

Hyväksytty Palkon kokouksessa 1.9.2021

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

# **Brolusitsumabi kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa**

Brolusitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neovaskulaarisen kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa edellyttäen, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat riittävästä hinnanalennuksesta.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan eri VEGF-estäjien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikuttavuudessa, mutta turvallisuusnäkökohdat huomioiden tulee brolusitsumabin käyttö rajata tilanteisiin, joissa muut hoitovaihtoehdot eivät sovellu.

## Sisälllys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja .....	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	2
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi .....	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset .....	6
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....	7
8	Johtopäätökset.....	8
9	Yhteenveto suosituksesta .....	9
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta .....	10
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	10
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet .....	11
13	Suosituksen valmistelun vaiheet .....	11
14	Viitteet .....	12

## Lyhenteet

AMD	Silmänpohjan ikärappeuma (Age-Related Macular Degeneration)
BCVA	Paras korjattu näöntarkkuus (Best Corrected Visual Acuity)
CSFT	Verkkokalvon paksuus (Central SubField Thickness)
SAE	Vakava haittatapahtuma (Serious Adverse Event)
VEGF	Verisuonen endoteelikasvutekijä (Vascular Endothelial Growth Factor)

## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

## 1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Suositus käsittelee brolusitsumabin käyttöä uudissuonituksen aiheuttaman (neovaskulaarisen) kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa aikuisilla.

Palkon suositus perustuu EUnetHTA-verkoston yhteisarviointiraporttiin (EunetHTA 2020) ja Fimean julkaisemaan yhteenvedoon ja kustannusten arviointiin (Härkönen ym. 2020). Lisäksi suosituksen valmistelussa on käytetty uusimpia turvallisuuteen liittyviä materiaaleja.

## 2 Terveysongelma

Silmänpohjan ikärappeuma (Age-Related Macular Degeneration, AMD) on yleisin näkövammaisuuden aiheuttaja kehittyneissä maissa. AMD-potilaista noin 10–20 % sairastaa kosteaa tautimuotoa (wet AMD, wAMD), jossa silmän suonikalvosta eli silmämunan seinämän keskikerroksesta syntyy patologisia uudisverisuonia silmän sisimmän kerroksen eli verkkokalvon alle. Uudisverisuonista verkkokalvon sisälle tai sen alle tiheä neste ja veri aiheuttavat verkkokalvon turvotusta, jonka johdosta verkkokalvo paksuntuu. Tällaiset muutokset johtavat näöntarkkuuden heikkenemiseen. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenvedo, Käypä hoito -suositus 2016)

Kosteaa AMD:tä sairastavien potilaiden lukumäärästä ei ole tarkkaa tietoa. Vuoden 2018 lopussa Näkövammarekisteriin oli kirjattuna 7 419 henkilöä AMD-diagnoosilla. Yli 64-vuotiaiden rekisteröidyistä uusista näkövammoista 71 % (n = 1 010 / 1 431) johtui ikärappeumasta (Ojamo 2019). Näkövammarekisterin luvuissa ovat mukana myös kuivan ikärappeuman vuoksi näkövammautuneet ja lisäksi kosteaa AMD:tä sairastaa suuri joukko potilaita, joiden näkökyky on heikentynyt, mutta näkövammaisuuden kriteerit eivät täyty.

### 3 Arvioitava menetelmä

Brolusitsumabi on verisuonen endoteelikasvutekijä A -reitin (VEGF-A) estäjä, joka on saanut Euroopassa myyntiluvan helmikuussa 2020. Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille.

Brolusitsumabi annostellaan injektiona silmän sisälle lasiaistilaan. Se vähentää epänormaalia uudissuonien muodostusta ja verisuonten läpäisevyyttä. Suositeltu annos on 6 mg brolusitsumabia neljän viikon välein ensimmäisten kolmen annoksen ajan. Tämän jälkeen lääkäri voi muuttaa hoitovälejä yksilöllisesti näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella arvioimansa tautiaktiivisuuden pohjalta. Tautiaktiivisuuden arviointia suositellaan 16 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaille, joilla tauti ei ole aktiivinen, suositellaan hoitoa 12 viikon välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 8 viikon välein.

Brolusitsumabi on hyväksytty käyttöön vuonna 2020 Kanadassa ja vuonna 2021 mm. Ruotsissa ja Isossa-Britanniassa. Tanska ja Norja antoivat vuonna 2020 poissulkevat suositukset.

