiodens afslutning	■	■	■

5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet muliggør datagrundlaget ikke, at der kan drages robuste konklusioner om helbredsrelateret livskvalitet, idet estimaterne er baseret på to studier med forskellige studiedesign, dataindsamling, opfølgingsstruktur samt mekanismer for manglende data, hvilket begrænser sammenligneligheden af resultaterne.

Besvarelsesandelen er lavere ved de tidlige indsamlingstidspunkter i SoC-armen sammenlignet med ravulizumab-armen. Allerede ved uge 6 reduceres antallet af patienter, der bidrager med EQ-5D-data, og ved de senere tidspunkter er datagrundlaget meget begrænset i SoC-armen. Der er en risiko for, at de patienter, der har oplevet et attack eller uønskede hændelser, og som generelt har den dårligste helbredsrelaterede livskvalitet, også er de patienter, der enten falder fra eller ikke besvarer spørgeskemaet.

Medicinrådet vurderer desuden, at der er usikkerhed forbundet med de indsamlede HRQoL-data, idet studierne adskiller sig med hensyn til tidspunktet for dataindsamling og længden af opfølgningen.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i CHAMPION-NMSOD og PREVENT studier indsamlet data med det generiske instrument, EQ-5D-3L-spørgeskema. Ansøger har anvendt indirekte mapping fra EQ-5D-3L indsamlet i CHAMPION-NMSOD og PREVENT studier til EQ-5D-5L ved brug af en valideret mappingalgoritme [20]. Besvarelsenerne er efterfølgende konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte [21], og nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som



følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 15. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	PREVENT	Samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed
EQ-5D-5L	UK	Hughes et al. [22]	

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Data fra CHAMPION-NMOSD og PREVENT er puljet, og nytteværdierne er estimeret ved hjælp af en lineær mixed-effekt model. Modellen anvender EQ-5D-5L-indeksværdien som afhængig variabel og indeholder to forklarende variable relateret til attack: det kumulative antal tidligere attack samt en indikatorvariabel, der angiver, om patienten har haft et attack inden for de seneste 50 dage forud for EQ-5D-målingen. Ansøger antager, at HRQoL er behandlingsuafhængig og alene bestemmes af attack-historik hvor enhver behandlingseffekt på HRQoL virker gennem forebyggelse af attack.

På baggrund af regressionsmodellen estimeres en nytteværdi, som anvendes for attackfri patienter. Derudover estimeres et midlertidigt fald i nytteværdi samt et permanent fald i nytteværdi pr. attack.

For helbredsstadiet post-attack med langsigtet funktionsnedsættelse anvender ansøger derudover et yderligere fast nyttefald. Dette nyttefald er beregnet på baggrund af eksterne, EDSS-stratificerede nytteværdier [22], hvor gennemsnitlig nytteværdi for patienter uden langsigtet funktionsnedsættelse er estimeret til 0,672, mens gennemsnitlig nytteværdi for patienter med langsigtet funktionsnedsættelse er estimeret til 0,405. Forskellen svarer til et absolut fald i nytteværdien på ca. 0,27.

Estimeringen af fald i nytteværdier som følge af uønskede hændelser, er baseret på Sullivan et al., som er et amerikansk studie vedrørende kroniske sygdomme [23], hvor marginale disutilities er estimeret. Fald i nytteværdi estimerer indgår i den første modelcyklus kun i ravulizumab-armen.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Nytteværdier, som er angivet i ansøgningen, fremgår af Tabel 16.



Table 16. Applied utility values

	Utility [95% CI]	Instrument	Instrument, preference weight	Number of patients (observations)	Source and reference
Utility values					
					Section 5.2.2
					Section 5.2.2
					Section 5.2.2
Fall in utility values in post-attack with long-term functional decline stage per attack	-0,27 [-0,14; -0,43]	EQ-5D-5L	UK	117	Hughes et al. [22]
Fall in utility values due to unwanted events					
Pneumonia	0,043 [0,042; 0,043]	EQ-5D-3L	US	N/A	N/A
Sepsis	0,019 [0,018; 0,019]	EQ-5D-3L	US	N/A	N/A
Meningococcal encephalitis	0,019 [0,018; 0,019]	EQ-5D-3L	US	N/A	N/A

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

The Medicinrådet evaluates, that the approach to calculation of utility values, including the use of study data with EQ-5D-3L mapped to 5L with Danish preference weights, is sufficient.

The applicant has not yet sufficiently explained the handling of missing data and which patients, who do not answer EQ-5D questionnaire.



