



Hyväksytty Palkon kokouksessa 9.10.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

RESLITSUMABI, MEPOLITSUMABI JA BENRALITSUMABI –LÄÄKKEET ERITTÄIN VAIKEAN EOSINOFIILISEN ASTMAN HOIDOSSA



Hyväksytty Palkon kokouksessa 9.10.2018

Sisällys

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2. Aiheen määrittely ja rajaus	1
2.1 Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu	1
3. Terveysongelman vakavuus	1
4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	2
4.1 Fimean arviointiraportit	2
4.2 Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset	2
4.3 Ulkomaiset arvioinnit, hoitosuositukset ja päätökset	3
5. Intervention sisällöstä	6
6. Vaihtoehdot interventiolle	7
7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	7
8. Intervention vaikuttavuus	7
9. Intervention turvallisuus	12
10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset	13
11. Intervention kustannusvaikuttavuus	15
12. Eettinen tarkastelu	15
13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta	16
14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta	17
15. Johtopäätökset	17
Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet	20
Liite 2. Lähteet	23

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Reslitsumabi sai myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2016. Fimea on julkaissut arviointiraportin vuonna 2016 (Härkönen ym 2016). Mepolitsumabi sai myyntiluvan Euroopassa joulukuussa 2015. Fimea on julkaissut arviointiraportin vuonna 2017 (Härkönen ym 2017). Benralitsumabi sai myyntiluvan Euroopassa tammikuussa 2018. Fimea on julkaissut arviointiraportin maaliskuussa 2018 (Heiskanen ym. 2018). Näiden lääkehoitojen kuulumisesta terveydenhuollon palveluvalikoimaan ei ole annettu aiempaa Palkon suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointiraportteihin. Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1 Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma

Suositus koskee aikuispotilaiden erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoitoa. Astma on hengitysteiden pitkäaikaisesta tulehduksesta johtuva sairaus, jota kuvaa keuhkoputkien yliärtyvyys ja palautuva ahtautuminen. Astmalle tyypillisiä oireita ovat yskä, limaisuus, hengenahdistus sekä hengityksen vinkuminen. Astma jaetaan viiteen alatyypin, joista yksi on eosinoliifinen (ei-allerginen) astma.

Interventio

Mepolitsumabi, reslitsumabi ja benralitsumabi ovat biologisia astmalääkkeitä, jotka on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun suuriannoksen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta-agonistin yhdistelmällä ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa.

3. Terveysongelman vakavuus

Astma on yleinen sairaus, mutta taudin luonne ja vaikeusaste vaihtelee suuresti yksilöiden välillä. Astman vaikeusaste määritellään sen mukaan, millaista hoitoa potilas tarvitsee astmaoireiden hallintaan. Vaikeassa astmassa inhaloitava kortikosteroidi ja muu suositusten mukainen



astmalääke ei pidä potilaan astmaa hallinnassa. Kaikkein vaikeimmissa tautimodoissa on tarpeen systeeminen (tablettimuotoinen) glykokortikoidi (kortikosteroidi).

Eosinofiiliseen astmaan liittyy usein muita tauteja, kuten krooninen poskiontelon tulehdus, nenän polyypitauti ja asetyylisalisyylihappointoleranssi. Vaikea astma voi johtaa keuhkojen toiminnan pysyvään huononemiseen, toistuviin pahenemisvaiheisiin ja pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon haittoihin.

Päivittäin tai viikoittain oireileva astma huonontaa potilaiden toimintakykyä ja johtaa usein sairauspoissaoloihin (Viinanen ja Laitinen 2016). Erityisesti astman pahenemisvaiheet voivat vaikuttaa työ- ja toimintakykyyn ja elämänlaatuun, ja ne aiheuttavat sairauspoissaoloja sekä terveydenhuollon kustannuksia.

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

4.1 Fimean arviointiraportit

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamiin arviointiraportteihin. Arviointiraporteista on peitetty tiedot, jotka lääkkeen myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan ovat liikesalaisuuksina salassa pidettäviä. Näitä tietoja ei ole hyödynnetty myöskään tätä suositusta laadittaessa.

4.2 Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Astman käypä hoito -suositus on vuodelta 2012, ennen mepolitsumabin, reslitsumabin ja benralitsumabin (IL-5-vasta-aineiden) markkinoille tuloa.

Käypä hoito-suosituksen jälkeen julkaistun suomalaisen pääkirjoituksen mukaan osa vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavista potilaista voi hyötyä mepolitsumabista ja reslitsumabista. (Viinanen ja Laitinen 2016).

Helsingin, Tampereen ja Turun yliopistollisten sairaaloiden käyttösuosituksen mukaan mepolitsumabi voidaan ottaa vaikean astman hoitoon perehtyneen erikoislääkärin harkinnan mukaan käyttöön, jos ensisijaisilla erikoishoidoilla ei ole saatu hyvää vastetta tai jos merkittävät haitat estävät tablettiglukokortikoidin käytön.

Tyypillisimmät tilanteet, joissa hoitoa harkitaan ovat:

- Tablettiglukokortikoidin nykyiset haitat estävät sen tehokkaan pitkäaikaiskäytön (esim. psykyen haitat, merkittävät turvotukset tai painonnousu, vaikeahoitoinen verenpaineen tai verensokerin nousu, hankalat ihon tai gi-kanavan haitat, osteoporoosi)

- Jos tarvittava glukokortikoidiannos on jatkuvasti niin suuri, että vaikeiden haittojen kehittyminen on todennäköistä. Potilaan muut riskitekijät on otettava arviossa huomioon.
- Potilaalla, jolla ei voida käyttää säännöllistä tablettiglukokortikoidia, on ollut usein toistuvia luotettavasti todettuja astman pahenemisjaksoja, joiden hoitoon on tarvittu tablettikortisonia (vähintään 5 tablettiglukokortikoidikuuria vuodessa)
- Potilaalla, jolla ei voida käyttää säännöllistä tablettiglukokortikoidia, todetaan seurannassa aiempaan hoitoon reagoimaton obstruktiivinen keuhkofunktion alenema

4.3 Ulkomaiset arvioinnit, hoitosuositukset ja päätökset

Kansainvälisen GINA-järjestön (Global Initiative for Asthma) mukaan astman vaikeusaste ja hoitovaihtoehdot luokitellaan viisiportaisella asteikolla: portaat 1–2 kuvastavat lievää astmaa, porras 3 keskivaikeaa ja portaat 4–5 vaikeaa astmaa. Vuonna 2018 päivitetyn suosituksen mukaan IL-5-vasta-aineita (benralitsumabi, mepolitsumabi tai reslitsumabi) tulisi harkita hoitovaihtoehtona aikuisilla vain erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoitoon (porras 5). (GINA 2018)

Alle on listattu tietoa eräiden muiden maiden julkaistuista ja meneillään olevista arvioinneista.

