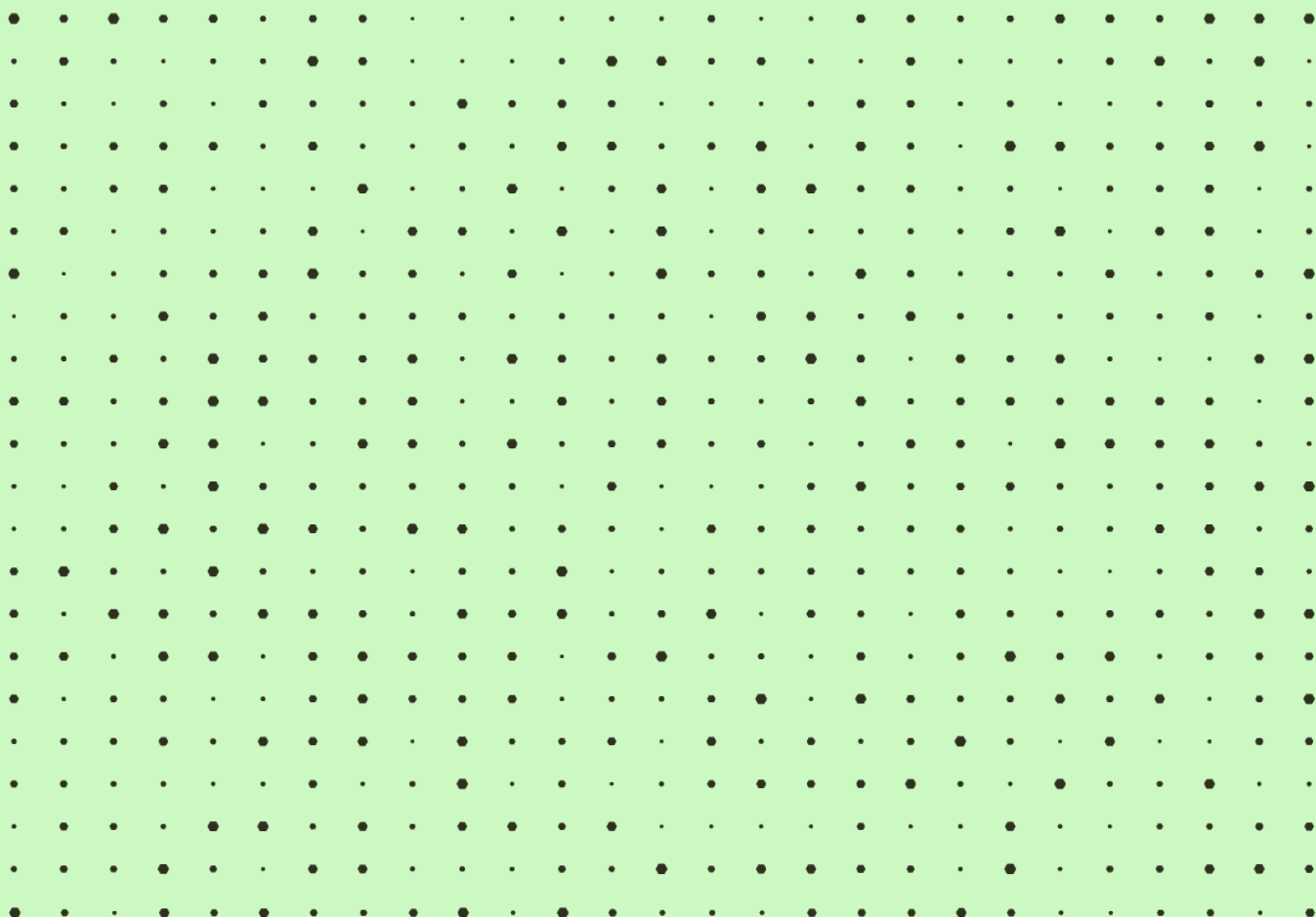


Høringsnotat - Innføring av utleveringsbestemmelse

Virkestoff: pegcetakoplan, zilukoplan og krovalimab
ATC-kode: L04AJ03, L04AJ06 og L04AJ07

Høringsfrist: 23.04.2026

11.03.2026



Innholdsfortegnelse

Høring om innføring av utleveringsbestemmelse for pegcetakoplan (ATC-kode L04AJ03), zilukoplan (ATC-kode L04AJ06) og krovalimab (ATC-kode L04AJ07).....	2
Hjemmel	2
Informasjon om produkter med markedsføringstillatelse	2
Produkter med markedsføringstillatelse	2
Fullstendig indikasjonsordlyd	3
Kort om virkemåte og pasientgruppe	3
Vilkår for markedsføring	4
Bakgrunn for innføring av utleveringsbestemmelse	5
Behov for effektive risikominimeringstiltak	5
Oppstart og videreføring av behandling	6
Forslag til innført utleveringsbestemmelse.....	7
Formkrav til utleveringsbestemmelse.....	7
Anbefaling.....	7
Høringsfrist.....	7