### 4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Kostean AMD:n hoidon kulmakivi on silmän lasiaiseen injektiona annettava VEGF-estäjä. Markkinoilla on pitkään ollut tähän tarkoitukseen kaksi myyntiluvallista lääkevalmistetta, aflibersepti ja ranibitsumabi, joille on lähivuosina tulossa käyttöön biosimilaarit alkuperäisvalmisteiden patenttien umpeutuessa. Bevasitsumabilla ei ole virallista käyttöaihetta silmänsairauksien hoidossa, mutta sitä käytetään monissa maissa sen edullisemman hinnan vuoksi. Bevasitsumabin on todettu olevan yhtä vaikuttava ja turvallinen kuin ranibitsumabi ja aflibersepti (Käypä hoito -suositus 2016). Palko on antanut 10.12.2015 suosituksen, jonka mukaan kostean AMD:n silmänsisäinen hoito bevasitsumabilla kuuluu Suomessa julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan.

Suomessa VEGF-estäjistä käytetään yleisimmin bevasitsumabia kostean AMD:n hoidossa. Afliberseptiä käytetään lähinnä toissijaisena vaihtoehtona. Ranibitsumabia käytetään hyvin vähän. Vuonna 2018 on julkaistu Vältä viisasti -suositus, joka tarkentaa VEGF-estäjän valintaa kostean AMD:n hoidossa (Sipilä ym. 2018). Suosituksessa ranibitsumabia ja afliberseptiä suositellaan vältettävän kostean AMD:n ensisijaisena lääkehoitona korkeiden kustannusten vuoksi.

## 5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Fimean yhteenvedossa tutkimusnäyttö brolusitsumabin tehosta ja turvallisuudesta kostean AMD:n hoidossa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun faasin III tutkimukseen (HAWK ja HARRIER), joissa vertailuhoitona oli aflibersepti. Lisänäyttöä on faasin II OSPREY-tutkimuksesta, jossa vertailuhoitona oli myös aflibersepti. EUnetHTA-arvioinnissa on lisäksi raportoitu verkostometa-analyysi, jossa brolusitsumabia verrattiin epäsuorasti ranibitsumabiin. Brolusitsumabia ja bevasitsumabia ei ole verrattu keskenään suorasti eikä epäsuorasti.

Tutkimuksiin otettiin mukaan yli 50-vuotiaita AMD:ta potilaita, joiden silmiin ei ollut aiemmin annosteltu VEGF-estäjiä. Potilaat satunnaistettiin HAWK-tutkimuksessa kolmeen ryhmään brolusitsumabi 3mg n = 360, brolusitsumabi 6mg n = 361, aflibersepti 2mg n = 361 ja HARRIER-tutkimuksessa kahteen ryhmään: brolusitsumabi 6 mg n = 372 ja aflibersepti 2 mg n = 371. Brolusitsumabi ja aflibersepti annosteltiin injektiona silmän lasiaiseen. Kaikissa ryhmissä ensimmäiset kolme injektiota annettiin kuukauden välein. Tämän jälkeen aflibersepti-ryhmässä annostelu jatkui säännöllisinä injektioina 8 viikon välein. Brolusitsumabi-ryhmissä ylläpitohoito annosteltiin joko 8 tai 12 viikon välein, taudin aktiivisuudesta riippuen. Seuranta-aika oli 96 viikkoa. Sokkouttamisen säilyttämiseksi kummassakin tutkimuksessa käytettiin näennäis (sham)-toimenpiteitä, jossa toimenpide suoritettiin injektioruiskulla ilman neulaa.

Tutkimusten asetelmana oli non-inferiority, eli tavoitteena oli osoittaa, ettei brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen ole huonompi kuin afliberseptin. Ensisijaisena tulosmuuttujana HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa oli parhaan korjatun näöntarkkuuden BCVA:n muutos

alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Siinä ei havaittu eroa brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välillä, eikä myöskään alkutilanteen ja viikon 96 välillä. Tutkimuksissa ei havaittu eroa myöskään keskeisen verkkokalvon neurosensorisen osan paksuudessa (CSFTns) brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Keskeisen verkkokalvon kokonaispaksuuden (CSFTtot) muutoksessa sen sijaan havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä viikoilla 16, 48 ja 96. Erot olivat brolusitsumabille suotuisia, eli verkkokalvon ohenemista tapahtui enemmän brolusitsumabi- kuin aflibersepti-ryhmissä.