Ruotsi

Ruotsin NT-rådet (Nya terapier, 13.9.2018) on antanut suosituksen maakäräjille mepolitsumabin, reslitsumabin ja benralistumabin käytöstä eosinofiilisessä astmassa. Sen mukaan

- hoidossa on noudatettava Läkemedelsverketin astman hoitosuosituksista (vaikea astma) ja lisäksi
- potilaalla on ollut vähintään 4 astman pahenemisvaihetta viimeisimmän vuoden aikana
- veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 300 solua mikrolitrassa
- potilaalla on kortikosteroidilääkitys tai sitä ei ole mahdollista käyttää
- hoidon aloittaa allergologian tai keuhkotautien erikoislääkäri
- lääkkeestä on saatu hinnanalennus

<https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/diagnosgrupp.4.5846ffb316294c33b2a24ca8.html>

TLV on tehnyt päätöksen sisällyttää mepolitsumabi ja benralitsumabi rajoitetun tuen piiriin (15.6.2018 alkaen) silloin, kun potilaalla on vaikea eosinofiilinen astma, joka ei ole hallinnassa stardardihoidosta huolimatta ja joita on joko hoidettu suun kautta otettavilla kortikosteroidilla korkeilla annoksilla, joilla haittavaikutusten riski on suuri, tai joilla suun kautta otettavat kortikosteroidit ovat vasta-aiheisia.



<https://tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention.html?start=20180101-00000000-AM&end=20181231-235959999-PM>

Norja

Statens legemiddelverk on julkaissut arvioinnin benralistumabista 3.7.2018. Sen mukaan benralitsumabin, mepolitsumabin ja reslitsumabin kliiniset vaikutukset ja turvallisuus ovat samanarvoisia. Kaikkien näiden lääkkeiden katsotaan olevan kustannuksiltaan laaturpainotettua elinvuotta kohden korkeampia, kuin mitä arvioidaan kustannusvaikuttavaksi hoidoksi. Tämä voi muuttua, jos hinta alenee.

Norjassa Beslutningsforum for nye metoder tekee päätöksiä siitä voidaanko menetelmä käyttöön erikoissairaanhoidossa. Se on tehnyt päätökset reslitsumabista (2.2.2018) ja mepolitsumabista (27.8.2018) sekä benralitsumabista (24.9.2018) , joiden mukaan niitä voidaan käyttää vaikean eosinofiilisen astman hoidossa keuhkolääkärin päätöksellä

- eosinofiilejä veressä ≥ 400 /mikrolitra
- vähintään kaksi tablettikortikosteroidihoitoa vaativaa pahenemisvaihetta edellisen vuoden aikana (tablettikortikosteroidi vähintään kolmena päivänä tai pahenemisvaihe, joka on hoidettu sairaalassa)
- perushoito norjalaisten hoitosuosituksen mukaisesti
- hyvä perushoidon noudattaminen ja inhalaatiotekniikka
- Vaikutusten seuranta ja päätös hoidon jatkamisesta puolen vuoden välein

<https://statistikk-test.helsedirektoratet.no/bi/Dashboard/e7944db9-2990-4a48-8f91-7d2c920a8293?e=false&vo=viewonly>

Tanska

Medicinrådet suosittelee 30.5.2018 benralitsumabia mahdolliseksi standardihoidoksi vaikeassa eosinofiilisessä astmassa. Benralitsumabin, reslitsumabin ja mepolitsumabin arvioidaan kliiniselta lisäarvoltaan olevan samanarvoisia ja niitä voidaan käyttää liäslääkkeenä vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla, jotka täyttävät biologisen lääkkeen aloittamisen kriteerit.

<http://www.medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-nye-indikationer>

NICE (Englanti ja Wales)

NICE suosittelee mepolitsumabia lisälääkkeenä yhtenä hoitovaihtoehtona aikuisten vaikean eosinofiilisen astman hoitoon ainoastaan, jos

- veren eosinofiilit: vähintään 300 solua mikrolitrassa
- potilas on sitoutunut ja noudattaa hoitosuunnitelmaa

- potilaalla on ollut vähintään 4 systeemistä kortikoidinhoitoa edellyttävää astman pahenemisvaihetta edellisen 12 kuukauden aikana
- potilas on käyttänyt jatkuvaa, suun kautta otettavaa kortikosteroidia (joka vähintään vastaa prednisolonia 5 mg/vrk) viimeisen kuuden kuukauden aikana
- lääkeyritys tarjoaa hinnanalennusta

Lisäksi suosituksessa käsitellään mm. hoitovastetta ja lääkkeen lopetusta.

Benralitsumabista on arviointi meneillään, arvioitu valmistuminen helmikuussa 2019 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10192>. Alustava appraisal consultation document sekä muuta materiaalia on julkaistu 11.5.2018

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10192/documents>

Kanada

Kanadan Drug Expert Committee (CDEC) suosituksen 2016 mukaan: –reslitsumabi korvataan ainoastaan lisälääkkeenä aikuisille vaikeassa eosinofiilisessä astmassa, joilla on ollut vähintään yksi pahenemisvaihe edellisen vuoden aikana, jotka ovat saaneet astmakyselyssä (Asthma Control Questionnaire ACQ-7) ≥ 1.5 pistettä, joilla on keuhkofunktio-testissä todettu reversibeliteetti, eikä käytössä ole toista biologista lääkettä. Lisäehtoina on astmaan hoitoon erikoistuneen lääkärin hoito ja 90 % hinnanalennus.

-benralitsumabi: korvataan ainoastaan lisälääkkeenä vaikeassa eosinofiilisessä astmassa aikuisille, joilla astma ei ole hallinnassa inhaloitavasta kortikosteroidista ja lisälääkkeestä huolimatta (vähintään kaksi pahenemisvaihetta edellisen vuoden aikana), eikä käytössä ole toista biologista lääkettä. Lisäehtoina on astmaan hoitoon erikoistuneen lääkärin hoito ja hinta, joka ei ole korkeampi kuin halvin IL-5 inhibiittori vaikean astman hoidossa.

<https://www.cadth.ca/benralizumab>

Yhteenveto

Yhteenvetona voi todeta, että useimmissa tarkastelluissa maissa reslitsumabi, mepolitsumabi, benralitsumabi tai jokin näistä kuuluu julkisesti rahoitettuun palveluvalikoimaan kyseisen maan lainsäädännön mukaisesti. Kaikissa tarkastelluissa maissa näiden lääkkeiden käyttö on rajattu vaikeampien potilaiden hoitoon, mutta rajausten kriteerit vaihtelevat eri maissa. Reslitsumabia, mepolitsumabia ja benralitsumabia pidetään hoidollisesti samanarvoisina. Lisäksi käytön ehtona on erittäin huomattava hinnanalennus

5. Intervention sisällöstä

Eosinofiilisen astman oireet johtuvat siitä, että veressä ja keuhkojenlimassa on liikaa eosinofiili-nimisiä valkosoluja.

Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG4, kappa), jonka vaikutus kohdistuu ihmisen interleukiini-5:een (IL-5). Reslitsumabi sitoutuu IL-5:een ja estää sen biologisen tehtävän, jolloin eosinofiilien selviytyminen ja aktiivisuus vähenevät. Reslitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta (Valmisteyhteenveto, reslitsumabi). Reslitsumabia annostellaan 3 mg painokiloa kohden laskimonsisäisenä infuusiona neljän viikon välein. Se on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, ja hoidon jatkamista tulisi arvioida vähintään kerran vuodessa taudin vaikeusasteen sekä pahenemisvaiheiden perusteella. (Valmisteyhteenveto, reslitsumabi).

Mepolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa), jonka vaikutus kohdistuu ihmisen interleukiini-5:een (IL-5). IL-5 on tärkeä sytokiini, joka säätelee eosinofiilien kasvua ja erilaistumista, kudoksiin kertymistä, aktivoitumista sekä elinaikaa. Mepolitsumabi estää IL-5:n sitoutumisen eosinofiilisolun pinnalla ilmentyvän IL-5-reseptorikompleksin alfaketjuun. Tällöin IL-5:n signaalinvälitys pysähtyy, eosinofiilien tuotanto vähenee ja niiden elinikä lyhenee. Mepolitsumabi on tarkoitettu lisähoitona vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille (Valmisteyhteenveto, mepolitsumabi).

Mepolitsumabia annostellaan 100 mg:n ihonalaisena (s.c.) injektiona neljän viikon välein. Lääkkeen antajan tulee olla terveydenhuollon ammattilainen. Mepolitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, ja hoidon jatkamista tulisi arvioida vähintään kerran vuodessa taudin vaikeusasteen sekä pahenemisvaiheiden perusteella. (Valmisteyhteenveto, mepolitsumabi)

Benralitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa), jonka vaikutus kohdistuu ihmisen interleukiini-5-reseptorin (IL-5R) alfa-alayksikköön. IL-5-reseptori ilmentyy erityisesti eosinofiilien ja basofiilien pinnalla. (Valmisteyhteenveto, benralitsumabi). Kiinnittymällä interleukiini-5:n reseptoreihin benralitsumabi aktivoi immuunijärjestelmän (kehon luonnollisen puolustuskyvyn) tappamaan veressä ja keuhkoissa olevat eosinofiilit. (julkinen EPAR-yhteenveto 2018).



Benralitsumabin suositeltu kerta-annos aikuisille on 30 mg, ja se annostellaan ihonalaisena injektiona. Ensimmäiset 3 annosta annetaan 4 viikon välein, jonka jälkeen annosteluväli on 8 viikkoa. Benralitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Hoidon jatkamista arvioidaan vähintään kerran vuodessa. (Valmisteyhteenveto, benralitsumabi)

6. Vaihtoehdot interventiolle

Kun vaikeassa eosinofiilisessa astmaa ei saada hallintaan systeemisellä kortikosteroidilla tai se on vasta-aiheinen, ei käytössä ole muita hoitoja kuin mepolitsumabi, reslitsumabi ja benralitsumabi.

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Suomessa on noin 150 000 aikuista, joilla on erityiskorvausoikeus astmalääkkeisiin astmadiagnoosilla (J45). Fimean arvion mukaan vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavia aikuisia olisi Suomessa noin 1 120 ja määrän arvioitiin kasvavan vuosittain 74 potilaalla. Fimean arvion mukaan 5 % näistä potilaista voisi soveltua hoidettavaksi biologisella lääkkeellä. Tämä tarkoittaa, että benralitsumabi-, mepolitsumabi- tai reslitsumabi-hoidon aloittaisi vuosittain mahdollisesti noin 60 uutta potilasta. (Heiskanen ym. 2018)

Tämä potilasmääräarvio vastaa Fimean näkemyksen mukaan mepolitsumabin ja reslitsumabin tukkumyynnin kehitystä vuosina 2016-2017: Tukumyynitietojen perusteella arvioituna mepolitsumabilla ja reslitsumabilla oli yhteensä noin 110 käyttäjää vuoden 2017 lopulla. Mepolitsumabilla on ollut myyntilupa joulukuusta 2015 ja reslitsumabilla elokuusta 2016 lähtien. (Heiskanen ym. 2018, Härkönen ym. 2016 ja 2017).

Päivitettyjen tukkumyynitietojen perusteella vuoden 2018 toisen neljänneksen aikana (huhti-kesäkuu) IL-5(R)-vasta-ainehoidoita saavia potilaita oli arviolta noin 160 (mepolitsumabi noin 122, reslitsumabi hieman yli 30 ja benralitsumabi 2). Tukumyynitietojen perusteella IL-5(R)-vasta-aineiden myynti näyttää kasvavan tasaisesti.

8. Intervention vaikuttavuus

Reslitsumabi

Fimean arviointi reslitsumabin hoidollisista vaikutuksista perustuu kolmeen faasi III tutkimukseen, joissa vertailuhoitona on lume. Tutkimusnäytön perusteella reslitsumabi-hoito on lumeeseen verrattuna vaikutuksiltaan melko vähäinen. Reslitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla



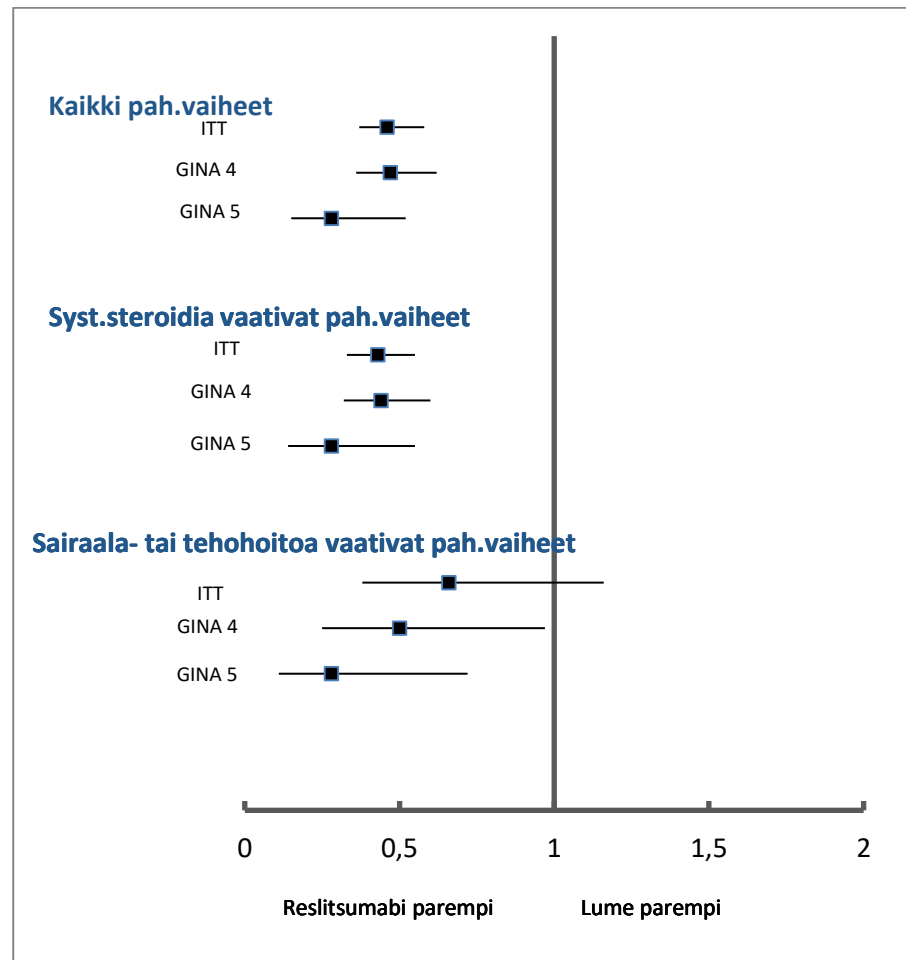
astman pahenemisvaiheita, jotka vaativat vähintään 3 päivää kestävästä systeemisen kortikosteroidihoidon, oli potilasvuotta kohti noin yksi vähemmän kuin lumeryhmässä (1,81 vs. 0,84 pahenemisvaihetta per potilasvuosi). (Härkönen ym. 2016)