Medicinrådet bemærker desuden, at både den midlertidige og den permanente attakeffekt estimeres på baggrund af relativt få observationer med attack, herunder få EQ-5D-målinger tæt på tidspunktet for attack. Antagelserne er derfor forbundet med usikkerhed, særligt hvad angår størrelsen af den vedvarende kumulative påvirkning af livskvaliteten.

Anvendelsen af et yderligere nyttetab oven i den permanente attakeffekt indebærer en risiko for dobbelttælling af varig sygdomsbyrde. Samlet set vurderer Medicinrådet, at estimeringen af nytteværdier for helbredsstadiet med langsigtet funktionsnedsættelse er forbundet med betydelig metodisk usikkerhed. Medicinrådet bemærker, at det yderligere nyttetab for langsigtet funktionsnedsættelse er baseret på eksterne nytteværdier estimeret ved anvendelse af UK præferencevægte. På den baggrund kan størrelsen af det estimerede nyttetab for funktionsnedsættelse være overvurderet, når det overføres til en dansk kontekst. For at belyse betydningen af denne usikkerhed gennemfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor det yderligere nyttetab for langsigtet funktionsnedsættelse ændres arbitrært til -0,10 og -0,15. Medicinrådet bemærker i den forbindelse, at et dansk studie inden for multipel sklerose har vist, at anvendelse af danske præferencevægte generelt resulterer i højere estimerede nytteværdier for samme EDSS-niveau sammenlignet med UK præferencevægte [24]. Det bemærkes dog, at det danske studie har anvendt EQ-5D-3L med danske præferencevægte fra Wittrup-Jensen et al., som ikke længere anvendes af Medicinrådet [25].

Medicinrådet vurderer overordnet, at der grundet stort frafald i SoC-armen på de tidligere tidspunkter er en risiko for at nytteværdierne i denne arm er overestimeret. Der er generelt en risiko for, at det kun er de patienter, der har det bedst, der besvarer spørgeskemaet. Følsomhedsanalysen, hvor den attackfri nytteværdi i SoC-armen reduceres med 5 %, har kun minimal betydning for ICER.

Medicinrådet vurderer, at resultater fra Sullivan et al. [23], som ansøger har anvendt til beregning af fald i nytteværdier, er behæftet med betydelig usikkerhed, idet studiet er gennemført i 2006, anvender EQ-5D-3L og er baseret på præferencevægte fra en amerikansk population, som ikke kan antages at være repræsentative for den danske befolkning. Medicinrådet vurderer, at ændring i fald i nytteværdier pga. bivirkninger har minimal betydning for den estimerede QALY-effekt, idet de pågældende estimater alene indgår i den første modelcyklus.

6. Omkostninger

6.1 Lægemedelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).



Ansøger har anvendt doser for ravulizumab som beskrevet i afsnit 3.2.2. For ravulizumab antager ansøger, at det ikke vil være muligt at dele hætteglas mellem patienterne, og den fulde omkostning per åbnet hætteglas er derfor medregnet i analysen. Ansøger anvender vægtede vægtintervaller til at estimere den gennemsnitlige dosis ved behandling med ravulizumab, både for stødd- og vedligeholdelsesdosis (se Tabel 17). Med de anvendte doser er der ikke lægemiddelspild forbundet med administration af ravulizumab. Ansøger angiver en årlig behandlingsophørsrate på cirka 11 % blandt ITT patienter i behandling med ravulizumab, som er i live i modellen.

Tabel 17. Ravulizumab vægtbaseret doseringsprogram

Vægtinterval (kg)	Andel	Støddosis (mg)	Vedligeholdelsesdosis (mg)
≥ 40 til < 60	38 %	2400	3000
≥ 60 til < 100	53 %	2700	3300
≥ 100	9 %	3000	3600

Alle patienter i ravulizumab-armen modtager meningitis-vaccine ved første cyklus. Lægemiddelopløsninger anvendt i ansøgers model kan ses i Tabel 18.