Hieman yli puolet potilaista (HAWK tutkimuksessa 56 %, HARRIER tutkimuksessa 51 %) pärjäsivät ylläpito- ja hoitovuosien aikana viikolle 48 saakka 12 viikon välein tapahtuvalla brolusitsumabi-annostelulla. Vastaavasti 44 % ja 49 % potilaista joutui jossain vaiheessa ensimmäisen hoitovuoden aikana siirtymään tiheämpään 8 viikon välein tapahtuvaan annosteluun. Päätös annosteluvälistä perustui taudin aktiivisuuden arviointiin.

Ryhmien väliset erot injektioiden annostelun suhteen olivat pieniä molemmissa tutkimuksissa: HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa injektiomäärien keskiarvot 96 viikon aikana olivat 10,2 ja 10,9 brolusitsumabi-ryhmissä ja 11,3 ja 12,1 aflibersepti-ryhmissä. Potilaiden taustatekijöistä ei tunnistettu ominaisuuksia, jotka olisivat ennustaneet potilaiden mahdollisuuksia ylläpitää pidempää 12 viikon annosteluväliä. Verkkokalvon paksuus (CSFT) oli alaryhmäanalyysien perusteella potentiaalisin erotteleva tekijä. Potilaat, joilla verkkokalvon paksuus oli alkutilanteessa ohuempi (< 400 µm), säilyivät todennäköisemmin 12 viikon annostelussa.

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa ei mitattu yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatua. Näkökykyyn liittyvää elämänlaatua mitattiin NEI VFQ-25 -mittarilla. Pientä elämänlaadun paranemista tapahtui sekä brolusitsumabi- että aflibersepti-ryhmissä, mutta tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA-arviointiryhmälle verkostometatyyppisen analyysin, jossa brolusitsumabia verrattiin afliberseptiin (2 mg) ja ranibitsumabiin (0,5 mg), mutta ei bevasitsumabiin. Verkostometatyyppiseen analyysiin liittyi useita epävarmuustekijöitä, tulosten

kliinistä merkitystä ei ole mahdollista arvioida. EUnetHTA-arviointiryhmän tekemän kirjallisuuskatsauksen mukaan bevasitsumabin ja afliberseptin tai ranibitsumabin välillä ei havaittu eroja näkökykyyn liittyvissä tulosmuuttujissa.

Bilgicin ym. (2021) 10 kuukauden seurantatutkimuksessa oli hoitotuloksia myös sellaisten 55 potilaan kohdalta, jotka olivat saaneet aikaisemmin aflibersepti- tai ranibitsumabihoitoa. Hoitotulokset brolusitsumabiin siirtymisen jälkeen arvioitiin hyviksi, mutta ne olivat huonompia kuin niiden potilaiden, jotka eivät olleet saaneet aikaisempia VEGF-hoitoja.

**Turvallisuus.** Vakavat silmään liittyvät haittatapahtumat ([serious adverse events, SAE](#)) olivat HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa harvinaisia. Vähintään yksi silmään liittyvä vakava haitta ilmeni tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä 3,3 %:lla ja 3,5 %:lla ja aflibersepti-ryhmissä 1,4 %:lla ja 1,6 %:lla potilaista. Tavallisimpia silmään liittyviä haittatapahtumia kaikissa hoitoryhmissä olivat sidekalvon verenvuoto ja näkökyvyn heikkeneminen. Brolusitsumabi-ryhmissä ilmeni afliberseptiin verrattuna enemmän silmänsisäistä tulehdusta ja retinavaltimon tukostapahtumia. Silmän sisäisiä tulehduksia ilmeni 1,7 %:lla ja 1,4 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä. Retinavaltimon tukostapahtumia ilmeni 0,3 %:lla ja 0,9 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä.

HAWK- ja HARRIER-tutkimusten turvallisuustuloksia analysoineen riippumattoman arviointikomitean mukaan brolusitsumabiin liittyvä silmän sisäisen tulehduksen ja näkökyvyn heikkenemisen (vähintään 15 kirjaimen menetys) raportoitiin 0,7 % (8/1088) potilaista. Suurin osa (74 %) tulehduksellisista tapahtumista ilmaantui puolen vuoden sisään brolusitsumabi-hoidon aloittamisesta ([https://www.brolucizumab.info/sites/brolucizumab\\_info/files/2020-07/ASRS\\_SRC\\_report.pdf](https://www.brolucizumab.info/sites/brolucizumab_info/files/2020-07/ASRS_SRC_report.pdf)).