Sairaala- tai tehohoitoa vaativien pahenemisvaiheiden määrässä potilasvuotta kohden ei ole osoitettu eroa reslitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Vaikutuksia elämänlaatuun, astmaoireisiin, astman hallintaan ja uloshengityksen sekuntikapasiteettiin ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. Vaikutukset ovat osoitettu potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 400 solua/ μ l.a. (Härkönen 2016)

Toistaiseksi ei ole julkaistuja tutkimuksia siitä, auttaako reslitsumabihoito vähentämään pitkäaikaiseen systeemiseen (suun kautta annosteltavaan) kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Osa vaikeaa astmaa sairastavista potilaista joutuu käyttämään säännöllisesti systeemistä kortikosteroidihoitoa, johon tunnetusti voi liittyä monenlaisia haittavaikutuksia. Meneillään on yksi faasin III lumekontrolloitu tutkimus (NCT02501629), jossa selvitetään reslitsumabi-hoidon vaikutuksia systeemisen kortikosteroidin päivittäisannokseen. Tutkimuksen varsinaisena tarkoituksena (ensisijaisena tai toissijaisena lopputulosmuuttujana) ei kuitenkaan ole selvittää, vähentääkö reslitsumabihoito systeemisen kortikosteroidin haittavaikutuksia tai niiden hoitoon liittyviä kustannuksia. (Fimea 2017) Aineistonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on päättynyt elokuussa 2017, mutta tutkimuksen tuloksia ei ole tiettävästi vielä julkaistu (Clinical trials –tietokanta).

Fimean arviointiraportti perustuu tutkimustuloksiin (mukaan lukien alaryhmäanalyysit), jotka on julkaistu viimeistään raportin työstämisen aikana. Keskeisissä päätutkimuksissa, joihin arviointi perustuu (tutkimukset 1 ja 2), oli mukana keskivaikeaa (GINA 3) tai vaikeaa (GINA 4 ja 5) astmaa sairastavia potilaita seuraavasti: GINA 3: 11 % tutkimuksessa 1 ja 16 % tutkimuksessa 2, GINA 4: 68 % ja 70 %, GINA 5: 13 % ja 9 %. Suurimmalla osalla potilaista oli siis vaikeusasteen 4 astma ja pienellä osalla keskivaikeaa (GINA 3) astma, joka jää reslitsumabin käyttöaiheen ulkopuolelle.

Fimean arvioinnin julkaisemisen jälkeen on julkaistu tutkimusten 1 ja 2 lisäanalyysi (secondary analysis, Brusselle ym. 2017), jossa selvitetään reslitsumabi-hoidon vaikuttavuutta vaikeusasteen 4–5 astmaa sairastavilla potilailla. Tulokset antavat viitteitä siitä, että reslitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheisiin voi olla hieman suotuisampi vaikeusasteen 5 astmaa sairastavilla potilailla. Vaikutuksen ero ei kuitenkaan ole tilastollisesti merkitsevä verrattuna koko tutkimuspopulaatioon (ITT) tai vaikeusasteen 4 potilaisiin. (Kuvio 1)



Kuvio 1. Astman pahenemisvaiheet tutkimusten 1 ja 2 kokonaispopulaatioissa (ITT) sekä astman vaikeusasteen mukaisissa alaryhmissä (GINA 4 ja 5). Kuviossa on esitetty riskisuhteet ja niiden 95%:n luottamusvälit. Fimean piirtämä kuva, lähteet: Brusselle ym. 2017, Castro ym. 2015.

Mepolitsumabi

Fimean arviointi mepolitsimabin hoidollisista vaikutuksista perustuu kahteen lumekontrolloituun faasin III tutkimukseen. (MENSA- ja SIRIUS). Mepolitsumabin hoidolliset vaikutukset näissä tutkimuksissa ovat johdonmukaiset, mutta vaatimattomat lumeseen verrattuna. Kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohden oli mepolitsumabi -ryhmässä 0,83 ja lumeryhmässä 1,74. Mepolitsumabilla on tutkimuksissa todettu suotuisa vaikutus systeemisen kortikosteroidiannoksen vähenemiseen (Bel 2014). Mepolitsumabin vaikutukset sairausspesifiseen elämänlaatuun sekä osin myös astman hallintaan näyttäisivät olevan kliinisesti merkittäviä, mutta vaikutuksia bronkodilataatiota edeltävään uloshengityksen sekuntikapasiteettiin ei voida pitää kliinisesti merkittävänä.

Mepolitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidien käyttöön ei ole tutkittu ilman aktiivista interventiota steroidien vähentämiseksi. Myöskään mepolitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidihoidon haittavaikutuksiin ei ole tutkittu. (Härkönen ym 2017)

Fimean arviontiraportin valmistumisen jälkeen on julkaistu tuloksia MUSCA-tutkimuksesta (NCT022813183), joka Fimean arvioinnissa tunnistettiin meneillään olevaksi faasin III satunnaistetuksi tutkimukseksi. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena selvitettiin mepolitsumabi-hoidon vaikutusta tautispesifiseen elämänlaatuun (SGRQ-pisteiden muutos) lumeeseen verrattuna. Ryhmien välinen keskimääräinen ero SGRQ-pisteiden muutoksessa oli -7,7 (Chupp ym. 2017). Se on samaa suuruusluokkaa kuin Fimean raportoimat tulokset MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksista. Tämä vahvistaa aiempaa näkemystä siitä, että mepolitsumabin vaikutuksia sairausspesifiseen elämänlaatuun voidaan pitää lumeeseen verrattuna kliinisesti merkittävinä.

Benralitsumabi

Fimean arviointi perustuu kolmeen faasin III satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun tutkimukseen, joissa benralitsumabia on verrattu lumeeseen. Benralitsumabin hoidolliset vaikutukset näissä tutkimuksissa ovat johdonmukaiset, mutta vaatimattomat lumeeseen verrattuna. SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksissa arvioitiin benralitsumabin vaikutuksia ensisijaisesti astman pahenemisvaiheisiin ja ZONDA-tutkimuksessa ensisijaisesti systeemisen kortikosteroidin käytön vähentämiseen.

SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tulokset benralitsumabin vaikutuksesta astman pahenemisvaiheisiin on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1. Astman pahenemisvaiheiden ilmeneminen SIROCCO- JA CALIMA-tutkimuksissa. Tulokset on esitetty siitä potilasjoukosta, jossa veren eosinofiilipitoisuus oli ≥ 300 solua/ μ l. (Heiskanen ym. 2018)

	Lume	Benralitsumabi	Absoluuttisen eron estimaatti (95 % LV)	Rate ratio (95 % LV)
SIROCCO	(n = 267)	(n = 267)		
Pahenemisvaiheiden vuosittainen keskiarvo edeltävän 12 kk aikana / potilas	3,1	2,8		0,49 (0,37–0,64)
Vuosittainen pahenemisvaihe / potilasvuosi seuranta-aikana (rate estimate)	1,33	0,65	-0,68 (-0,95; -0,42)	
CALIMA	(n = 440)	(n = 441)		
Pahenemisvaiheiden vuosittainen keskiarvo edeltävän 12 kk aikana / potilas	2,8	2,7		0,72 (0,54–0,95)
Vuosittainen pahenemisvaihe / potilasvuosi seuranta-aikana (rate estimate)	0,93	0,66	-0,26 (-0,48; -0,04)	

CALIMA-tutkimuksessa kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohden ilmeni benralitsumabi-ryhmässä 0,66 ja lumeryhmässä 0,93. SIROCCO-tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 0,65 ja 1,33. CALIMA-tutkimuksessa vaikutus oli vielä vaatimattomampi, ryhmien välinen ero oli vain yhden pahenemisvaiheen väheneminen neljän vuoden aikana.

Vaikutuksia elämänlaatuun (AQLQ(S)+12) ja astmaoireisiin (total asthma symptom score) ei voida pitää kliinisesti merkittävänä lumeeseen verrattuna.

Alaryhmäanalyyysien perusteella potilaat, joilla on ollut vähintään 3 astman pahenemisvaihetta benralitsumabi-hoitoa edeltäneen vuoden aikana, mahdollisesti hyötyisivät hoidosta enemmän kuin potilaat, joilla on ollut vähemmän pahenemisvaiheita. Alaryhmäanalyyysien perusteella veren eosinofiilipitoisuus ei näyttäisi vaikuttavan merkittävästi hoidon tehoon. Lisäksi benralitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on samanlainen riippumatta siitä, käyttääkö potilas systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona vai ei.

Benralitsumabilla on suotuisa vaikutus systeemisen kortikosteroidin annoksen pienentämiseen, kun hoito yhdistetään aktiiviseen kortikosteroidien vähennysohjelmaan. ZONDA-tutkimuksessa 59 % benralitsumabi-ryhmän potilaista ja 33 % lumeryhmän potilaista onnistui pienentämään systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannoksen tasolle ≤ 5 mg/vrk. Vuorokausiannoksiin, jotka ovat korkeintaan 5 mg, liittyy aiempien tutkimusten perusteella mahdollisesti vähemmän haittavaikutuksia kuin suurempiin systeemisen kortikosteroidin annoksiin. (Nair ym 2017)

ZONDA-tutkimuksessa toteutettiin interventio systeemisen (tabletteina annosteltavan) kortikosteroidiannoksen pienentämiseksi. Tutkimuspotilaille se tarkoitti hoitokontaktia 2–4 viikon välein riippuen tutkimuksen vaiheesta. Terveysthuollon arjessa tämä vaatisi huomattavaa sitoutumista ja resursseja sekä potilaalta että terveydenhuollon henkilöstöltä. Toistaiseksi onkin epäselvää, missä määrin terveydenhuollon arjessa on mahdollista saavuttaa samanlaisia hoitotuloksia kuin ZONDA-tutkimuksessa.

Benralitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidien haittavaikutuksiin tai käytön vähenemiseen ilman aktiivista interventiota ei ole tutkittu.



Mepolitsumabin, reslitsumabin ja benralitsumabin vaikuttavuuden keskinäinen vertailu

Benralitsumabia, mepoilitsumabia ja reslitsumabia ei ole satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattu keskenään. Myöskään epäsuoran vertailun keinoin ei voida tehdä johtopäätöksiä hoidollisten vaikutusten eroista näiden välillä. Benralitsumabin eduksi voidaan kuitenkin katsoa helpompi annostelu (pistos ihon alle 8 viikon välein).

Yhdessä kymmenen potilaan tutkimuksessa on verrattu painon mukaan annosteltavan reslitsumabin ja kiinteäannoksisen mepolitsumabin vaikutuksia potilailla, jotka ovat aiemmin käyttäneet mepolitsumabia vähintään vuoden ajan. Tulokset antoivat viitteitä siitä, että painon mukaan annosteltavan reslitsumabin vaikutukset olisivat paremmat astman hallinnassa (Mukherjee ym 2017). Julkaistun tutkimuksen perusteella ei voida vetää johtopäätöksiä näiden lääkkeiden tai antoreittien keskinäisestä paremmuudesta, mikä todetaan myös tutkimusta kommentoineessa pääkirjoituksessa (Papi ym 2018)

Useimmat maat sekä Kansainvälisen GINA-järjestö (Global Initiative for Asthma) näyttävät pitävän kaikkia kolmea lääkkettä (tai niitä kahta, joita arviointi, suositus tai päätös koskee) vaikuttavuudeltaan samanarvoisina.

Yhteenvetona voidaan todeta, ei ole tutkimusnäyttöä siitä, että benralitsumabin, mepoilitsumabin ja reslitsumabin välillä olisi eroja hoidon vaikuttavuudessa.

9. Intervention turvallisuus

Reslitsumabia, mepolitsumabia ja benralitsumabia voidaan pitää varsin turvallisina. Vaikka niitä on tutkimuksissa verrattu vain lumeeseen, useimmat muut maat pitävät niitä turvallisuukseltaan samanarvoisina. Kaikilla kolmella lääkkeellä yleisimpien haittavaikutusten joukossa on erilaisia hengitystieinfektioita ja astman pahenemista.

Reslitsumabin haittavaikutuksina on raportoitu paljon tavanomaisia astmaan liittyviä oireita (esim. astman pahenemisvaiheet), jotka ovat todellisuudessa hoidon vaikuttavuuden mittareita. Tämänhetkiset tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että yleisimpien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pääsääntöisesti samaa suuruusluokkaa reslitsumabi- ja lumeryhmissä. (Härkönen ym 2017).

Mepolitsumabin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat nenänielun tulehdus, päänsärky, ylähengitystieinfektiot ja astman paheneminen (Härkönen ym 2017).

Benralitsumabin yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat astman paheneminen, nenänielun tulehdus ja ylähengitystieinfektio. Haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ollut merkittäviä eroja *benralitsumabi-* ja lumeryhmien välillä. (Heiskanen ym. 2018)

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Reslitsumabi

Reslitsumabi-hoidossa yhden vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 20 100 euroa, ja hoidolla saavutetut säästöt muissa terveydenhuollon kustannuksissa sekä sairauspoissaoloihin liittyvissä tuottavuuskustannuksissa standardihoitoon verrattuna noin 800–900 €/hoitovuosi. (Härkönen ym 2016)

Mepolitsumabi

Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset hoitovuotta kohti perusanalyysissä ovat 18 800 euroa, saavutetut säästöt muissa kustannuksissa noin 900 euroa ja hoidon aiheuttamat lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna noin 17 800 euroa. Hoitovuotta kohden vältettyjä sairauslomapäiviä tulee 9 ja sairaalapäiviä 0,4.