Tabel 18. Ansøgers antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Hætteglas deling
Ravulizumab	Se afsnit 3.2.2	Én støddosis og bagefter vedligeholdelsesdosis hver 8 uger	100 %	Nej
Meningitis-vaccinen	Én gang	første cyklus	100 %	Nej

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostningerne, men anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

Medicinerådet ændrer vægtfordelinger for ravulizumab til 20 % for 40-60 kg, 75 % for 60-100 kg og 5 % for over 100 kg. Denne fordeling er baseret på data for gennemsnitvægt for danske mænd og kvinder fra Den Nationale Sundhedsprofil [26]. Medicinerådet vurderer, at patienterne generelt følger gennemsnitvægten i den danske befolkning, og at det derfor er rimeligt at bruge tallene fra Den Nationale Sundhedsprofil i Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger anvender den samme årlige behandlingsophørsrate (11 %) i modellen både i første behandlingsår og i efterfølgende år. Det er usikkert, om patienterne i dansk klinisk



praksis vil få seponeret deres behandling med ravulizumab ved første attack under ravulizumab-behandling. Medicinrådet vurderer, at seponering skal overvejes efter to attacker eller alvorlige bivirkninger. Der blev ikke observeret behandlingsophør med ravulizumab blandt patienter i post-rituximab-subgruppen, derfor justerer Medicinrådet behandlingsophørsrate i første år til 0 % i hovedanalysen og gennemfører en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsophørsrate i første år er sat til 5%. Derudover er det ret usikkert, hvordan resten af TTD-kurven vil forløbe i efterfølgende år.

Ansøger angiver at patienter i ravulizumab-armen fortsætter med ravulizumab efter første attack. Det forventes, at en andel af patienterne ophører behandling, blandt andet som følge af bivirkninger, derfor udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor 90 % af patienter fortsætter med behandling med ravulizumab efter første attack. Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om lægemiddelspild og RDI.

Medicinrådet vurderer at for at forebygge meningokoktilfælde af de hyppigst forekommende grupper, skal patienter have både vaccination mod gruppe A, C, Y eller W (Menveo® eller Nimenrix®) og vaccination mod gruppe B (Bexsero® eller Trumenba®). Menveo/Nimenrix gives til voksne patienter én gang på 0,5 ml, og Bexero gives i 2 doser (å 0,5 ml) med mindst 1 måneds interval ([Meningokoksygdom](#)).

Lægemiddelomkostningerne for de behandlinger, som placebo-armen i PREVENT-studiet modtager, er meget lave, og derfor ikke inkluderet af ansøger eller Medicinrådet. Dog er flere af de behandlinger (fx plasmaferese [PLEX], immunoglobuliner og stamcelletransplantation), der anvendes i dansk klinisk praksis til at forebygge NMOSD-attacke, forbundet med væsentlige omkostninger, hvilket ikke er afspejlet i ansøgers eller Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse. Omkostningerne ved disse behandlinger er ikke inkluderet, da effekten af disse behandlinger heller ikke er inkluderet, men det udgør en væsentlig strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af ravulizumab på hospitalet. Administration indebærer intravenøs (i.v.) én gang for støddosis og hver 8 uge for vedligeholdelsesdosis. Ansøger inkluderer ikke administrationsomkostninger for SoC, da SoC administreres oralt.

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 19.



Tabel 19. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe, DRG2025	Enhedsomkostning, DKK
i.v. administration af ravulizumab	MDC01	01MA98, 1-dagsgruppe, pat. min. 7 år.	2.012

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger for ravulizumab, men anvendt taksterne til DRG-2026 (Bilag B). Medicinrådet tilføjer administrationsomkostninger relateret til administration af meningitisvaccinen og antager, at patienten vil modtage meningitis-vacciner hos egen praktiserende læge og derfor tilskrives honorar-taksten for konsultation hos egen læge på 167,93 DKK (Honorartabel 2026).

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til funktionsnedsættelse-status som er baseret på EDSS-scoren. Omkostningerne inkluderes som gennemsnitsomkostninger fordelt på 'uden funktionsnedsættelse (EDSS<5,5)' og 'med funktionsnedsættelse (EDSS ≥5,5)'. Estimerne er baseret på Medicinrådets vurdering af Eculizumab [27] og er justeret for inflation. Omkostningerne opgøres til 33.768 DKK for patienter uden funktionsnedsættelse og 48.208 DKK for patienter med funktionsnedsættelse.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Medicinrådet vurderer, at ansøgers anvendelse af omkostninger relateret til sygdomshåndtering ved funktionsnedsættelse er behæftet med væsentlig usikkerhed. De anvendte estimater er oprindeligt afledt fra Vestergaard Rasmussen et al. studiet [15] og bygger på et datagrundlag fra patienter med multipel sklerose (MS), hvorfor overførbareheden til patienter med NMOSD er usikker. Derudover er det ikke muligt at validere de anvendte enhedsomkostninger, de underliggende ressourceforbrugsfrekvenser eller den konkrete beregningsmetode, hvilket begrænser transparensen og reproducerbarheden af estimaterne.