Brolusitsumabin markkinoille tulon jälkeen brolusitsumabi-hoidosta on julkaistu muutamia pieniä tutkimuksia ja selvityksiä, joista on saatu lisätietoa haitoista, erityisesti silmänsisäistä tulehdusta tulehduksista sekä tukkeutumisista. Lisäksi Witkin ym. (2020)



ovat analysoivat amerikkalaisen silmälääkäriyhdistyksen ASRS:n (American Society of Retinal Specialists) raportoimat 26 brolusitsumabiin liitettyä haittatapausta. Analyysin mukaan 92 % tapauksista liittyi silmän sisäinen tulehdus ja silmien verisuonten tukkeutumista oli nähtävillä 83 % kuvatuista silmistä. Lähes puolessa silmistä visuaalinen näkökyky heikentyi. Enriquezin ym. (2021) tutkimuksessa (n=154) silmänsisäistä inflammaatiota raportoitiin 8.1%:lla, joista lähes puolessa tapauksista tilanne korjautui itsestään. Yhdessä silmässä (0.6%) todettiin retinaalinen vaskuliitti ja vaikea näön heikentyminen.

Toukokuussa 2021 myyntiluvan haltija ilmoitti, että se keskeyttää III faasin MERLIN tutkimuksen (NCT03710564) yhden vuoden jälkeen, jossa verrattiin brolusitsumabia (6 mg) ja afliberseptiä (2 mg) neljän viikon annostelulla. Brolusitsumabiryhmässä riski  $\geq 15$  kirjaimen näön heikentymiselle mistä tahansa syystä oli 4,8% ja afliberseptiryhmässä 1,7%. Lisäksi brolusitsumabiryhmässä havaittiin enemmän silmänsisäistä inflammaatioita kuin afliberseptiryhmässä (9,3 % vs. 4,5 %). Silmänsisäisen inflammaatio sisälsi mm. verkkokalvon vaskuliitit 0,8 vs. 0% ja verkkokalvon verisuonitukokset 2,0 vs. 0 %. Samalla keskeytettiin RAPTOR and RAVEN tutkimukset, joissa brolusitsumabin annostelu tapahtui myös neljän viikon välein. Näiden tutkimusten osalta on huomioitavaa, että käytetty annostelu ylitti 2-3 kertaista myyntiluvan mukaisen 8-12 viikon annostelun.

## **6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

Brolusitsumabia on olemassa kahdessa erilaisessa pakkausmuodossa: esitäytetty ruisku (0,165 ml) ja injektiopullo (0,23 ml). Molemmissa vahvuus on 120 mg/ml. Toistaiseksi vain esitäytetty ruisku on Suomessa kaupan, ja sen tukkumyyntihinta oli Fimean arviointiraportin ilmestyessä 853 euroa. Potilaskohtaisten keskimääräisten kustannusten tai vuosikustannusten arvioiminen on vaikeaa, koska VEGF-estäjiä käytetään useiden erilaisten annosteluprotokollien mukaan, jolloin vuosittainen injektioiden määrä vaihtelee suuresti. Fimean yhteenvedossa on arvioitu, että kahden samaa lääkeainetta saavan potilaan vuosittaisissa lääkekustannuksissa voi olla 2,5-kertainen ero, joka määräytyy taudin aktiivisuuden ja valitun annosteluprotokollan perusteella.

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa viikolle 48 mennessä potilaat saivat HAWK-tutkimuksessa keskimäärin 6,1 brolusitsumabi-injektiota ja HARRIER-tutkimuksessa 6,2. Viikkoon 96 mennessä injektiomäärät olivat vastaavasti 10,2 ja 10,9. Näiden tietojen perusteella laskettuna brolusitsumabin potilaskohtaiset lääkekustannukset tukkumyyntihinnoin ja 90 euron annostelukustannus (HUS Palveluhinnasto 2020) huomioiden olisivat ensimmäisen vuoden (48 viikkoa) ajalta 5800 euroa ja kahden ensimmäisen vuoden (96 viikkoa) ajalta 9950 euroa.

Edullisen hintansa vuoksi bevasitsumabi on Suomessa ensisijainen kostean AMD hoitovaihtoehto (Sipilä ym. 2018). Brolusitsumabin hinnanalennuksen tulisi olla merkittävä, jotta se pärjäisi hintavertailussa bevasitsumabille. Näin ollen on todennäköistä, että brolusitsumabi haastaisi lähinnä afliberseptin asemaa ns. toisen linjan hoitovaihtoehtona, koska brolusitsumabin ja afliberseptin julkiset tukkumyyntihinnat olivat Fimean arviointikoosteen valmistuessa samat. Brolusitsumabi valmisteen hintaa on myyntiluvan haltijan mukaan alennettu toukokuussa 2021. Käyttöaiheen mukaisesti käytettäessä ei ole odotettavissa, että brolusitsumabin käyttöönotto aiheuttaisi merkittävän budjettivaikutuksen aflibersepti-hoitoon verrattuna. Fimean arviointiraportti ei sisällä kustannusvaikuttavuusanalyysiä.