Fimean budjettivaikutusanalyysissä ei huomioitu systeemisen kortikosteroidin käytöstä mahdollisesti aiheutuvien haittojen kustannuksia. SIRIUS-tutkimuksen tulosten sekä Lefebvre ym. 2017 -artikkelin kustannustietojen perusteella on kuitenkin karkealla tasolla simuloitavissa, että mikäli steroidihaittojen aiheuttamat kustannusvaikutukset huomioitaisiin, mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat potilaskohtaiset lisäkustannukset vuodessa olisivat noin 900 euroa pienemmät. Tämä johtuu mepolitsumabin avulla saavutetuista säästöistä kortikosteroidihaittojen hoidossa. Simuloitu arvio kustannuksista perustuu amerikkalaisiin tietoihin, eikä se ole sellaisenaan sovellettavissa Suomeen. Tuloksesta voidaan kuitenkin melko uskottavasti päätellä, että kortikosteroidihaittojen vähenemisestä aiheutuvat säästöt olisivat ääritapauksessakin korkeintaan joitakin tuhansia euroja vuodessa potilasta kohden. (Härkönen ym 2017)

Fimean raportin valmistumisen jälkeen on julkaistu tutkimus, jossa arvioitiin mepolitsumabi-hoidon vaikutusta astman pahenemisvaiheiden hoidon kustannuksiin (Basu ym. 2017). Tutkimus perustui Fimean arvioinnissakin mukana olleen MENSA-tutkimuksen aineistoon. Kahdeksan kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta astman pahenemisvaiheisiin liittyvät suorat terveydenhuollon kustannukset olivat



potilasta kohden 852 USD mepolitsumabi (100 mg s.c.)-ryhmässä ja 1692 USD lumeryhmässä. Mepolitsumabi-hoidolla saavutettiin siis 840 dollarin (noin 740 €) säästö potilasta kohden, mutta ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Myöskään vuosittaisissa (annualized) astman pahenemisvaiheiden hoitoon liittyvissä kustannuksissa ei ollut ryhmien välillä tilastollisesti merkitsevää eroa. Tässä laskelmassa ei huomioitu sairauslomapäiviin liittyviä kustannuksia (jotka Fimean ”säästölaskelmissa” huomioitiin), eivätkä amerikkalaiset terveydenhuollon kustannukset muutenkaan ole suoraan rinnastettavissa Suomen olosuhteisiin.

Benralitsumabi

Benralitsumabi-hoidossa ensimmäisen vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnalla arvioituna ovat noin 22 000 euroa, ja seuraavina vuosina noin 18 000 euroa. Hoidolla saavutetut säästöt sairaalapäivien, sairauspoissaolojen ja kortisonihaittojen hoidon kustannuksissa ovat yhteensä korkeintaan muutamia tuhansia euroja vuodessa potilasta kohti.

Budjettivaikutukset ja yhteenveto reslitsumabi-, mepolitsumabi- ja benralitsumabi-hoidon kustannuksista

Kustannuksissa ei ole merkittäviä eroja IL-5(R)-vasta-aineiden välillä. Benralitsumabi tulee ensimmäisenä hoitovuotena jonkin verran kalliimmaksi kuin mepolitsumabi johtuen tiheämmästä annostelusta hoidon alussa. Seuraavien hoitovuosien hinta on kuitenkin matalampi kuin mepolitsumabilla, joten kokonaiskustannukset ovat mepolitsumabia matalammat viidennen hoitovuoden jälkeen. Reslitsumabin annostelu perustuu potilaan painoon, joten suhteelliset kustannukset benralitsumabiin verrattuna vaihtelevat potilaskohtaisesti. (Heiskanen ym. 2018)

IL-5(R)-vasta-aine-hoidon (benralitsumabi, mepolitsumabi tai reslitsumabi) aloittaa Fimean arvion mukaan vuosittain noin 60 uutta potilasta. Standardihoitoon verrattuna IL-5(R)-vasta-aine-hoitojen yhteenlaskettu budjettivaikutus ensimmäisenä vuonna käyttöönoton jälkeen on noin 560 000 euroa ja viidentenä vuonna noin 3,4 miljoonaa euroa. Nämä kustannukset jakaantuvat benralitsumabin, mepolitsumabin ja reslitsumabin kesken. Kokonaiskustannukset riippuvat merkittävästi hoidettavien potilaiden kokonaismäärästä ja hoidon kestosta. (Heiskanen ym. 2018)

Yhteenvetona voidaan todeta, että reslitsumabin, mepolitsumabin ja benralitsumabin käyttöönotto tulee kasvattamaan terveydenhuollon kokonaismenoja, eli hoidolla saavutetut säästöt ovat oleellisesti pienemmät kuin hoidon lääkekustannukset.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Reslitsumabi

Tietoa kustannusvaikuttavuudesta Suomessa ei ole saatavissa.

Mepolitsumabi

Tietoa kustannusvaikuttavuudesta Suomessa ei ole saatavissa.

Mepolitsumabi-hoidon ulkomaisten kustannus-vaikuttavuusanalyysien tulokset ovat erittäin heterogeenisiä. Yhteistä arvioille on lähinnä se, että hoito ei ole kustannusvaikuttavaa ilman huomattavia hinnanalennuksia. Mepolitsumabin inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) standardihoitoon verrattuna ilman hinnanalennuksia oli euroiksi muutettuna oli 24 000 euroa-390 000 euroa/QALY. Useissa maissa mepolitsumabin käyttöönoton yhdeksi ehdoksi onkin asetettu merkittävä hinnanalennus. (Härkönen ym 2017)

Benralitsumabi

Fimean arvion mukaan benralitsumabi-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) potilaille, jotka käyttävät säännöllisesti systeemistä kortikosteroidia, on lääkkeen verottomalla tukkumyyntihinnalla arvioituna hyvin korkea. Benralitsumabi-hoitoa ei todennäköisesti voida pitää kustannusvaikuttavana ilman huomattavaa lääkkeen hinnan alennusta tai muuta hallitun käyttöönoton sopimukseen liittyvää menettelyä.

Yhteenveto kustannusvaikuttavuudesta

Mepolitsumabia, reslitsumabia ja benralitsumabia ei todennäköisesti voida pitää kustannusvaikuttavana ilman huomattavaa lääkkeen hinnan alennusta verottomasta tukkumyyntihinnasta tai hallitun käyttöönoton sopimukseen liittyvää menettelyä. Kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy paljon epävarmuuksia ja erityisesti lääkkeiden käytön rajaaminen siitä todennäköisesti eniten hyötyviin voi jossain määrin parantaa kustannusvaikuttavuutta.