Høring om innføring av utleveringsbestemmelse for pegcetakoplan (ATC-kode L04AJ03), zilukoplan (ATC-kode L04AJ06) og krovalimab (ATC-kode L04AJ07)

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sender med dette på høring forslag om å innføre utleveringsbestemmelse for pegcetakoplan (ATC-kode L04AJ03), zilukoplan (ATC-kode L04AJ06) og krovalimab (ATC-kode L04AJ07).

Hjemmel

Forskrift om legemidler til mennesker (legemiddelforskriften) § 7-4¹ gir DMP myndighet til å fastsette forskrifter om hvilke reseptpliktige legemidler som skal ha begrenset utlevering. DMP kan også i medhold av § 7-4 gi forskrifter om hvilke reseptpliktige legemidler som kun kan rekvireres av bestemte sykehus eller visse spesialister.

Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. § 10-4² pålegger apoteket en plikt til å forsikre seg om at utleveringen av legemidler er i samsvar med gjeldende forskrifter om begrenset utlevering. For at det skal være mulig for apoteket å oppfylle denne plikten, må disse derfor inneholde krav som apotekpersonalet kan kontrollere.

Informasjon om produkter med markedsføringstillatelse

Produkter med markedsføringstillatelse

Preparater med pegcetakoplan, zilukoplan og krovalimab er gitt markedsføringstillatelse etter søknad i EUs sentrale prosedyre, og i henhold til EØS-avtalen og legemiddelforskriften §4-3¹ har DMP gitt tilsvarende tillatelser i Norge. Disse er listet i tabellen nedenfor, og alle er klassifisert som C-preparat. Fullstendig informasjon til forskrifer er gitt i godkjente preparatomtaler (SmPC) som kan finnes i lenkene i tabellen.

Virkestoff (ATC kode)	Preparat	Markedsføringstillatelse (MT) gitt i EUs sentrale prosedyre
Pegcetakoplan L04AJ03	Aspaveli , infusjonsvæske, oppløsning, 54mg/ml (Swedish Orphan Biovitrum AB)	MT-dato: 13.12.2021 Preparatomtale: Aspaveli, INN-pegcetacoplan
Zilukoplan L04AJ06	Zilbrysq , infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte, 40mg/ml (UCB Pharma S.A.)	MT-dato: 01.12.2023 Preparatomtale: Zilbrysq, INN-zilucoplan

¹ Forskrift om legemidler til mennesker av 18.desember 2009 nr. 1839

² Forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler m.m. av 2.juni 2022 nr.977

Krovalimab L04AJ07	Piasky , injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, 170mg/ml (Roche Registrerteion GmbH)	MT-dato: 22.08.2024 Preparatomtale: Piasky, INN-Crovalimab
-----------------------	--	---

Fullstendig indikasjonsordlyd

Godkjente indikasjoner varierer for preparatene og er beskrevet nedenfor.

Virkestoff (ATC-kode)	Preparat	Indisert til behandling av:
Pegcetakoplan L04AJ03	Aspaveli	Voksne pasienter med paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) som har hemolytisk anemi
	Aspaveli	Voksne pasienter og ungdom i alderen 12 til 17 år med C3 glomerulopati (C3G) eller primær immunkompleks membranproliferativ glomerulonefritt (IC-MPGN) i kombinasjon med en hemmer av renin-angiotensinsystemet (RAS)
Zilukoplan L04AJ06	Zilbrysq	Generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne pasienter som er anti-acetylkolinreseptor-antistoffpositive; som et tillegg til standardbehandling
Krovalimab L04AJ07	Piasky	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 år som veier minst 40 kg med hemolyse med kliniske symptom(er) som tyder på høy sykdomsaktivitet
	Piasky	Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og pediatriske pasienter fra 12 år som veier minst 40 kg som er klinisk stabile etter å ha blitt behandlet med en komplementfaktor 5 (C5)-hemmer i minst de siste 6 månedene

Kort om virkemåte og pasientgruppe

Pegcetakoplan, zilukoplan og krovalimab tilhører klassen komplementhemmere. De ulike virkningsmekanismene er nærmere beskrevet nedenfor.