Vestergaard Rasmussen et al. studiet estimerede omkostninger relateret til behandling af attaker på 19.000 DKK (2015 prisniveau) og det er uklart, hvad der er inkluderet i beregning af attackhåndteringsomkostninger.

Medicinrådet vurderer, at der er muligt, at en del af de opgjorte omkostninger til sygdomshåndteringen allerede er indeholdt i den eksisterende attack-håndtering (se afsnit 6.2.3) og der er risiko for dobbelttælling, idet det samme ressourceforbrug potentielt estimeres både i attackhåndtering og sygdomshåndtering. Derfor vælger Medicinrådet at ekskludere omkostninger til sygdomshåndtering i hovedanalysen og præsentere en følsomhedsanalyse, hvor de EDSS-specifikke omkostninger baseret på Vestergaard Rasmussen et al. er inkluderet, bortset fra omkostninger relateret til behandling af attaker. Medicinrådets omkostninger opgøres til 14.800 DKK for



patienter uden funktionsnedsættelse og 32.990 DKK for patienter med funktionsnedsættelse. Medicinrådet understreger, at denne følsomhedsanalyse er meget usikker, da estimerne ikke kan verificeres.

6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger relateret til attack-håndtering. I alt har 32 patienter oplevet et læge-bedømt on-trial attack (som ikke nødvendigvis blev vurderet som attack ved bekræftelse), 3 patienter i ravulizumab-armen og 29 patienter i SoC-armen. Af de 32 patienter blev 15 (47 %) indlagt på hospitalet, mens de resterende 17 patienter (53 %) blev behandlet ambulant. 10 patienter (31 %) modtog plasmaferese-behandling (PLEX) med et gennemsnit på fem behandlingssessioner.

Patienter, der modtager PLEX under behandling med ravulizumab, har fået en supplementær dosis svarende til 0,5 gange vedligeholdelsesdosis. Omkostningerne til både PLEX og den supplementære ravulizumab-dosis er derfor medregnet i omkostningerne ved håndtering af et attack. Den vægtede gennemsnitsomkostning for et attack er herefter beregnet med inddragelse af indlæggelse, ambulant behandling og brug af PLEX, hvor den supplementære ravulizumab-dosis kun tilføjes for ravulizumab-armen. Omkostningen tilskrives hver gang en patient oplever et attack i modellen.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger relateret til attack-håndtering per attack fremgår af Tabel 20.

Tabel 20. Ansøgers analyse: Omkostninger relateret til attack-håndtering

Forløb	Diagnose- og procedurekoder	DRG-gruppe, DRG 2025	Enhedsomkostning, DKK
Hospital indlæggelse	DG360	01MA15, Andre specifikke sygdomme i nervesystemet, pat.mindst 18 år	40.649,00
Ambulant behandling	DG360	01MA98	2.012,00
PLEX, 5 gange		16PR01, Medicinske sygdomme i nervesystemet med plasmaferese	6876
Supplementær ravulizumab	-	0.5 x vedligeholdelsesdosis, per Product Information	■



Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet ændrer frekvensen for behandlingsmonitoreringen og anvender taksterne til DRG-2026 (Bilag A). Medicinrådet vurderer, at 50 % af patienterne har behov for hospitalsindlæggelse i forbindelse med et attack, og at halvdelen af disse modtager PLEX-behandling. For indlagte patienter, der får PLEX, gives behandlingen hver anden dag over en periode på 10 dage. Blandt de indlagte patienter, som ikke modtager PLEX, er indlæggelsesforløbet typisk kortere. Efter udskrivelse har patienter brug for 2 gange ambulant besøg på hospitalet.

Den anden halvdel af patienterne kan monitoreres ambulant, og her vurderes det, at halvdelen har behov for fem gange PLEX-behandling, hver anden dag i 10 dage, hvor hver gang gennemføres på én dag. Derudover har patienter brug for 2 ambulant besøg på hospitalet.

Medicinrådet anvender ansøgers estimater relateret til supplementær behandling med ravulizumab.

Tabel 21. Medicinrådets analyse: Omkostninger relateret til attack-håndtering

Forløb	Andel af patienterne	DRG-gruppe, DRG 2025	Enhedsomkostning, DKK
Hospital indlæggelse (Efter udskrivelse har de patienter brug for 2 gange ambulant besøg på hospitalet)	50%	01MA15, Andre specifikke sygdomme i nervesystemet, pat.mindst 18 år	42.007,00
Ambulant behandling	50%	01MA98	2.061,00
PLEX, 5 gange	50%	16PR01, Medicinske sygdomme i nervesystemet med plasmaferese	5 x 6.598,00
Supplementær ravulizumab	50%	0.5 x vedligeholdelsesdosis, per Product Information	■

6.2.4 Uønskede hændelser

Ansøger anvender uønskede hændelser som proxy for bivirkninger. Ansøger rapporterer tre salgs uønskede hændelser: pneumoni, sepsis og meningoencefalitis. Ansøger estimerer omkostningerne til uønskede hændelser på baggrund af DRG-takster.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 22.