12. Eettinen tarkastelu

Kysymys on vakavasta sairaudesta. Tehokkaiden hoitovaihtoehtojen ollessa soveltumattomia potilalle voi olla perusteltua käyttää mepolitsumabi-, reslitsumabi- tai benralitsumabi – hoitoa

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa

oleville. Tästä seuraa että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyjä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin. Mepolitsumabi-, reslitsumabi- ja benralitsumabi -hoitojen hoidolliset vaikutukset tutkimuksissa ovat vaatimattomat lumeeseen verrattuna, mutta niiden hinta on huomattavan korkea muihin astman hoitoon käytettäviin lääkkeisiin verrattuna. Siksi on eettisesti perustelua rajata näiden lääkkeiden käyttö potilaisiin, joilla astmaa ei saada hallintaan tavanomaisella lääkityksellä tai joille tavanomainen lääkitys ei sovellu.

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Mepolitsumabi, reslitsumabi ja benralitsumabi -hoitoja voidaan pitää varsin turvallisina.

13. Intervention kohdentaminen ja poikkeaminen palveluvalikoimasta

Kansainvälisen suosituksen (GINA 2018) mukaan benralitsumabia, mepolitsumabia tai reslitsumabia tulisi harkita hoitovaihtoehtona vain erittäin vaikean, porras 5 -tasoisin eosinofiilisen astman hoidossa. Suurimmalla osalla näitä lääkkeitä koskevissa tutkimuksissa mukana olleista potilaista astma oli kuitenkin lievempi. Näin ollen jää epäselväksi, missä määrin tutkimustuloksia voidaan soveltaa käytäntöön, mikäli hoidon kohdentamisen kriteerinä on erittäin vaikea astma tai systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyvät haitat.

Potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen

Niillä potilailla, joilla hoito on aloitettu ennen suosituksen voimaantuloa, on tärkeää seurata hoidon vastetta ja hoitovasteen puuttuessa tai ollessa vähäinen, lopettaa lääkehoito.

14. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta

Lisänäyttöä tulisi kerätä muun muassa benralitsumabin, mepolitsumabin tai reslitsumabin käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sekä mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä hoitovasteen arviointiin soveltuvista biomarkkereista, hoidon optimaalisesta kestosta, hoidon pitkäaikaisvaikutuksista, hoidon keskeyttämisen seurauksista. Lisäksi tarvitaan tietoa IL-5(R)-vasta-aineiden välisestä vertailusta sekä siitä, miten voitaisiin parhaiten tunnistaa ne potilaat, jotka saavat suurimman hyödyn IL-5(R)-vasta-ainehoidosta. Lisätietoa tulisi myös kerätä systeemiseen kortikosteroidihoidoon liittyvien haittojen kustannuksista ja siitä miten lääkkeet vaikuttavat niihin.

Suosituksen vaikutuksia voidaan arvioida tiedoilla hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja mahdollisuuksien mukaan hoitotuloksista sairaanhoitopiireittäin.

15. Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

Terveysongelman merkittävyys

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja. Vaikea eosinofiilinen astma on vakava sairaus ja siksi merkittävä terveysongelma.

Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttävää.



Mepolitsumabin, reslitsumabin ja benralitsumabin hoidolliset vaikutukset lumeeseen verrattuna ovat melko vaatimattomat, mutta tutkimukset on pääosin tehty potilailla, joiden joukossa on myös muita kuin kaikkein vaikeinta tautimuotoa sairastavia. Vaikutukset näkyvät lähinnä astman pahenemisvaiheiden vähenemisenä ja systeemisen kortikosteroidilääkityksen vähenemisenä. Näyttää siltä, että potilaat, joilla on ollut useita astman pahenemisvaihetta edeltäneen vuoden aikana, mahdollisesti hyötyisivät hoidosta enemmän kuin potilaat, joilla on ollut vähemmän pahenemisvaiheita. Mepolitsumabia, reslitsumabia ja benralitsumabia voidaan pitää melko turvallisina.

Mepolitsumabia, reslitsumabia ja benralitsumabia voidaan pitää oikein rajatussa potilasryhmässä lääketieteellisesti perusteltuna.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitettu terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Käytävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.

Mepolitsumabin, reslitsumabin ja benralitsumabin sairaalakohtaiset hinnanalennukset vaihtelevat. On perustelua toteuttaa levinneen vaikean eosinofiilisen astman hoito sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden on edullisin.

Palkon suosituslause

Reslitsumabi, mepolitsumabi ja benralitsumabi kuuluvat Suomen terveydenhuollon julkisesti rahoitettuun palveluvalikoimaan erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilalla asiaan perehtyneen erikoislääkärin harkinnan mukaan, jos ensisijaisilla hoidoilla ei ole saatu hyvää vastetta tai jos merkittävät haitat estävät tablettiglukokortikoidin käytön. Tyypillisimmät tilanteet, joissa hoitoa potilaalle harkitaan, ovat:



- Tablettiglukokortikoidin nykyiset haitat potilaalla estävät sen tehokkaan käytön tai jos tarvittava glukokortikoidiannos on jatkuvasti niin suuri, että vaikeiden haittojen kehittyminen on todennäköistä.
- Potilaalla, jolla ei voida käyttää säännöllistä tablettiglukokortikoidia, on ollut usein toistuvia luotettavasti todettuja astman pahenemisjaksoja, joiden hoitoon on tarvittu tablettiglukokortikoidia (vähintään 5 tablettiglukokortikoidikuuria vuodessa)
- Potilaalla, jolla ei voida käyttää säännöllistä tablettiglukokortikoidia, todetaan seurannassa aiempaan hoitoon reagoimaton obstruktiivinen keuhkofunktion alenema

Palkon näkemyksen mukaan hoito voidaan toteuttaa sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden kustannuksiltaan edullisin.

Hoidon jatkaminen edellyttää seuranta- ja astman pahenemisvaiheiden vähenemistä ja tablettiglukokortikoidin annoksen pienentämistä sitä käytävillä.

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksien valmisteluun osallistuneet

Suosituksia on valmisteltu Palkon lääkejaostossa (toimikausi 24.8.2017–30.6.2020), johon ovat kuuluneet:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- linjajohtaja Maija Tarkkanen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017-15.3.2018)

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut Taina Mäntyranta.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suositusvalmistelun vaiheet

- Fimea: julkaisee lääkearvioinnin reslitsumabi joulukuun 2016:
- Fimea: julkaisee lääkearvioinnin mepolitsumabi maaliskuun 2017
- Suositustyön aloitus reslitsumabi ja mepolitsumabi: Palkon kokous 8.2.2017
- Palkon kokous 4.4.2017: palautetaan jatkovalmisteluun reslitsumabi ja mepolitsumabi
- Palkon kokous 7.6.2017: hyväksytään suositusluonnos reslitsumabi ja mepolitsumabi
- Ota kantaa-komentointi 16.10–8.11.2017. reslitsumabi ja mepolitsumabi
- Fimea: julkaisee lääkearvioinnin benralitsumabi toukokuun 2018
- Palkon lääkejaoksen kokous 18.6.2018: suositustyön aloitus benralitsumabi



- Palkon kokous 4.9.2018: hyväksytään suositusluonnokset reslitsumabi, mepolitsumabi ja benralitsumabi lähetettäväksi kommentteille lääkevalmistajille ja astmaa hoitaville klinikoille.
- Palkon sähköpostikokous 3–9.10.2018: hyväksytään suositukset reslitsumabi, mepolitsumabi ja benralitsumabi

Suositusluonnosten kommentointi

Ota kantaa -palvelu oli auki reslitsumabia ja mepolitsumabia koskevien suositusluonnosten kommentteja varten 17.10.–8.11. 2017. Kaikkiaan 25 vastaajaa antoi kommentteja. Lisäksi reslitsumabia, mepolitsumabia ja benralitsumabia koskevat suositusluonnokset lähetettiin kommentteille lääkevalmistajille ja astmaa hoitaville klinikoille syyskuussa 2018. Tällöin saatiin kommentteja kahdelta lääkevalmistajalta sekä kannanotot astmaa hoitavilta klinikoilta yliopistosairaaloista sekä eräistä keskussairaaloista.