Pegcetakoplan

Pegcetakoplan er et symmetrisk molekyl sammensatt av to identiske pentadekapeptider kovalent bundet til endene av et lineært 40 kDa PEG-molekyl. Peptidene bindes til komplementprotein C3 og dets aktive fragment C3b. Ved å hemme både dannelsen av C3b og membranangrepskompleks (MAC) utøver pegcetakoplan en bred hemming av komplementsystemet.

Zilukoplan

Zilukoplan er et lite, syntetisk makrosyklisk peptid. Det hemmer effekten av komplementprotein C5 gjennom en todelt virkningsmekanisme. Ved å binde seg spesifikt til C5, forhindrer zilukoplan spaltningen av C5 til C5a og C5b, og dette fører til redusert dannelse og cytolytisk aktivitet av MAC. Dersom noe C5b skulle bli dannet, binder zilukoplan seg til C5b og skaper en sterisk hindring for bindingen mellom C5b og C6. Dette forhindrer dermed den videre dannelsen og aktiviteten til MAC.

Direktoratet for medisinske produkter

Postboks 240 Skøyen, 0213 Oslo

post@dmp.no dmp.no

Brev stiles til DMP. Vennligst oppgi vår referanse.

Krovalimab

Krovalimab er et rekombinant, humanisert immunglobulin G1 (IgG1)-basert monoklonalt antistoff som spesifikt bindes med høy affinitet til komplementprotein C5 i komplementsystemet. Ved å hemme spaltningen av C5 til C5a og C5b hindrer krovalimab dannelsen av MAC. Gjennom denne mekanismen hemmer krovalimab terminal komplementaktivitet.

Pasientgrupper

PNH er en svært sjelden sykdom som i Europa har en prevalens på omtrent 1 av 50 000. Hos pasienter med PNH uttrykker ikke de røde blodcellene komplementregulerende proteiner på celleoverflaten. Dette fører til ukontrollert aktivisering av komplementsystemet og resulterer i hemolyse og alvorlige, livstruende komplikasjoner. Krovalimab hindrer terminal komplementmediert intravaskulær hemolyse, mens pegcetakoplan hindrer både intra- og ekstravaskulær hemolyse.

C3G og primær IC-MPGN er to svært sjeldne, kroniske nyresykdommer som gir gradvis økende nyresvikt. C3G har en anslått prevalens på 1,2 per 10 000 og en årlig insidens på omtrent 1-3 individer per 1 000 000 i Europa. Prevalensen og insidensen for primær IC-MPGN er ikke kjent, men man anslår at det er tilsvarende sjeldent. Overaktivisering av komplementsystemet hos pasienter med C3G og primær IC-MPGN fører til avleiring av komplementprotein C3 i nyrenes glomeruli. Ved å hemme C3 reduserer pegcetakoplan den overdrevne avsetningen av C3-nedbrytningsprodukter i glomeruli. Ved å binde til C3b hemmer pegcetakoplan også aktiviteten til C3-konvertasen i den alternative veien gjennom en tilleggsmekanisme i komplementkaskaden, noe som bidrar ytterligere til å forhindre avsetning av C3-nedbrytningsprodukter i glomeruli.

Myasthenia gravis er en sjelden autoimmun sykdom som rammer impulsoverføringen fra motoriske nerver til muskulatur. Sykdommen har en prevalens på 15 per 100 000 og en årlig insidens på 1 per 100 000. Hos 80-90% av pasientene med generalisert myasthenia gravis blir det påvist autoantistoffer mot acetylkolinreseptoren. Normalt vil acetylkolin som frigjøres ved impulsoverføring fra motoriske nerver binde seg til acetylkolinreseptorer lokalisert på muskelcellene, og dermed utløse muskelsammentrekninger. Ved myasthenia gravis binder autoantistoffer seg til acetylkolinreseptorene. Dette hindrer impulsoverføringen, aktiverer komplementsystemet og fører til komplementmediert ødeleggelse av den postsynaptiske membranen. Resultatet er muskelsvakhet og lammelser i den berørte muskulaturen. Sykdommen kan bli livstruende dersom respirasjonsmusklene rammes. Ved å binde seg til C5-komplementprotein reduserer zilukoplan aktiveringen av komplementsystemet, som igjen minsker skaden på acetylkolinreseptorene og dermed forbedrer symptomene på sykdommen.