Tabel 22. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe, DRG2025	Enhedsomkostning (DKK)
	Ravulizumab	SoC			
Pneumoni	1,72 %	0 %		04MA98	1.330 DKK
Sepsis	1,72 %	0 %		18MA01	53.670 DKK
Meningoencefalitis	1,72 %	0 %		01MA15	40.649 DKK

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, dog anvender taksterne til DRG-2026, se Bilag B.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 23. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Derudover inkluderer ansøger patientomkostninger relateret til håndtering af angreb.

Tabel 23. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Intravenøs administration af lægemiddel ravulizumab inkl. observation	Hver 8. uge	2,45 timer	0,5 timer	
Hospitalsindlæggelse	Per angreb	24 timer/døgn	1 time	
Ambulant behandling	Per angreb	1 time	1 time	
PLEX	Per angreb	4 timer	1 time	



Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger ved indlæggelse. Et døgn hospitalsindlæggelse tilskrives et tidsforbrug på 16 timer under antagelse af, at patienten sover i 8 timer, og disse 8 timer ikke kan bruges på anden nyttegivende aktivitet, hvis patienten ikke var indlagt.

Medicinrådet ændrer patientens tidsforbrug til ambulante besøg til 2 timer. Medicinrådet vurderer, at PLEX-behandling ved ambulante besøg gennemføres på én dag og tilskrives DRG-kode 16PR01. Tidsforbruget på transport til/fra hospitalet skal baseres på en gennemsnitlig afstand på 20 km til hospitalet svarende til et tidsforbrug på 90 minutter pr. hospitalsbesøg. Derudover værdisættes patienternes tid til 200 DKK/time og transportomkostningerne i forbindelse med ét hospitalsbesøg værdisættes til 150 DKK.

Medicinrådet vurderer, at den reelle patienttid forbundet med administration kan være underestimeret, da ventetid ikke vurderes at være inkluderet. Dette forventes at have mindre betydning for de samlede inkrementelle omkostninger.

Table 24. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Intravenøs administration af lægemiddel Ravulizumab inkl. Observation	Hver 8. uge	2,45 timer	0,5 timer	
Hospitalsindlæggelse	Per attack	16timer/døgn	1 time	
Ambulant behandling	Per attack	2 timer	1 time	
PLEX	Per attack	8 timer	1 time	



7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 25.

Tabel 25. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fremskrivning af tid til attack for SoC	Eksponentiel	Log-normal	Afsnit 3.3.3
Startalder i modellen	45 år	48 år	Afsnit 2.2
Tidshorisont	53 år	50 år	Afsnit 2.2
Andel kvinder i modellen	93,8 %	90 %	Afsnit 2.2
Risiko for umiddelbar funktionsnedsættelse	17,5 %	Baseret på CHAMPION fordelinger	Afsnit 4.1
SMR for SoC	3,04	2,54	Afsnit 2.4
SMR for ravulizumab	0,149	2,54	Afsnit 2.4
Mortalitets HR forbundet med funktionsnedsættelse	1,62	8,15	Afsnit 2.4
Vægtfordeling >60 kg	38 %	20 %	Afsnit 6.1
60-100 kg	53 %	75 %	
<100 kg	9 %	5 %	
Meningitis vaccine	En vaccine	To vacciner	Afsnit 6.1
Administration af meningitis vaccine	0 kr.	167,93 kr.	Afsnit 6.2.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Omkostninger til sygdomshåndtering	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.2.2
Behandlingsmonitorering:			Afsnit 6.2.3
Andel patienter indlagt i forbindelse med attack	47 %	50 %	
Andel patienter behandlet ambulant efter attack	53 %	50 %	
Behov for PLEX-behandling	31 %	50%	
Ambulante besøg efter hospitalsindlæggelse	0	2	
Patientomkostninger:			Afsnit 6.3
Patientens transporttid	30 min	90 min	
Ambulant behandling	1 time	2 timer	
PLEX (ambulant)	1 time	1 dag	
Omkostninger vedr. Patienttid/ transport per time	188/140 DKK	200/150 DKK	
DRG-takster og andre relevante omkostninger	2025 prisniveau	2026 prisniveau	Bilag A
Behandlingsophørsrate år 1	11,1 %	0 %	Afsnit 6.1

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb.