## **7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat**

Kostean silmäpohjan ikärappeuma aiheuttaa potilaille huomattavaa haittaa arkielämän tilanteissa ja nykyinen hoito silmän sisäisillä injektioilla vaatii säännöllisiä sairaalakäyntejä. Tämä todettiin myös EUnetHTAn toteuttamassa kyselyssä potilasjärjestöille AMD:n hoidosta. HAWK ja HARRIER tutkimuksissa ei voitu osoittaa, että brolusitsumabi parantaisi elämänlaatua harvemman annostelun kautta.

Tutkimusnäyttöön liittyvä rajoitus on se, ettei brolusitsumabia ole verrattu bevasitsumabiin, joka on off-label asemasta huolimatta käytetyin lääke kostean silmäpohjan ikärappeuman hoidossa.

## 8 Johtopäätökset

HAWK- ja HARRIER-tutkimusten asetelmana oli 'non-inferiority' eli tavoitteena oli osoittaa, ettei brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen ole huonompi kuin afliberseptin.

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella Palko toteaa, että brolusitsumabin ja afliberseptin hoidollisissa vaikutuksissa kostean AMD:n hoidossa ei ole merkittäviä eroja. HAWK ja HARRIER tutkimuksissa mukaan otetut potilaat eivät olleet saaneet aikaisemmin VEGF-hoitoja. Brolositsumabin vaikuttavuudesta toisen tai kolmannen linjan lääkkeenä eli silloin, kun muita VEGF- hoitoja on käytetty aikaisemmin, on toistaiseksi vähän tietoa (Bilgic ym. 2021). Brolositsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa.

Tutkimuksissa hoitoihin liittyvät vakavat silmien haittatapahtumat olivat harvinaisia, mutta brolositsumabia saaneilla potilailla ilmeni afliberseptillä hoidettuja enemmän silmänsisäistä tulehdusta ja retinavaltimon tukostapahtumia. Brolositsumabin kliinisessä käytössä on myös raportoitu tapauksia silmän sisäisistä tulehduksista ja niihin liittyvistä verkkokalvon valtimoiden veritulpista ja muista verisuonitulehduksista (Baumal ym. 2020, Witkin ym. 2020, Enriquez ym. 2021, Bilgic 2021). Vakavimmillaan nämä haitat voivat johtaa näkökyvyn nopeaan heikkenemiseen, ja vaikuttaa sitä kautta potilaiden toimintakykyyn sekä itsenäiseen pärjäämiseen. Kuvatuissa tapauksissa potilaat olivat saaneet aikaisemmin vaihtelevan määrän muita VEGF-hoitoja, mikä vaikeuttaa haittojen arviointia. Euroopan lääkeviraston turvallisuusarviointikomitea (PRAC) on arvioinut myyntiluvan haltijan toimittaman määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (Periodic Safety Update Report, PSUR) toukokuussa 2021. Sen arvion mukaan päivitettyjen turvallisuustietojen perusteella ei ole ilmennyt uutta hälyttävää tietoa brolositsumabin haittavaikutuksista ja sen hyötyhaitta suhde pysyy muuttumattomana. Haittatapahtumien juurisyiden ja riskitekijöiden tutkimusta tulee jatkaa.

Brolositsumabista ja käytetyimmistä VEGF-estäjistä, bevasitsumabista, ei ole tehty suoria tai epäsuoria vertailuja. Brolositsumabin ja ranibitsumabin vaikutuksia on vertailtu vain verkostometanalyysin perusteella, johon liittyy useita epävarmuustekijöitä. Näiden

lääkeaineiden välillä ei havaittu eroja näkökyvyssä (BCVA-muutos), eikä useimmissa muissa tulostuottajissa.

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että eri VEGF-estäjien (aflibersepti, bevasitsumabi, brolusitsumabi, ranibitsumabi) välillä ei ole vaikuttavuudessa kliinisesti merkittäviä eroja kostean AMD:n hoidossa. Koska brolusitsumabin käyttöön liittyy muihin VEGF-estäjiin verrattuna suurempi riski silmänsisäiseen tulehdukseen ja retinavaltimon tukokseen, ei sitä voi Palkon näkemyksen mukaan suositella ensisijaiseksi hoitovaihtoehdoksi, vaan käytettäväksi tilanteissa, joissa muut VEGF-estäjät eivät sovellu.