Vastaajat otakantaa-palvelussa 2017

- Potilas tai asiakas 4/25
- Potilaita tai asiakkaita edustava järjestö tai terveydenhuoltoalan edunvalvontajärjestö 2/25:
 - Allergia-, iho- ja astmaliitto, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys
- Lääkevalmistaja 2/25
- Sosiaali- ja terveysalan työntekijä tai terveyspalveluiden tuottaja 12/25.
- Vastauksia oli kaikista viidestä yliopistosairaalasta sekä kahdesta keskussairaalasta.
- Viranomainen 2/25

Kommentteja otakantaa - palvelussa 2017

Kommenteissa suositusluonnosta pidettiin sekä tarpeellisena ja perusteltuna että huonosti perusteltuna. Kommenteissa otettiin voimakkaasti puolesta ja vastaan kantaa siihen, pitäisikö suositusluonnoksessa käsiteltyjen lääkkeiden kuulua palveluvalikoimaan, Useissa kommenteissa ehdotettiin, että reslitsumabi ja mepolitsumabi voitaisi ottaa vaikean astman hoitoon perehtyneen erikoislääkärin harkinnan mukaan käyttöön, jos ensisijaisilla hoidoilla ei ole saatu hyvää vastetta tai jos merkittävät haitat estävät tablettiglukokortikoidin käytön.

Useat kommentit koskivat Fimean arviointiraportin arvioita potilasmääristä, hoidon vaikuttavuudesta ja kustannus- tai budjettivaikutuksista. Arviot biologisista astmalääkkeistä mahdollisesti hyötyvien potilaiden vuosittaisista määristä vaihtelivat huomattavasti: 40–1 650.

Vaikuttavuuden arviointia koskevat menetelmälliset kommentit koskivat puuttuvia alaryhmäanalyseja, valittuja vastemuuttujia ja niiden sopivuutta Suomen olosuhteisiin sekä informoitiin joistain tuoreista tutkimuksista. Sekä lääkäri- että potilasvastaajat toivat lisäksi runsaasti omakohtaisia kokemuksia lääkkeistä. Useat kommentit koskivat Fimean arviointiraportin arvioita kustannuksista, budjettivaikutuksista ja kustannusvaikuttavuudesta. Osa kommenteista tässäkin koski tutkimuksia, jotka oli tehty laajalla indikaatiolla ja arveltiin tutkimusten rajatummalla indikaatiolla antavan parempia tuloksia kustannusvaikuttavuudesta. Lisäksi kommentoitiin mm. invalidisoitumisen, työkyvyttömyyden, sairaalahoitajaksojen, kuolemien sekä systeemisen kortikosteroidilääkityksen liitännäissairauksien pitkällä aikavälillä aiheuttamien kustannusten puuttumista. Myös eettistä näkökulmaa nostettiin esiin kommenteissa ja kommentoitiin potilaiden oikeutta hoitoon sekä biologisten lääkkeiden ja niitä käyttävien potilaiden yhdenvertaista kohtelua eri sairauksissa.

Reslitumabista ja mepolitsumabista oli laadittu erilliset suositusluonnokset perustelumuistioineen, joiden sisällöstä osa oli yhteistä molemmille muistioille. Tätä ratkaisua ei kommentoitu. Yksi kommentti koski kahden lääkkeen keskinäistä vertailua. Suositustekstiä pidettiin vaikeana ja asiantuntijoille suunnattuna. Seuranta koskevia ehdotuksia esitettiin ja viitattiin valmisteilla olevaan astmarekisteriin.

Suositusluonnoksia muokattiin saatujen kommenttien perusteella ja huomioiden Fimean benralistumabista valmistunut arviointi. Syyskuussa 2018 pyydettiin kommentit vain astmaa hoitavilta klinikoilta sekä lääkevalmistajilta. Astmaa hoitavien klinikoiden kannanoton mukaan suositusluonnoksissa oli suomalaisen terveydenhuoltojärjestelmään sopivalla tavalla rajattu uusien kalliiden anti-IL-5-hoitojen käyttöä virallista indikaatiota suppeampaan potilasjoukkoon, joka myös näistä hoidoista eniten hyötyy. Tällä tavalla lääkkeiden käyttö mahdollistetaan hoitavan lääkärin harkinnan perusteella niille potilaille, jotka muiden hoitojen haittojen tai tehon riittämättömyyden vuoksi anti-IL-5-hoitoa eniten tarvitsevat. Lääkevalmistajien kommenteissa katsottiin, että suositusluonnos aliarvioi lääkkeiden vaikuttavuutta ja kritisoitiin sitä, että kolme tarkasteltua astmalääkettä oli arvioitu hoidolliselta arvoltaan samanarvoisiksi.

Liite 2. Lähteet

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention – updated 2018. <http://ginasthma.org/> [siteerattu 15.3.2018].

Heiskanen J, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Benralitsumabi vaikea eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi 9/2018 [siteerattu 15.5.2018]

Härkönen U, Kiviniemi V, Multanen S, Oravilahti T, Rannanheimo P. Reslitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2016. [siteerattu 15.5.2018]

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Mepolitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2017. 43 s. [siteerattu 15.5.2018]

Julkinen EPAR-yhteenveto (8.3.2018), Fasentra/benralitsumabi. EMA/753505/2017. EMEA/H/C/004433. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/004433/WC500245334.pdf [siteerattu 16.5.2018]

Mukherjee M, Aleman Paramo F, Kjarsgaard M, Salter B, Nair G, LaVigne N, Radford K, Sehmi R, Nair P. Weight-adjusted intravenous reslizumab in severe asthma with inadequate response to fixed-dose subcutaneous mepolizumab. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:38-46

Nair P, Wenzel S, Rabe KF. ym. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-458.

Papi A, Beghe B, Fabbri L. We have to learn to do without knowing enough: anti-eosinophilic treatments for severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197: 1-2

Valmisteyhteenveto, mepolitsumabi (Nucala®). First published 3.12.2015, last updated 12.5.2017. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf [siteerattu 19.1.2018].



Valmisteyhteenveto, reslitsumabi (Cinquaero®). First published 2.9.2016, last updated 22.5.2017.

http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf[siteerattu 19.1.2018].