I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 3,03 QALY (2,95 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 19 mio. DKK, mens ICER er ca. 6,3 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for ravulizumab. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til første attack udskydes ved behandling med ravulizumab.

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Ravulizumab	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	98.636	0	98.636
Behandlingsmonitorering	122.285	209.664	-87.379
Håndtering af uønskede hændelser	1.700	0	1.700
Patienttid	176.071	189.652	-13.581
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i attackfri	13,49	4,03	9,47
Leveår i post-attack uden funktionsnedsættelse	2,41	6,39	-3,98
Leveår i post-attack med funktionsnedsættelse	0,60	3,14	-2,54
Totale leveår	16,51	13,56	2,95
QALY i attackfri	8,43	2,53	5,90
QALY i post-attack uden funktionsnedsættelse	1,43	3,72	-2,30
QALY i post-attack med funktionsnedsættelse	0,18	0,84	-0,66
Midlertidigt fald i QALY pga. attack	-0,03	-0,12	0,09
QALY-fald pga. bivirkninger	-0,0001	0,00	-0,0001



	Ravulizumab	SoC	Forskel
Totale QALYs	10,00	6,97	3,03
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 6.433.979	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 6.258.988	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, men gør opmærksom på, at det med disse ikke er muligt at belyse flere af de grundlæggende strukturelle usikkerheder, se afsnit 9.

Resultaterne er følsomme over for EDSS-score stigning per attack, startalder i modellen og i høj grad over for valg af ekstrapoleringsmodel for tid til første bekræftede attack i SoC-armen og ændringer i fald i nytteværdier. Dette ses ved, at en ændring i startalder til 45 år medfører en stigning i de inkrementelle QALY og et fald i ICER'en på ca. 6 % sammenlignet med hovedanalysen. ICER'en falder med ca. 11-13 %, når ekstrapoleringen ændres fra lognormal fordeling til henholdsvis Weibull- og gamma-fordeling. Ændringer af fald i nytteværdier i stadiet post-attack med langsigtet funktionsnedsættelse, medfører en ICER på ca. [REDACTED]

Resultatet vurderes derimod at være relativt robust over for antagelser om inklusion af omkostninger til sygdomshåndtering samt ændringer i andelen af patienter, der fortsætter behandling med ravulizumab efter første attack.

Table 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			3,03	[REDACTED]	[REDACTED]
Stigning på 0,56-piont i EDSS-score per attack for de attacker, der ikke leder direkte til varig	Værdien sænkes til	Risiko for overvurdering af EDSS-score stigning	1) 2,59	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	1) 0,40		2) 2,80	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	2) 0,50				



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
funktionsnedsættelse					
Fald i nytteværdier i stadiet post-atak med langsigtet funktionsnedsættelse	Sættes ned til 1) -0,10 2) -0,15	Usikkerhed om estimater fra Hughes et al. Studiet	1) 2,80 2) 2,87	■ ■	■ ■ ■ ■
Behandlingsophørsrate i første år	Sættes ned til 5%	Der er usikkerhed ved, i hvor høj grad behandlingsophørsrate for post-rituximab subpopulationen afviger fra hvad man kan forventet i dansk klinisk praksis	3,02	■	■ ■
Behandling efter første atak i ravulizumab-armen	90% fortsætter med ravulizumab	Usikkerhed om andel af patienter der fortsætter med ravulizumab behandling efter første atak	3,01	■	■ ■
Omkostninger til sygdomshåndtering	Inkluderes, dog uden omkostninger til atthåndteringen pga. risiko for doubletælling	Usikkerhed om estimater fra Vestergaard et al. studiet.	3,03	■	■ ■
Ekstrapolering af tid til første bekræftede atak i SoC	Weibull fordeling anvendes	Usikkerhed om fremskrivning af tid til første bekræftede atak	3,40	■	■ ■
Ekstrapolering af tid til første	Gamma fordeling anvendes	Usikkerhed om fremskrivning af	3,48	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement eller QALY	Inkrement eller omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
bekræftede attack i SoC		tid til første bekræftede attack			■
Startalder i modellen	Ændres til 45 år	Usikkerhed omkring startalder for post-rituximab subgruppe	3,27	■	■ ■