Selvyyden vuoksi Palko toteaa, että sen 10.12.2015 antama suositus bevasitsumabin kuulumista palveluvalikoimaan on edelleen voimassa.

## **9 Yhteenveto suosituksesta**

Brolusitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan neovaskulaarisen kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa, edellyttäen että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat hinnanalennuksesta, jossa huomioidaan lääkkeen vaikuttavuus ja turvallisuus.

Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan eri VEGF-estäjien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikuttavuudessa, mutta turvallisuusnäkökohdat huomioiden tulee brolusitsumabin käyttö rajata tilanteisiin, joissa muut hoitovaihtoehdot eivät sovellu.

## 10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Lisätietoa tarvitaan brolusitsumabi-hoidon turvallisuudesta, haittavaikutusten syntymekanismeista ja riskitekijöistä. Euroopan lääkeviraston myyntilupa-arvion mukaisesti valmisteeseen liittyy lisäseuranta. Tietohaitoista kertyy EU- tietokantaan <http://www.adrreports.eu/fi/search.html>.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja, KaikuHealth

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Läketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Puheenjohtaja, lääkintöneuvos Sirkku Pikkujäämsä, sosiaali- ja terveysministeriö; Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, apulaisprofessori, Lapin yliopisto; Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto; Jarmo J. Koski, johtajaylilääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE; Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim; Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri; Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri; Jaska Siikavirta, johtaja, sosiaali- ja terveysministeriö; Kirsi Vainiemi, ylilääkäri, Kansaneläkelaitos; Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto; Sari Raassina, hallintoylilääkäri, Suomen Kuntaliitto; Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus; Miia Turpeinen, arviointiyylilääkäri Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri; Niina Koivuviita, arviointiyylilääkäri, Turun yliopistollinen keskussairaala.,

## 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Toukokuu 2020 EUnetHTA-raportin yhteenvedon ja kustannusten arvioinnin julkaisu

11.6.2020 lääkejaoston alustava käsittely

17.8.2020 suositusluonnoksen käsittely lääkejaostossa

21.9.2020 suosituksen viimeistely lääkejaostossa

25.9.2020 suosituluonnoksen hyväksyminen Palveluvalikoimaneuvostossa vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

28.9.-18.10.2020 suositus kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa

11.6.2021 suosituluonnoksen käsittely lääkejaostossa Euroopan lääkeviraston turvallisuus riskienarviointikomitean (PSUR) raportin jälkeen

17.6.2021 Palko palautti suosituluonnoksen lääkejaoston valmisteluun.

16.8.2021 lääkejaosto muokkasi suositusta

1.9.2021 Palko hyväksyi suosituksen.

## 14 Viitteet

Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L ym. [Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab](#). *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30371-7.

Bilgic A, Kodjikian L ym. [Real-World Experience with Brolucizumab in Wet Age-Related Macular Degeneration: The REBA Study](#). *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2758.

Brolusitsumabi. [Valmisteyhteenveto](#) (Beovu®). Julkaistu ensin 18/02/2020.

Enriquez A, Baumal C ym. [Early Experience With Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration](#). *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(4):441-448.

EUNETHTA 2020. EUnetHTA PTJA09. Authoring Team. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with

neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. 124 pages. <https://eunetha.eu/ptja09/>

Härkönen U, Kiviniemi V. [Brolusitsumabi](#). EUnetHTA-raportin yhteenveto ja kustannusten arviointi (julkaistu 5/2020). Arvioitu käyttöaihe: Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille. FIMEA/2019/000969.

Käypä hoito -suositus: [Kostea silmänpohjan ikärappeuma \(AMD\)](#). Julkaistu 11.5.2016.

Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2018. Kirjapaino: Digipaino Kirjaksi.Net Jyväskylä 2019. ISSN 1236-5114.

Sipilä R, Tuulonen A, Kaarniranta K. [VEGF:n estäjähoidon valinta AMD:ssä](#). Vältä viisaasti, 23.1.2018.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositus (2015). [Silmänpohjan kostean ikärappeuman hoito silmänsisäisellä bevasitsumabilla kuuluu Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan.](#)

Witkin AJ, Hahn P, Murray TG ym. [Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolucizumab](#). J Vitreoretin Dis. 2020 July; 4(4): 269–279.