Vilkår for markedsføring

EU-kommisjonen har fastsatt vilkår for markedsføringstillatelsen, og disse gjelder også for Norge. I vedlegg II D, under overskriften «Andre risikominimeringsaktiviteter»^{3,4,5}, er det angitt følgende krav for Aspaveli, Zilbrysq og Piasky:

³ [Aspaveli SmPC](#)

⁴ [Zilbrysq SmPC](#)

⁵ [Piasky SmPC](#)

Virkestoff (ATC kode)	Preparat	Vilkår for MT, angitt i vedlegg II D		
		System for kontrollert distribusjon eller program for begrenset tilgang	Opplæringsmateriell for helsepersonell og pasient/omsorgspersoner	Årlig påminnelse om vaksinasjon til forskrivere og/eller farmasøyter
Pegcetakoplan L04AJ03	Aspaveli	Ja (skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse må fremlegges før legemiddel utleveres)	Ja	Ja (for <i>N. meningitidis</i> , <i>S. pneumoniae</i> og <i>H. influenzae</i>)
Zilukoplan L04AJ06	Zilbrysq	Ja (skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse må fremlegges før legemiddel utleveres)	Ja	Ja (for <i>N. meningitidis</i>)
Krovalimab L04AJ07	Piasky	Krav bortfalt 17.10.2025	Ja	Ja (for <i>N. meningitidis</i>)

Bakgrunn for innføring av utleveringsbestemmelse

Behov for effektive risikominimeringstiltak

DMP har nylig innført utleveringsbestemmelser for tre virkestoff i klassen komplementhemmere: iptakopan⁶, ekulizumab og ravulizumab⁷. I henhold til de vedtatte utleveringsbestemmelsene kreves det at utlevering av disse preparatene kun skjer etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som har relevant spesialitet. Videre må legen bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har mottatt nødvendig infeksjonsprofylakse. DMP vurderer at når det innføres utleveringsbestemmelse av hensyn til pasientsikkerheten, bør tilsvarende preparater med liknende sikkerhetsproblematikk underlegges likelydende vilkår.

Pasienter som behandles med legemidler som inneholder pegcetakoplan, zilukoplan eller krovalimab har tilsvarende økt risiko for potensielt fatale infeksjoner som ved behandling med iptakopan, ekulizumab og ravulizumab. Det er avgjørende at effektive risikominimeringstiltak er på plass for disse preparatene for å ivareta pasientenes sikkerhet. Det er angitt strenge krav til oppfølging i legemidlenes preparatomtaler. I tillegg stilles det i markedsføringstillatelsen (vedlegg II D) krav om opplæringsmateriell og årlige påminnelser til forskriver/utleverer om viktigheten av vaksinasjon.

For Aspaveli og Zilbrysq stilles det videre krav i vedlegg II D om at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sørge for innføringen av et system for kontrollert distribusjon eller et program for begrenset tilgang (heretter samlet omtalt som 'program for begrenset tilgang') i alle land

⁶ [Vedtak om utleveringsbestemmelse for iptakopan - Direktoratet for medisinske produkter](#)

⁷ [Vedtak om utleveringsbestemmelse for ekulizumab og ravulizumab - Direktoratet for medisinske produkter](#)

der disse preparatene markedsføres. Formålet med dette er å sikre at kun pasienter som er vaksinert mot hhv. *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* og *H. influenzae* (Aspaveli) eller *N. meningitidis* (Zilbrysq) får tilgang til legemidlene. Ved forskrivning av disse preparatene må legen skriftlig bekrefte at pasienten er vaksinert før legemiddelet kan utleveres. Detaljene for hvordan programmet for begrenset tilgang skal gjennomføres avtales mellom innehaver av markedsføringstillatelsen og nasjonal myndighet. DMP vurderer at for Norges del anses en utleveringsbestemmelse som et egnet middel for å sikre at vilkårene knyttet til programmet for begrenset tilgang angitt i markedsføringstillatelsen oppfylles.

EMA fjernet nylig kravet om program for begrenset tilgang fra vedlegg II D for Piasky (17.10.2025)⁸, og dette kravet gjelder dermed heller ikke i Norge. Selv om krav om program for begrenset tilgang nå er bortfalt, vurderes det fortsatt som nødvendig å opprettholde strenge risikominimeringstiltak. Disse tiltakene inkluderer opplæringsmateriell for forskriver og pasient, samt krav om utsendelse av årlige påminnelser til forskrivere og farmasøyter om infeksjonsprofylakse. I henhold til preparatomtalen pkt. 4.4 må alle pasienter vaksineres med meningokokkvaksine minst 2 uker før de får den første dosen med krovalimab. Bruk hos pasienter som ikke er vaksinert mot *N. meningitidis* er kontraindisert, med mindre de får profylaktisk behandling med passende antibiotika inntil 2 uker etter vaksinasjon (preparatomtalen pkt. 4.3). DMP vurderer dermed at krav om påskrift av gjennomført profylakse på resept/rekvisisjon også vil gjelde krovalimab, tilsvarende kravet som nylig ble innført for preparater med ekulizumab og ravulizumab - preparater der kravet om særskilte system knyttet til distribusjon også har blitt fjernet. Dette kravet i utleveringsbestemmelsen synliggjør og påminner om infeksjonsfaren og viktigheten av profylakse overfor forskriver og farmasøyt. Dette bidrar dermed til å sikre at kravet om årlige påminnelser angitt i markedsføringstillatelsen oppfylles.

En utleveringsbestemmelse kan innføres for en ATC-gruppe eller en spesifikk ATC-kode/virkestoff, med mulighet for ytterligere spesifisering basert på legemiddelform og styrke.

Utleveringsbestemmelsene for pegcetakoplan, zilukoplan og krovalimab innføres på ATC-kodenivå (L04AJ03, L04AJ06 og L04AJ07), og vil derfor gjelde alle nåværende og fremtidige markedsførte preparater med disse virkestoffene.

Dette er den tredje høringsrunden om utleveringsbestemmelse for virkestoff i klassen komplementhemmere. Komplementhemmere med markedsføringstillatelse i Norge som ikke er inkludert i disse høringsrundene er: sutimlimab (Enjaymo), avakopan (Tavneos), danikopan (Voydeya) og vilobelimab (Gohibic). DMP vurderer at det ikke er behov for å innføre utleveringsbestemmelse for disse preparatene ettersom de har mindre alvorlig sikkerhetsprofil og derfor færre eller ingen krav om ekstra risikominimeringstiltak. Det er dermed ikke planlagt flere høringsrunder om utleveringsbestemmelser for komplementhemmere, med mindre nye preparater med behov for tilsvarende risikominimeringstiltak får markedsføringstillatelse i fremtiden.

Oppstart og videreføring av behandling

Pegcetakoplan, zilukoplan og krovalimab predisponerer pasienter for alvorlige og potensielt fatale infeksjoner, og behandling med disse legemidlene krever særskilt oppfølging av pasientene og erfaring hos forskriver. Legemidlene er indisert til behandling av svært sjeldne tilstander, og DMP vurderer det påkrevd at behandling med disse preparatene forskrives og følges opp av en lege som er tilknyttet et sykehus og har en eller flere av følgende relevante spesialiteter: blodsykdommer (pegcetakoplan og krovalimab), nyresykdommer (pegcetakoplan), nevrologi (zilukoplan) og barnesykdommer (pegcetakoplan og krovalimab).

⁸ [Crovalimab, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation](#)

Forslag til innført utleveringsbestemmelse

Formkrav til utleveringsbestemmelse

Utleveringsbestemmelser håndheves av apotek. Bestemmelsen må formuleres slik at den alltid kan kontrolleres og håndteres av apotekpersonalet.

Anbefaling

DMP anbefaler at det knyttes følgende utleveringsbestemmelse til pegcetakoplan (ATC-kode L04AJ03):

«Skal kun utleveres etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i blodsykdommer, nyresykdommer eller barnesykdommer. Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse.»

DMP anbefaler at det knyttes følgende utleveringsbestemmelse til zilukoplan (ATC-kode L04AJ06):

«Skal kun utleveres etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i nevrologi. Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse.»

DMP anbefaler at det knyttes følgende utleveringsbestemmelse til krovalimab (ATC-kode L04AJ07):

«Skal kun utleveres etter resept/rekvisisjon fra sykehuslege som er spesialist i blodsykdommer eller barnesykdommer. Legen må bekrefte på resepten/rekvisisjonen at pasienten har fått nødvendig infeksjonsprofylakse.»

Bestemmelsene ivaretar at forskrivning av preparatene skjer av leger med egnet kompetanse. Krav om påført bekreftelse av nødvendig infeksjonsprofylakse sikrer at pasienten er vaksinert og/eller har fått profylaktisk antibiotikabehandling i henhold til krav i preparatomtalene og/eller vilkår i markedsføringstillatelsen, og både synliggjør og påminner om infeksjonsfaren og viktigheten av profylakse overfor forskriver og farmasøyt. Samtidig er utleveringsbestemmelsene konkrete nok til å kunne kontrolleres fra apotekenes side.

Høringsfrist

Høringsfrist er satt til: 23. april 2026.

Høringsinnspillene sendes Direktoratet for medisinske produkter. Vi ønsker fortrinnsvis å motta høringsinnspillene elektronisk til post@dmp.no. Vis til saksnummer 25/29135.

Høringsnotat og høringsbrev ligger også på nettsiden: <https://www.dmp.no/om-oss/horinger>.