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 28 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 28. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Komparator	En væsentlig andel af komparatorgruppen i studiet modtog en mindre effektiv behandling end behandlingen i dansk klinisk praksis, idet ■ % af studiedeltagerne ikke modtog behandling mod NMOSD, og ■ % modtog kortikosteroid alene. Derfor vurderes attackforebyggelsen at være bedre i dansk klinisk praksis end for placebo-armen i PREVENT.	Omkostningerne ved disse behandlinger er ikke inkluderet, da effekten af disse behandlinger på HRQoL heller ikke er inkluderet. Forholdet mellem omkostninger og effekt (ICER) er meget usikkert.
Mulighed for bedring fra under et attack til efter et attack for patienter med lav EDSS-score	Modellen tillader ikke klinisk bedring efter et attack, hvilket kan føre til en overestimering af andelen med vedvarende	Usikkerheden kan ikke belyses i følsomhedsanalyser. Det forventes dog, at ICER vil stige, hvis færre patienter oplever



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	funktionsnedsættelse efter attack.	varig funktionsnedsættelse som følge af attack.
Nytteværdier	Risiko for dobbelttælling ved yderligere nyttetab oven i kumulativ attackeffekt på nytteværdier.	Testet i deterministiske følsomhedsanalyse, hvor yderligere nyttetab for langsigtet funktionsnedsættelse sættes til -0,10 og -0,15. Dette resulterer i, at QALY-gevinsten falder med ca. 0,16-0,23 QALYS og ICER'en stiger med ca. [REDACTED] DKK/QALY.
Stigning i EDSS-score per attack for de attackker, der ikke leder direkte til varig funktionsnedsættelse	Der er risiko for overestimering, idet estimeringen er baseret på alle attackker i PREVENT-studiet – ikke kun på de attackker, som ikke førte til varig funktionsnedsættelse.	Testet i deterministiske følsomhedsanalyse, hvor transitionsandsynlighed varieres til 0,40 og 0,50. Dette resulterer i, at ICER'en stiger med ca. [REDACTED] DKK/QALY.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 5 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med ravulizumab.

Derudover vurderes den nuværende markedsandel til at være 20 % for ravulizumab i år 1. Markedsandelen forventes herefter at stige med 10 procentpoint årligt i år to og tre og efterfølgende med 5 procentpoint i år fire og fem.



Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 5 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med ravulizumab til den pågældende indikation, se afsnit 1.2. Medicinerådets estimerer er baseret på Det Danske Skleroseregister. Patientoptagelsen er sat til 100 %, jf. Medicinerådets metodevejledning.

Tabel 29. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Ravulizimab	5	■	■	■	■
SoC	■	■	■	■	■
Anbefales ikke					
Ravulizimab	■	■	■	■	■
SoC	5	■	■	■	■

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af ravulizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 39,2 mio. DKK i år 5.

Tabel 30. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■



11. Referencer

1. Seok JM, Cho EB, Lee HL, Cho H-J, Min J-H, Lee KH, et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci.* 2016;368:209–13.
2. 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.
3. 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):e2265–75.
4. Kunchok A, Malpas C, Nytrova P, Havrdova EK, Alroughani R, Terzi M, et al. Clinical and therapeutic predictors of disease outcomes in AQP4-IgG+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101868.
5. Pfeuffer S, Strippel C, Wiendl H. NMO Spectrum Disorders. *Neurol Int Open.* 2017;01(01):E36–47.
6. Weinstock-Guttman B, Sormani MP, Repovic P. Predicting Long-term Disability in Multiple Sclerosis: A Narrative Review of Current Evidence and Future Directions. *Int J MS Care.* 2022;24(4):184.
7. Demuth S, Guillaume M, Bourre B, Ciron J, Zephir H, Sirejacob Y, et al. Treatment regimens for neuromyelitis optica spectrum disorder attacks: a retrospective cohort study. *J Neuroinflammation.* 2022;19(1):62.
8. Jarius S, Aktas O, Ayzenberg I, Bellmann-Strobl J, Berthele A, Giglihuber K, et al. Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) – revised recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). Part I: Diagnosis and differential diagnosis. *J Neurol.* 2023;270(7):3341–68.
9. Holian AH, Weinshenker BG. Emerging Role of Targeted Monoclonal Antibodies in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *BioDrugs.* 2025;39(4):573–89.
10. Bagherieh S, Afshari-Safavi A, Vaheb S, Kiani M, Ghaffary EM, Barzegar M, et al. Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) and neuromyelitis optica (NMO): a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2023;44(6):1905–15.
11. Pittock SJ, Barnett M, Bennett JL, Berthele A, de Sèze J, Levy M, et al. Ravulizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Ann Neurol.* 2023;93(6):1053–68.
12. Lee JW, Sicre De Fontbrune F, Wong Lee Lee L, Pessoa V, Gualandro S, Füreder W, et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. *Blood.* 2019;133(6):530–9.



13. Francis A, Gibbons E, Yu J, Johnston K, Rochon H, Powell L, et al. Characterizing mortality in patients with AQP4-Ab+ neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Clin Transl Neurol.* 2024;11(7):1942–7.
14. Buzzell A, Chamberlain JD, Eriks-Hoogland I, Hug K, Jordan X, Schubert M, et al. All-cause and cause-specific mortality following non-traumatic spinal cord injury: evidence from a population-based cohort study in Switzerland. *Spinal Cord.* 2020;58(2):157–64.
15. Du Q, Shi Z, Chen H, Zhang Y, Wang J, Qiu Y, et al. Mortality of neuromyelitis optica spectrum disorders in a Chinese population. *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8(7):1471–9.
16. 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.
17. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, Kim HJ, Levy M, Palace J, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381(7):614–25.
18. Cohen M, Bresch S, Rocchi OT, Morain E, Benoit J, Levraut M, et al. Should we still only rely on EDSS to evaluate disability in multiple sclerosis patients? A study of inter and intra rater reliability. *Mult Scler Relat Disord* [internet]. 2021 [citeret 19. februar 2026];54. Tilgængelig fra: [https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(21\)00411-9/abstract](https://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(21)00411-9/abstract)
19. Carrillo Infante C, Mujeebuddin A. Eculizumab and ravulizumab clinical trial and real-world pharmacovigilance of meningococcal infections across indications. *Sato Y, red. PLOS One.* 2025;20(9):e0332073.
20. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health.* 2021;24(9):1285–93.
21. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.
22. Hughes DA, Bourke S, Jones A, Bhatt R, Huda S, Mutch K, et al. Health utilities and costs for neuromyelitis optica spectrum disorder. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):159.
23. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* 2006;26(4):410–20.
24. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Denmark [internet]. [citeret 18. februar 2026]. Tilgængelig fra: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/1352458517708118>
25. Wittrup-Jensen KU, Lauridsen J, Gudex C, Pedersen KM. Generation of a Danish TTO value set for EQ-5D health states. *Scand J Public Health.* 2009;37(5):459–66.



26. Danskernes sundhed. 2021;
27. Medicinrådets anbefaling vedr. eculizumab til behandling af neuromyelitis optica spektrum sygdom (NMOSD)-vers. 1.0 [internet]. [citeret 27. januar 2026].
Tilgængelig fra:
https://filer.medicinraadet.dk/media/zxadpyii/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr_eculizumab_til_nmosd-vers-_1-0_adlegacy.pdf



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende multipel sklerose

Forperson

Lars Kristian Storr
Overlæge, speciallæge i neurologi

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af
Dansk Neurologisk Selskab

Medlemmer

Inga Urbonaviciute
Afdelingslæge

Region Nordjylland

Camilla Charlotte Mærsk-Møller
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Deltager ikke

Region Syddanmark

Lena Roug
Overlæge

Region Sjælland

Jeppe Romme Christensen (næstforperson)
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Freja Karuna Hemmingsen Sørup
Afdelingslæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Viktoria Papp
Afdelingslæge

Dansk Neurologisk Selskab

Matthias Kant
Overlæge

Inviteret af forpersonen

Hilde Omestad
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Marie Lynning
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Mads Bjørn Bjørnsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. april 2026	Godkendt af Medicinrådet.



14. Bilag A

Tabel 31. Parameterestimer fra mixed-effects model

Parameter	Coefficient (SE)
Intercept (attakfri EDSS)	4,06 (0,14)
EDSS increment post-attak	0,56 (0,08)
Model resumé	
N patienter	143
N observationer	1555

Abbreviations: BIC, Bayesian Information Criteria; EDSS, Expanded Disability Status Scale; SE, Standard Error.

15. Bilag B

Tabel 32. Ændringer fra DRG 2025 til DRG 2026

DRG-gruppe	2025-enhedsomkostning, DKK	2026-enhedsomkostning, DKK
01MA98, 1-dagsgruppe, pat. min. 7 år.	2.012	2.061
01MA15, Andre specifikke sygdomme i nervesystemet, pat.mindst 18 år	40.649	42.007
16PR01, Transfusion af plasma og/eller behandlet blod	6.876	6.598
04MA98, MDC04 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.330	1.360
18MA01, Sepsis	53.570	55.214

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk