

# Brolusitsumabi

EUnetHTA-raportin yhteenveto ja  
kustannusten arviointi (julkaistu 5/2020)

**Arvioitu käyttöaihe:** Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille.

## Arviointiryhmä

### **Ulla Härkönen**

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri  
Tutkijalääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### **Vesa Kiviniemi**

FL, arviointipäällikkö  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliininen asiantuntija

### **Hanna-Mari Jauhonen**

LT, silmätautien erikoislääkäri  
Tutkijalääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

*Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# Sisällysluettelo

<b>1.</b>	<b>Johdanto</b> .....	<b>4</b>
<b>2.</b>	<b>Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot</b> .....	<b>5</b>
2.1.	Brolusitsumabi .....	5
2.2.	Kostean AMD:n hoitovaihtoehdot Suomessa .....	5
2.3.	Annosteluprotokollat .....	6
<b>3.</b>	<b>Yhteenveto EUnetHTA-arvioinnista</b> .....	<b>8</b>
3.1.	Suora tutkimusnäyttö: HAWK- ja HARRIER-tutkimukset .....	8
3.1.1.	Tutkimusten kuvaus .....	8
3.1.2.	Potilaiden ominaispiirteet .....	9
3.1.3.	Tutkimustulokset: kliininen vaikuttavuus .....	9
3.1.4.	Tutkimustulokset: turvallisuus .....	10
3.2.	Epäsuora vertailu .....	10
3.3.	Kirjallisuuskatsaus: bevasitsumabi vertailuhoitona .....	11
3.4.	Potilasnäkökulma .....	11
<b>4.</b>	<b>Kustannukset</b> .....	<b>12</b>
4.1.	Yhden lääkeannoksen hinta .....	12
4.2.	Potilaskohtaiset kustannukset .....	12
4.3.	Arvio budjettivaikutuksesta .....	13
<b>5.</b>	<b>Pohdinta ja johtopäätökset</b> .....	<b>14</b>
	<b>Lähteet</b> .....	<b>15</b>
	<b>Liitteet</b> .....	<b>17</b>

# 1. Johdanto

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 tihkuva veri ja neste voi aiheuttaa silmän näkevän osan eli verkkokalvon paksuuntumista tai turvotusta tai verenvuotoa verkkokalvon sisälle tai sen alle. Tällaiset muutokset johtavat näöntarkkuuden heikkenemiseen. Kosteaa AMD:n riskitekijöitä ovat ikä, tupakointi, perinnöllinen alttius ja sydän- ja verisuonisairaudet. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenveto, Käypä hoito -suositus 2016)

Kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden lukumäärästä ei ole tarkkaa tietoa. Vuoden 2018 lopussa Näkövammarekisteriin oli kirjattuna 7 419 henkilöä AMD-diagnoosilla<sup>1</sup>. Se on 41 % kaikista näkövammaisuuden aiheuttaneista diagnooseista. Yli 64-vuotiaalla rekisteröidyistä uusista näkövammoista jopa 71 % (n = 1 010 / 1 431) johtui ikärappeumasta vuonna 2018. On kuitenkin syytä huomioida, että näissä Näkövammarekisterin luvuissa ovat mukana myös kuivan ikärappeuman vuoksi näkövammautuneet. Lisäksi kosteaa AMD:ta sairastaa suuri joukko potilaita, joiden näkökyky on heikentynyt, mutta näkövammaisuuden kriteerit eivät täyty. (Ojamo 2018)

Kosteaa AMD:n hoidon kulmakivi on silmän lasiaseen injektiona annettava VEGF-estäjä<sup>2</sup>. Markkinoilla on pitkään ollut tähän tarkoitukseen kaksi myyntiluvallista lääkevalmistetta, aflibersepti ja ranibitsumabi. Näille on lähivuosina tulossa käyttöön biosimilaarit alkuperäisvalmisteiden patenttien umpeutuessa. Lisäksi bevasitsumabia käytetään monissa maissa sen edullisemman hinnan vuoksi, vaikka sillä ei ole virallista käyttöaihetta silmänsairauksien hoidossa. Alkuvuodesta 2020 Euroopassa tuli markkinoille kolmas myyntiluvallinen kosteaa AMD:n hoitoon tarkoitettu VEGF-estäjä, brolusitsumabi.

Tässä arvioinnissa käsitellään brolusitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia silmänpohjan kosteaa ikärappeuman (wAMD) hoidossa. Arviointiaiheen tarkempi rajausta on esitetty **taulukossa 1**. Arviointi perustuu suurelta osin maaliskuussa 2020 julkaistuun EUnetHTA-yhteisarviointiin (EUnetHTA 2020). Tässä esitetään lyhennelmä EUnetHTA-arvioinnin kliinistä vaikuttavuutta ja turvallisuutta koskevista tuloksista sekä Fimean arvio brolusitsumabi-hoidon kustannuksista Suomessa. Kustannusvaikuttavuuteen liittyvää arviointia ei käsitellä tässä Suomen kansallisessa raportissa. Raportin lopussa on esitetty arvioinnin perusteella tehdyt johtopäätökset Suomen osalta.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajausta.

<b>Potilasryhmä</b>	Aikuiset potilaat, joilla on uudisverisuonituksen aiheuttama kostea silmänpohjan ikärappeuma (wAMD)
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	- Brolusitsumabi (6 mg/0,05 ml)
<b>Vertailuhoidot</b>	- Aflibersepti (2 mg/0,05 ml) - Bevasitsumabi (1,25 mg/0,05 ml) - Ranibitsumabi (0,5 mg/0,05 ml)
<b>Lopputulokset</b>	- Paras korjattu näöntarkkuus (Best corrected visual acuity, BCVA) - Brolusitsumabin annostelufrekvenssi ylläpito-hoidon aikana (esim. niiden potilaiden osuus, joilla annosteluväli oli 12 viikkoa viikkoon 48 saakka) - Taudin aktiivisuuteen liittyvät anatomiset parametrit (erityisesti keskeisen verkkokalvon paksuus, Central subfield thickness) - Näönvaraisiin toimintoihin liittyvä elämänlaatu - Terveysteen liittyvä elämänlaatu - Haittavaikutukset - Kustannukset

<sup>1</sup> Luku kattaa ICD-9-diagnoosikoodit 362.50-52 eli tarkemmin määrittelemätön makulan ikärappeuma, non-eksudatiivinen eli kuiva makulan ikärappeuma ja eksudatiivinen eli kostea ikärappeuma (<http://icd9.chrisendres.com/>)

<sup>2</sup> VEGF = Vascular Endothelial Growth Factor, verisuonten endoteelin kasvutekijä

## 2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

### 2.1. Brolusitsumabi

Brolusitsumabi on verisuonen endoteelikasvutekijä A -reitin (VEGF-A) estäjä. Se vähentää patologista uudissuonien muodostusta ja verisuonten läpäisevyyttä. Brolusitsumabi on saanut Euroopassa myyntiluvan helmikuussa 2020, ja se on tarkoitettu neovaskulaarisen (kosteaan) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenveto)

Brolusitsumabi annostellaan injektiona silmän sisälle lasiaistilaan. Suositeltu annos on 6 mg brolusitsumabia neljän viikon välein (kerran kuukaudessa) 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 (neljän kuukauden) kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaille, joilla ei ole tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 12 viikon (kolmen kuukauden) välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 8 viikon (kahden kuukauden) välein. Lääkäri voi myös myöhemmin muuttaa hoitovälejä yksilöllisesti tautiaktiivisuuden pohjalta. Jos näkökykyä koskevat tulokset ja anatomiset tulokset viittaavat siihen, että potilas ei hyödy hoidon jatkamisesta, brolusitsumabi-hoito tulee lopettaa. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenveto)

### 2.2. Kosteaa AMD:n hoitovaihtoehdot Suomessa

Suomalainen Käypä hoito -suositus kosteaa AMD:n hoidosta on valmistunut vuonna 2016. Siinä todetaan, että kaikille kosteaa AMD:tä sairastaville tulee harkita hoidoksi lasiaiseen pistettävää VEGF-estäjää. Lisäksi todetaan, että eri lääkeaineiden välillä on merkittäviä hintaeroja, mutta ei kliinisesti merkittäviä eroja tehossa ja turvallisuudessa. Myös bevasitsumabi kuuluu Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan yhtenä kosteaa AMD:n hoitovaihtoehtona. Sen todetaan olevan näkökykyä parantava hoito, ja yhtä vaikuttava ja turvallinen kuin AMD:n hoitoon silmän sisäisesti käytettävät ranibitsumabi ja aflibersepti, joiden myyntiluvan mukainen virallinen käyttöaihe kosteaa ikärappeuma on. (Käypä hoito -suositus 2016)

Vuonna 2018 on julkaistu Vältä viisasti -suositus, joka tarkentaa VEGF-estäjän valintaa kosteaa AMD:n hoidossa (Sipilä ym. 2018). Korkeiden kustannusten vuoksi ranibitsumabia ja afliberseptiä suositellaan vältettävän kosteaa AMD:n ensisijaisena lääkehoitona. Kustannuksista todetaan seuraavaa: ”Bevasitsumabi-lääkeaine maksaa noin 30–35 €. Ranibitsumabilla ja afliberseptillä hinta on noin 700 €. Afliberseptihoidon kustannuksia voidaan merkittävästi laskea, kun lääke jaetaan useaan annokseen (noin 300 €/annos). Jos ensisijainen VEGF-estäjähoito ei ole tuottanut toivottua tulosta, voidaan kokeilla toista VEGF-estäjää.”

Bevasitsumabia käytetään Suomessa ensisijaisena kosteaa AMD:n hoitovaihtona. Afliberseptiä käytetään lähinnä toissijaisena vaihtoehtona. Ranibitsumabin käyttö on Suomessa hyvin vähäistä. Sen tukkumyynti vuonna 2019 oli 345 pakkausta, arvoltaan noin 327 000 euroa (InformX-tietokanta / IQVIA 2020).

#### VEGF-estäjien tukkumyynti- ja kulutustietoja

**Kuvio 1** havainnollistaa afliberseptin (Eylea®) tukkumyyntiä vuosilta 2017–2019. Myynti on kasvanut tasaisesti, ja sen tukkumyyntiarvo vuonna 2019 oli 24,2 miljoonaa euroa (28 305 pakkausta). Käyttö ei kuitenkaan kohdennu ainoastaan wAMD-potilaille, sillä afliberseptillä on useita muitakin silmänsairauksiin liittyviä käyttöaiheita.

Afliberseptin käytössä on huomattavia alueellisia eroja (**kuvio 2**). HYKS:n ja TYKS:n alueilla sitä käytetään väestömäärään suhteutettuna selvästi enemmän kuin muilla erityisvastuualueilla. Toisaalta tukkumyyntitilaston perusteella ei ole mahdollista päätellä annettujen aflibersepti-injektoiden määrää, koska joissakin sairaaloissa pakkaus jaetaan useampaan annokseen.

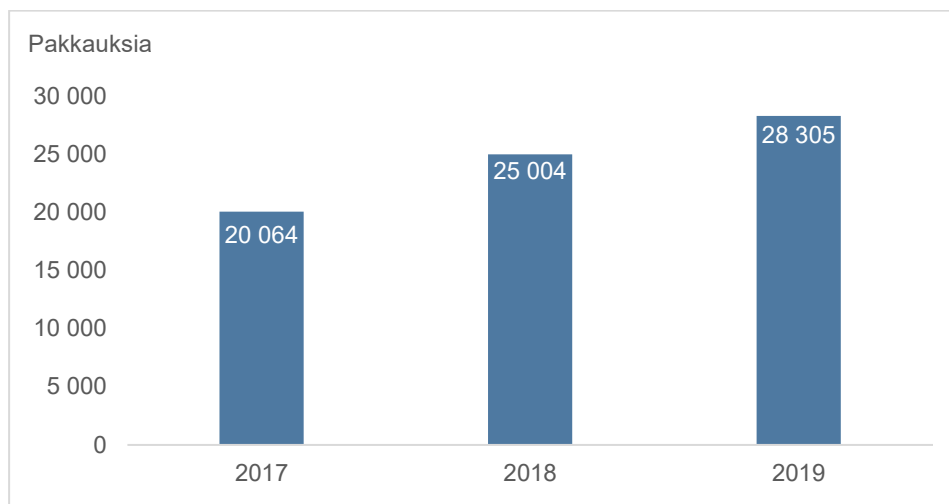
Bevasitsumabin tukkumyyntiä ei ole mielekästä tarkastella tässä yhteydessä, koska bevasitsumabilla on lukuisia muita käyttöaiheita syöpäsairauksien hoitoon. Tukkumyyntin perusteella ei tiedetä, mihin käyttöaiheeseen myydyt pakkaukset on käytetty. Bevasitsumabin ja afliberseptin käytöstä silmänsairauksien hoidossa vuosilta 2015–2017 on julkaistu seuraavia tietoja (Karesvuo ym. 2020):

- Suomen yliopistollisissa sairaaloissa (n = 5) ja keskussairaloissa Ahvenanmaa pois lukien (n = 14) annettiin vuonna 2017 yhteensä 93 589 injektiota VEGF-estäjiä. Näistä 22 % (n = 20 833) oli aflibersepti-

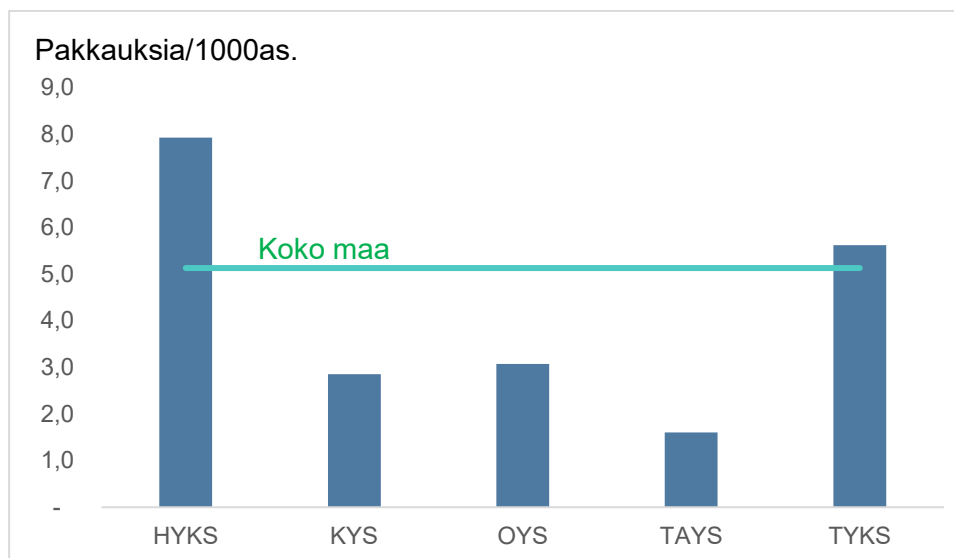
injektioita. Lähes kaikki loput (78 %) olivat bevasitsumabi-injektioita, sillä ranibitsumabi-injektoiden määrä oli vain 216 injektioita (0,2 %).

- Vuosina 2015–2017 injektoiden määrä kasvoi keskimäärin 24,5 % vuodessa.
- Myös afliberseptin osuus injektioista on kasvanut: vuonna 2015 osuus oli 13,7%, vuonna 2016 se oli 18,9 % ja viimeisenä seurantavuonna 22,3 %.

Edellä kuvatut toteutuneet aflibersepti-injektoiden määrät sopivat hyvin yhteen vuoden 2017 tukkumyynnitietojen kanssa (**kuvio 1**). On kuitenkin syytä huomioida, ettei injektoiden määrän perusteella voi päätellä AMD-potilaiden määrää, sillä luvuissa ovat mukana myös muihin silmäsairauksiin annetut VEGF-estäjien injektiot.



**Kuvio 1.** Afliberseptin (Eylea®) tukkumyynni pakkauksina Suomessa v. 2017-2019. (Lähde: InformX-tietokanta / IQVIA 2020)



**Kuvio 2.** Afliberseptin (Eylea®) tukkumyynni erityisvastuualueittain vuonna 2019, asukaslukuun suhteutettuna. (Erityisvastuualueiden väestötiedot 31.12.2018, Kuntaliitto. Tukumyynnitiedot InformX-tietokanta / IQVIA 2020)

### 2.3. Annosteluprotokollat

Silmän sisäisenä injektiona annosteltava VEGF-estäjähoito voidaan toteuttaa usean eri protokollan mukaan. Tavanomaisimpia käytäntöjä ovat säännöllinen annostelu (fixed) sekä PRN- ja TREX-protokollat:

- Fixed: etukäteen suunnitellusti ja säännöllisin väliajoin annosteltava lääkehoito

- PRN (pro re nata): taudin aktiivisuuden ja arvioidun hoidon hyödyn mukaisesti tarvittaessa annosteltava lääkehoito
- TREX (treat-and-extend): taudin aktiivisuuden ja arvioidun hoidon hyödyn mukaisesti vähitellen pidentyvin väliajoin annosteltava lääkehoito. (Käypä hoito -suositus 2016)

Usein käytetään myös edellisten yhdistelmiä. Esimerkiksi siten, että alkuun annostelu tapahtuu säännöllisesti neljän viikon välein, kunnes taudin aktiivisuus on hallinnassa, ja tämän jälkeen annostelufrekvenssi tai -protokolla muuttuu.

Injektoiden annosteluväli voi olla noin 4–16 viikkoa, jolloin potilaskohtainen vuosittainen injektoiden määrä vaihtelee suuresti.

# 3. Yhteenveto EUnetHTA-arvioinnista

Tutkimusnäyttö brolusitsumabin tehosta ja turvallisuudesta kostean AMD:n hoidossa perustuu pääasiassa kahteen faasin III satunnaistettuun tutkimukseen. Näissä HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa vertailuhoitona oli aflibersepti. Lisäksi supportiivista näyttöä on faasin II OSPREY-tutkimuksesta, ja siinäkin vertailuhoitona oli aflibersepti. Tässä yhteenvedossa keskitytään faasin III tutkimusten referointiin. Lisäksi EUnetHTA-arvioinnissa raportoitiin verkostometa-analyysi, jossa brolusitsumabia verrattiin epäsuorasti ranibitsumabiin. Brolusitsumabia ja bevasitsumabia ei ole verrattu keskenään suorasti eikä epäsuorasti.

## 3.1. Suora tutkimusnäyttö: HAWK- ja HARRIER-tutkimukset

### 3.1.1. Tutkimusten kuvaus

HAWK ja HARRIER ovat satunnaistettuja ja kaksoissokkoutettuja monikeskustutkimuksia. Mukaan otettiin vähintään 50-vuotiaita potilaita, joilla oli silmänpohjan ikärappeumaan liittyvää aktiivista suonikalvolta peräisin olevaa verisuonten uudismuodostusta keskeisen näön alueella. Lisäksi verkkokalvon sisällä tai alla tuli olla nestettä keskeisen näön alueella. ETDRS-testillä mitattu paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) tuli olla vähintään 23 ja enintään 78 merkkiä (vastaa Snellen asteikolla näöntarkkuuksia n. 0.06-0.73).

Potilaat satunnaistettiin HAWK-tutkimuksessa kolmeen ryhmään ja HARRIER-tutkimuksessa kahteen ryhmään:

- brolusitsumabi 3 mg (vain HAWK-tutkimus)
- brolusitsumabi 6 mg (HAWK- ja HARRIER-tutkimukset)
- aflibersepti 2 mg (HAWK- ja HARRIER-tutkimukset)

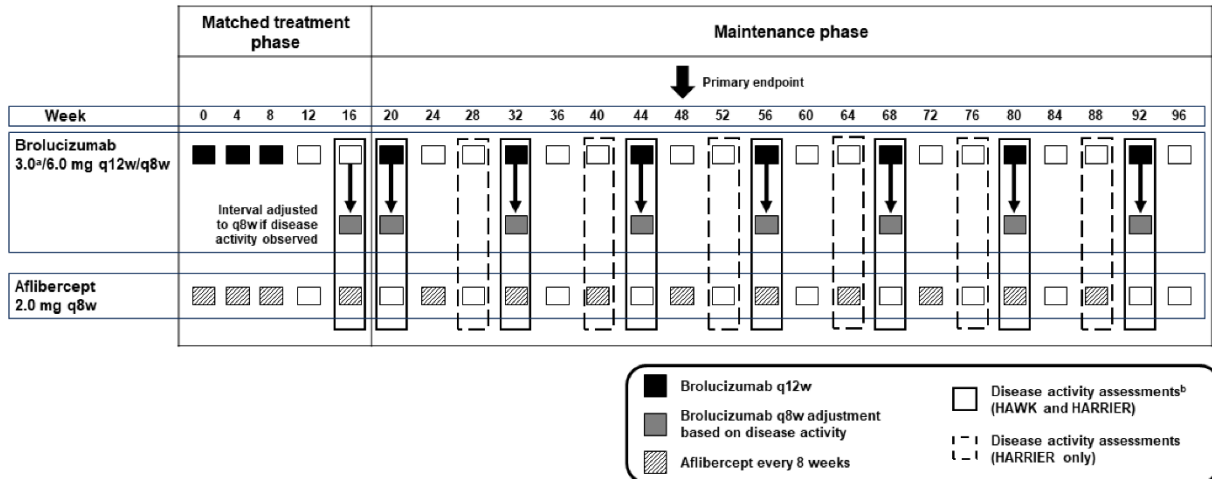
Brolusitsumabi ja aflibersepti annosteltiin injektiona silmän lasiaiseen. Kaikissa ryhmissä ensimmäiset kolme injektiota annettiin kuukauden välein (päivänä 0, viikolla 4 ja viikolla 8). Tämän jälkeen aflibersepti-ryhmässä annostelu jatkui säännöllisinä injektioina 8 viikon välein<sup>3</sup>. Brolusitsumabi-ryhmissä ylläpitohoito annosteltiin 8 tai 12 viikon välein, taudin aktiivisuudesta riippuen. Mikäli injektioita jouduttiin brolusitsumabi-ryhmässä antamaan 8 viikon välein taudin aktiivisuuden vuoksi, tätä annosteluintervallia jatkettiin tutkimuksen loppuun saakka. Potilas ei siis voinut enää palata 12 viikon välein tapahtuvaan annosteluun, vaikka tautitilanne olisi ollut parempi. Seuranta-aika oli 96 viikkoa, ja viimeiset injektiot annettiin viikolla 92. Tutkimuksen kulku on esitetty **kuviossa 3**. Lisäksi kummassakin tutkimuksessa käytettiin sham-toimenpiteitä sokkouttamisen säilyttämiseksi. Sham-toimenpide suoritettiin injektioruiskulla ilman neulaa.

Kummassakin tutkimuksessa ensisijainen tulosmuuttaja oli BCVA:n muutos alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Kyseessä oli non-inferiority-tutkimusasetelma, eli tavoitteena oli osoittaa, että brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen on vähintään saman arvoinen kuin afliberseptin. Non-inferioriteettimarginaali oli 4 merkkiä eli non-inferioriteetti katsottiin osoitetuksi, mikäli ETDRS-testillä mitattu brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välisen eron 95 %:n luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin -4 merkkiä.

---

<sup>3</sup> Kun HAWK- ja HARRIER-tutkimuksia suunniteltiin, afliberseptin suositeltu annostelu oli ylläpito-hoidossa säännöllisesti 8 viikon välein. Tämän jälkeen afliberseptin annosteluohje on muuttunut, sallien myös yksilöllisemmän annostelun. (EUnetHTA 2020; Aflibersepti-valmisteyhteenveto)





**Kuvio 3.** HAWK- ja HARRIER-tutkimusten kulku. HAWK-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 ja HARRIER-tutkimuksessa 1:1. <sup>a</sup>Vain HAWK. <sup>b</sup>Taudin aktiivisuus arvioitiin ennalta määritellyillä käynneillä, sokkoutetun tutkijan toimesta. Tutkimusprotokollassa annettiin ohjeet taudin aktiivisuuden määrittämiselle, mutta tutkija teki lopullisen päätöksen. **q8w:** 8 viikon välein; **q12w:** 12 viikon välein. (Lähde: Dugel ym. 2020, supplementary material, Appendix 3)

### 3.1.2. Potilaiden ominaispiirteet

Yhteenvedo tutkimusväestön ominaispiirteistä on esitetty **liitteessä 1**. Potilaiden iän keskiarvo oli 76,5 vuotta (vaihteluväli 50–97) HAWK-tutkimuksessa ja 75,1 vuotta (vaihteluväli 50–95) HARRIER-tutkimuksessa. Vastaavasti 61% ja 56% potilaista oli vähintään 75-vuotiaita tutkimuksen alkaessa. Hieman yli puolet oli naisia (57 % kummassakin tutkimuksessa). Suurimmalla osalla oli yhden silmän tauti, mutta noin neljäsosalla (25%–31%) potilaista kostea AMD oli molemmissa silmissä. HAWK- ja HARRIER-tutkimusprotokollien mukaan potilaille oli sallittua antaa toiseen silmään (ei-tutkimussilmä) jotain muuta VEGF-estäjää kuin brolusitsumabia. EUnetHTA-arviointitiimi pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan tarkemmat tiedot niistä potilaista, jotka saivat muuta hoitoa toiseen silmään. Myyntiluvan haltija ei toimittanut näitä tietoja EUnetHTA-yhteisarviointiin.

### 3.1.3. Tutkimustulokset: kliininen vaikuttavuus

Tässä yhteydessä sekä turvallisuustulosten osalta kohdassa 3.1.4 raportoidaan vain brolusitsumabi 6 mg-ryhmien tulokset HAWK- ja HARRIER-tutkimuksista. Lisäksi raportoidaan aflibersepti-vertailuryhmien tulokset 2 mg:n annostelulla. HAWK-tutkimuksen brolusitsumabi 3 mg -ryhmän tuloksia ei raportoida, koska myyntiluvan mukainen annos on 6 mg. Kun tekstissä puhutaan brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmistä, niillä tarkoitetaan brolusitsumabin osalta 6 mg:n annosta ja afliberseptin osalta 2 mg:n annosta.

Keskeisimmät tutkimustulokset esitetään tässä lyhyesti. Tarkempi tulosten kuvaus taulukoineen ja kuvioineen löytyy EUnetHTA-raportista.

- **BCVA-muutos alkutilanteen ja viikon 48 välillä:** ei eroa brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välillä (**liite 2**). Ryhmien välillä ei ollut eroja myöskään BCVA-muutoksessa alkutilanteen ja viikon 96 välillä.
  - o Ensijaisen tulosmuuttujan osalta tehdyissä alaryhmäanalyyseissä ei tunnistettu hoidon vaikuttavuutta muokkaavia tekijöitä.
- **Keskeisen verkkokalvon neurosensorisen osan paksuuden (CSFTns) muutos** alkutilanteen ja viikon 48 välillä: ei eroa brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välillä.
- **Keskeisen verkkokalvon kokonaispaksuuden (CSFTtot) muutos:** tilastollisesti merkitsevä ero brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välillä havaittiin viikoilla 16, 48 ja 96. Nämä erot olivat brolusitsumabille suotuisia, eli verkkokalvon ohenemista tapahtui enemmän brolusitsumabi- kuin aflibersepti-ryhmissä (ryhmien väliset keskimuutosten erot olivat 26 µm HAWK-tutkimuksessa ja 43 µm HARRIER-tutkimuksessa).
- **Annosteluväli 12 viikkoa:** Hieman yli puolet potilaista pärjäsivät ylläpito-hoidossa viikolle 48 saakka 12 viikon välein tapahtuvalla brolusitsumabi-annostelulla (HAWK 56 %, HARRIER 51 %). Vastaavasti 44 % ja 49 % potilaista joutui jossain vaiheessa ensimmäisen hoitovuoden aikana siirtymään tiheämpään 8 viikon välein tapahtuvaan annosteluun. Päätös annosteluvälistä perustui taudin aktiivisuuden arviointiin (ks. DAA-kriteerit, taulukko 4.6 EUnetHTA-raportissa).

- Potilaiden taustatekijöistä ei tunnistettu ominaisuuksia, jotka olisivat ennustaneet potilaiden mahdollisuuksia ylläpitää pidempää 12 viikon annosteluväliä. Verkkokalvon paksuus (CSFT) oli alaryhmäanalyysien perusteella potentiaalisin erottelva tekijä. Potilaat, joilla CSFT oli alkutilanteessa < 400 µm, säilyivät todennäköisemmin 12 viikon annostelussa. (ks. kuvio 4.17 EUnetHTA-raportissa)
- **Injektiomäärät:** HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa aflibersepti-vertailuhoitoa annosteltiin säännöllisesti 8 viikon välein, ja brolusitsumabi-ylläpito-hoidon annosväli oli taudin aktiivisuuden perusteella 8 tai 12 viikkoa. Koska annosteluprotokollat olivat erilaiset, tässä tutkimusasetelmassa ei ole mahdollista arvioida brolusitsumabin hoitotaakkaa eli injektiomäärää 96 viikon tutkimusjakson aikana afliberseptiin verrattuna.
  - HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa käytetyillä annosteluprotokollilla injektiomäärien keskiarvot olivat 96 viikon aikana 10,2 ja 10,9 brolusitsumabi-ryhmissä ja 11,3 ja 12,1 aflibersepti-ryhmissä. Ryhmien väliset erot olivat siis pieniä, HAWK-tutkimuksessa keskimäärin 1,1 injektiota ja HARRIER-tutkimuksessa 1,2 injektiota 96 viikon aikana.
- **Elämänlaatu:** Tutkimuksissa ei mitattu yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatua. Näkökykyyn liittyvää elämänlaatua mitattiin NEI VFQ-25 -mittarilla. Pientä elämänlaadun paranemista tapahtui sekä brolusitsumabi- että aflibersepti-ryhmissä. EUnetHTA-arviointiryhmän mukaan tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä, koska NEI VFQ-25-pisteiden muutos alkutilanteen ja viikon 96 välillä oli kaikissa ryhmissä alle 4 pistettä. Tilastollista vertailua ryhmien välillä ei ole tehty.

### 3.1.4. Tutkimustulokset: turvallisuus

- Vakavat silmään liittyvät haittavaikutukset (serious adverse events, SAEs) olivat harvinaisia. Vähintään yksi silmään liittyvä SAE ilmeni HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä 3,3 %:lla ja 3,5 %:lla ja aflibersepti-ryhmissä 1,4 %:lla ja 1,6 %:lla potilaista. (Ks. EUnetHTA-raportin taulukko 4.19)
- Tavallisimpia silmään liittyviä haittavaikutuksia kaikissa HAWK- ja HARRIER-tutkimusten hoitoryhmissä olivat sidekalvon verenvuoto ja näkökyvyn heikkeneminen. Ne ovat tavanomaisia haittoja myös muilla VEGF-estäjillä, joita annostellaan silmän sisäisenä injektiona. (Ks. EUnetHTA-raportin taulukko 4.18)
- Brolusitsumabi-ryhmissä ilmeni afliberseptiin verrattuna enemmän silmän sisäistä inflammaatiota ja retinavaltimon tukostapahtumia. Näihin on kiinnitetty huomiota myös EMA:n myyntilupa-arviossa, ja valmisteeseen liittyy lisäseuranta (Brolusitsumabi-valmisteyhteenveto).
  - Silmän sisäisellä inflammaatiolla tarkoitetaan tässä yhteydessä endoftalmiittiä, uveiittiä, lasiasitulehdusta (vitritis) tai etukammion inflammaatiota. Tällaisia tapahtumia ilmeni 1,7%:lla ja 1,4 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä. (ks. EUnetHTA-raportin taulukko 4.19)
  - Retinavaltimon tukostapahtumilla tarkoitetaan tässä yhteydessä retinavaltimon tromboosia, okklusiota tai emboliaa. Tällaisia tapahtumia ilmeni 0,3 %:lla ja 0,9 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä. (Ks. EUnetHTA-raportin taulukko 4.19)
- Muita kuin silmään liittyviä vakavia haittavaikutuksia ilmeni HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä 23,6 %:lla ja 18,6 %:lla ja aflibersepti-ryhmissä 30,6 %:lla ja 26,0 %:lla. (Ks. EUnetHTA-raportin taulukko 4.21)

## 3.2. Epäsuora vertailu

Suomalaisen hoitokäytännön ja myös EUnetHTA-jäsenorganisaatioille tehdyn PICO-kyselyn<sup>4</sup> mukaan brolusitsumabin tärkeimmät vertailuhoidot ovat aflibersepti, ranibitsumabi ja bevasitsumabi. Brolusitsumabia on tutkimuksissa verrattu vain afliberseptiin. EUnetHTA-arviointiryhmä pyysi myyntiluvan haltijaa tuottamaan verkostometa-analyysin, jossa olisivat mukana kaikki nämä hoitovaihtoehdot. Myyntiluvan haltija toimitti verkostometa-analyysin, jossa brolusitsumabia verrattiin afliberseptin (2 mg) ja ranibitsumabin (0,5 mg) erilaisiin annostelukeemoihin, mutta ei bevasitsumabiin. Havainnekuva verkostosta ensisijaisen tulostuottajan osalta on esitetty **liitteessä 3**.

<sup>4</sup> PICO = patients, intervention, comparators, outcomes

Verkostometa-analyysin ensisijainen tulomuuttuja oli BCVA-muutos. Siinä ei havaittu eroja brolusitsumabin ja afliberseptin tai brolusitsumabin ja ranibitsumabin välillä. Myöskään hoidon keskeyttämisessä ei havaittu eroja. Haittavaikutusten osalta ei tehty epäsuoria vertailuja. Seuraavissa toissijaisissa muuttujissa havaittiin joitakin eroja, ja ne kaikki olivat brolusitsumabille suotuisia:

- Näkökyvyn huononeminen vähintään 15 merkkiä, yhden vuoden tulokset: tilastollisesti merkitsevä ero ranibitsumabiin verrattuna, 1/7 arvioiduista annosteluskemoista.
- Näkökyvyn paraneminen vähintään 15 merkkiä, yhden vuoden tulokset: tilastollisesti merkitsevä ero ranibitsumabiin verrattuna, 2/7 arvioiduista annosteluskemoista.
- Keskeisen verkkokalvon paksuuden muutos, yhden vuoden tulokset: tilastollisesti merkitsevä ero ranibitsumabiin verrattuna, 4/4 arvioiduista annosteluskemoista; afliberseptiin verrattuna 2/2 arvioiduista annosteluskemoista.
- Keskeisen verkkokalvon paksuuden muutos, kahden vuoden tulokset: tilastollisesti merkitsevä ero ranibitsumabiin verrattuna, 3/4 arvioiduista annosteluskemoista; afliberseptiin verrattuna 2/3 arvioiduista annosteluskemoista.

EUnetHTA-arviointiryhmä toteaa, että verkostometa-analyysiin liittyy useita epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi tuloksiin täytyy suhtautua varauksellisesti. Analyysin tulokset raportoitiin ainoastaan "mean difference" -arvoina, ei absoluuttisina lukuina tai muutoksina. Siksi tulosten kliinistä merkittävyyttä ei, EUnetHTA-arviointiryhmän mukaan, ole mahdollista arvioida.

### 3.3. Kirjallisuuskatsaus: bevasitsumabi vertailuhoitona

EUnetHTA-arviointiryhmä toteuttamassa kirjallisuuskatsauksessa tunnistettiin kaksi satunnaistettuihin tutkimuksiin perustuvaa systemaattista kirjallisuuskatsausta, jotka käsittelevät bevasitsumabia koston AMD:n hoidossa. Solomon ym. (2019) katsauksessa bevasitsumabia verrattiin ranibitsumabiin ja Pham ym. (2019) katsauksessa ranibitsumabiin sekä afliberseptiin.

Vähintään yhden vuoden seurannassa bevasitsumabin vaikutukset näkökykyyn sekä haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin ranibitsumabilla (Solomon ym. 2019). Myöskään toisessa katsauksessa (Pham ym. 2019) ei havaittu eroja näkökykyyn liittyvissä tulomuuttujissa bevasitsumabin ja ranibitsumabin välillä eikä bevasitsumabin ja afliberseptin välillä.

### 3.4. Potilasnäkökulma

EUnetHTA toteutti keväällä 2019 potilasjärjestöille kyselyn, jossa kartoitettiin silmänpohjan ikärappeumaan ja sen hoitoihin liittyviä potilasnäkökulmia. Seitsemän järjestöä eri puolilta Eurooppaa vastasivat kyselyyn: Asociación Acción Visión España (Espanja), Društvo MDSS Kranj (Slovenia), Fighting Blindness (Irlanti), Macula Retina (Espanja), Retina Bulgaria (Bulgaria), Retina International (Irlanti) ja Retina Suisse (Sveitsi).

Kyselyn perusteella voitiin todeta, että koston AMD aiheuttaa potilaalle huomattavaa haittaa arkielämän tilanteissa kuten lukemisessa, liikkumisessa, autolla ajamisessa tai kasvojen tunnistamisessa. Toimintakyvyn heikkenemisen myötä potilaat usein kokevat, että he menettävät omaa autonomiaansa. Se voi aiheuttaa myös mielenterveyden häiriöitä kuten masennusta ja ahdistuneisuutta.

Koston AMD:n nykyinen hoito silmän sisäisillä injektioilla vaatii säännöllisiä sairaalakäyntejä. Se on huomattava taakka monelle potilaalle ja heidän omaiselleen. Käynteihin kuluu aikaa ja rahaa, ja lisäksi monet potilaat pelkäävät injektioita tai niihin liittyviä haittavaikutuksia. Hoitoa ja siihen sitoutumista helpottaisi, jos lääkeinjektiot olisi mahdollista annostella nykyistä harvemmin. Potilaat arvostaisivat myös sitä, jos lääke olisi mahdollista annostella injektion sijaan esimerkiksi tabletteina tai silmätipppoina.

## 4. Kustannukset

### 4.1. Yhden lääkeannoksen hinta

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 on 853 euroa (**taulukko 2**). Aflibersepti-annoksen tukkumyyntihinta on saman suuruinen ja ranibitsumabi-annoksen hinta on hieman korkeampi, 948 euroa (**taulukko 2**). Bevasitsumabi-annoksen tukkumyyntiarvo on 17–35 euroa riippuen siitä, kuinka moneen annokseen pakkaus jaetaan sairaalassa (**taulukko 2**).

Edullisen hintansa vuoksi bevasitsumabi on Suomessa ensisijainen kostean AMD hoitovaihtoehto (Sipilä ym. 2018). Brolusitsumabin hinnanalennuksen tulisi olla vähintään 96 %, jotta se pärjäisi hintavertailussa bevasitsumabile. Näin ollen on todennäköistä, että brolusitsumabi tulee haastamaan lähinnä afliberseptin asemaa ns. toisen linjan hoitovaihtoehtona. Tähän hintakilpailuun voi vaikuttaa myös se, että joissakin sairaaloissa aflibersepti-pakkaus jaetaan useampaan eri annokseen. Toistaiseksi aflibersepti on ollut saatavilla 100 µl:n injektiopullossa, joka sisältää 4 mg afliberseptiä. Afliberseptin kerta-annos on 2 mg, joten injektiopullostaa riittää afliberseptiä enintään kahteen annokseen. Keväällä 2020 afliberseptille on myönnetty myyntilupa myös esitäytettyyn ruiskuun, joka sisältää 3,6 mg afliberseptiä (Aflibersepti-valmisteyhteenveto). Toistaiseksi ei tiedetä, miten tämä tulee vaikuttamaan lääkevalmisteiden käyttöön.

**Taulukko 2.** Yhden annostelukerran kustannukset tukkumyyntihinnoin

Lääkeaine	Lääkekustannus <sup>a</sup>	Annostelu-kustannus <sup>b</sup>	Käyttökuntoon saattaminen	Annostelukerran kustannukset yhteensä
Brolusitsumabi	853,47 €	90 €	-	943,47 €
Aflibersepti	853,47 €	90 €	-	943,47 €
Ranibitsumabi	948,29 €	90 €	-	1 038,29 €
Bevasitsumabi	17,47-34,94 €	90 €	3-30 € <sup>c</sup>	110,47-154,94 €

<sup>a</sup>Lääkekustannuksena on käytetty yhden annospakkauksen tukkuhintaa bevasitsumabia lukuun ottamatta. Bevasitsumabi-annoksen lääkekustannus on laskettu olettaen, että 4 ml:n pakkaus jaetaan 10–20 annokseen (Kuoppala & Härkönen 2015).

<sup>b</sup>Lähde: HUS Palveluhinnasto 2020

<sup>c</sup>Lähde: Kuoppala & Härkönen 2015

### 4.2. Potilaskohtaiset kustannukset

Potilaskohtaisten keskimääräisten kustannusten tai vuosikustannusten arvioiminen on vaikeaa. Tämä johtuu erityisesti siitä, että VEGF-estäjiä käytetään useiden erilaisten annosteluprotokollien mukaan, jolloin vuosittainen injektioiden määrä vaihtelee suuresti. Lääkkeen annosteluväli voi olla noin 4–16 viikkoa. Tällaisilla annosteluväleillä esimerkiksi vuosittaisten aflibersepti-injektioiden keskimääräinen lukumäärä on eri tutkimuksissa ollut 4,4–11,4 (Taipale ym. 2020, Pham ym. 2019). Kahden samaa lääkeainetta saavan potilaan vuosittaisissa lääkekustannuksissa voi siis olla 2,5-kertainen ero, joka määräytyy taudin aktiivisuuden ja valitun annosteluprotokollan perusteella.

Myös seuraavat tekijät täytyy huomioida kustannuksia arvioitaessa:

- Yleensä ensimmäisen hoitovuoden kustannukset ovat hieman suuremmat kuin jatkovuosien, koska VEGF-estäjähoito aloitetaan usein latausannoksilla hieman tiheämmin annosteluväleihin.
- Toisessa hoitolinjassa vuosikustannukset voivat olla ensilinjan hoitoa suuremmat, koska injektioiden tarve voi olla tiheämpi tautitilanteen hallitsemiseksi (Jørstad ym. 2017).
- Potilaskohtaiset kustannukset ovat kaksinkertaiset, jos potilas saa hoitoa kumpaankin silmään. Esimerkiksi suomalaisessa TAYS:n alueen tutkimusaineistossa 21 % potilaista sai hoitoa molempiin silmiin (Kataja ym. 2018). HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa 25 %:lla ja 29 %:lla potilaista oli kahden silmän tauti (**liite 1**).

- Mahdolliset hinnanalennukset eivät ole julkisesti tiedossa
- Organisaatiokohtaiset käytännöt lääkevalmisteiden käsittelyssä ja käyttökuntoon saattamisessa (esim. annoksen jakaminen) vaikuttavat myös kustannuksiin.

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa ensimmäiset kolme brolusitsumabi-injektiota annettiin kuukauden välein. Tämän jälkeen ylläpitohoito annosteltiin 8 tai 12 viikon välein taudin aktiivisuudesta riippuen. Viikolle 48 mennessä potilaat saivat HAWK-tutkimuksessa keskimäärin 6,1 brolusitsumabi-injektiota ja HARRIER-tutkimuksessa 6,2 (Novartis 2020). Viikkoon 96 mennessä injektiomäärät olivat vastaavasti 10,2 ja 10,9 (EUnetHTA 2020). Näiden tietojen perusteella laskettuna brolusitsumabin potilaskohtaiset lääkekustannukset tukkumyyntihinnoin ja 90 euron annostelukustannus (HUS Palveluhinnasto 2020) huomioiden olisivat:

- 5 800 euroa ensimmäisen vuoden (48 vk) ajalta
- 9 950 euroa kahden ensimmäisen vuoden (96 vk) ajalta yhteensä. Toisen hoitovuoden kustannukset ovat siis arviolta 4 150 euroa.

### 4.3. Arvio budjettivaikutuksesta

Brolusitsumabin ja afliberseptin listahinnat ovat samat. Käyttöaiheen mukaisesti ja ilman pakkausten jakamista ei ole odotettavissa, että brolusitsumabin käyttöönotto aiheuttaisi merkittävän budjettivaikutuksen afliberseptihoitoon verrattuna. Mahdollisen budjettivaikutuksen suuruus riippuu brolusitsumabin ja afliberseptin tarjoushinnoista sekä siitä, jaetaanko pakkauksia useampaan annokseen. Valmisteiden välinen mahdollinen hintakilpailu voi myös pienentää potilaskohtaista tai injektiokohtaista kokonaiskustannusta. Näiden vaikutusten suuruutta ei voida toistaiseksi arvioida.

## 5. Pohdinta ja johtopäätökset

- Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella brolusitsumabin ja afliberseptin hoidollisissa vaikutuksissa kostean AMD:n hoidossa ei ole merkittäviä eroja. Haittojen osalta brolusitsumabi-ryhmissä ilmeni afliberseptiin verrattuna enemmän silmän sisäistä inflammaatiota ja retinavaltimon tukostapahtumia.
- Brolusitsumabin ja ranibitsumabin vaikutuksia on vertailtu vain verkostometa-analyysin perusteella. Eroja ei havaittu ensisijaisessa tulostulostuujassa (BCVA-muutos) eikä useimmissa muissa tulostuujissa. Verkostometa-analyysiin liittyy kuitenkin useita epävarmuustekijöitä.
- Brolusitsumabia ja bevasitsumabia ei ole verrattu keskenään suorasti eikä epäsuorasti.
- Brolusitsumabin samanarvoisuutta verrattuna aflibersepti-hoitoon on tutkittu tutkimusasetelmassa, jossa afliberseptiä annosteltiin säännöllisesti 8 viikon välein ja brolusitsumabi-ylläpito-hoidon annosväli (8 tai 12 viikkoa) määrittyi taudin aktiivisuuden perusteella. Koska annosteluprotokollat olivat erilaiset, tutkimusasetelmasta johtuen ei ole mahdollista verrata brolusitsumabin hoitotaakkaa eli injektiomäärää afliberseptiin verrattuna.
- Hieman yli puolet brolusitsumabi-ryhmien potilaista säilyivät ensimmäisen vuoden ajan 12 viikon välein annosteltavassa ylläpito-hoidossa. Toistaiseksi ei tiedetä, miten voitaisiin jo hoidon alussa tunnistaa nämä potilaat. Resurssien käytön ja hoitomyöntyvyyden näkökulmasta olisi tärkeää tunnistaa potilaat, joiden tautitilanne sallii pidemmät annosvälit.
- Bevasitsumabi on edullisen hintansa vuoksi Suomessa ensisijainen kostean AMD:n hoitovaihto, ja aflibersepti on toissijainen vaihtoehto. Ranibitsumabin käyttö on Suomessa hyvin vähäistä. Yhden brolusitsumabi- ja aflibersepti-annoksen tukkumyyntihinnat ovat samat, 853 euroa. Käytännössä brolusitsumabin ja afliberseptin välinen hintakilpailu voisi vaikuttaa toisen linjan hoidon valintaan.
- Tarkkoja potilaskohtaisia lääkekustannuksia on vaikea arvioida seuraavien syiden vuoksi:
  - o Injektiomäärät vaihtelevat suuresti taudin aktiivisuuden ja annosteluprotokollan mukaan.
  - o Viidenneksellä potilaista on kahden silmän tauti, jolloin myös lääkekustannukset ovat kaksinkertaiset.
  - o Yleensä ensimmäisen hoitovuoden kustannukset ovat hieman suuremmat kuin jatkovuosien, koska hoito aloitetaan latausannoksilla.
  - o Toisen linjan hoidossa vuosikustannukset voivat olla ensilinjan hoitoa suuremmat, jos tarvitaan lyhyempää annosteluväliä tautitilanteen hallitsemiseksi.
  - o Mahdolliset hinnanalennukset eivät ole julkisesti tiedossa.
  - o Organisaatiokohtaiset käytännöt lääkevalmisteiden käsittelyssä ja käyttökuuntoon saattamisessa (esim. annoksen jakaminen) vaikuttavat myös kustannuksiin.
- Lähivuosina on odotettavissa biosimilaareja bevasitsumabille, ranibitsumabille ja afliberseptille. Niillä voi olla merkittävä vaikutus VEGF-estäjien hinnoitteluun ja hintakilpailuun.

# Lähteet

Aflibersepti-valmisteyhteenveto (Eylea®). Last updated 08/05/2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eylea-epar-product-information_fi.pdf) [siteerattu 14.5.2020]

Brolusitsumabi-valmisteyhteenveto (Beovu®). First published 18/02/2020.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_fi.pdf) [siteerattu 6.5.2020]

Dugel PU, Koh A, Ogura Y ym. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.

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/> [siteerattu 6.5.2020]

HUS Palveluhinnasto 2020, osa 2. [https://www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202020.%20tuote-%20ja%20suoriteperusteiset%20hinnat%20\(osat%201%20ja%202\).pdf](https://www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202020.%20tuote-%20ja%20suoriteperusteiset%20hinnat%20(osat%201%20ja%202).pdf) [siteerattu 30.1.2020]

Jørstad ØK, Faber RT, Moe MC. Two-year functional and anatomical results after converting treatment resistant eyes with exudative age-related macular degeneration to aflibercept in accordance with a treat and extend protocol. *Acta Ophthalmol*. 2017 Aug;95(5):460-463.

Karesvuo P, Hakkala L, Kaarniranta K ym. Correlation between the rate of intravitreal injections, use of aflibercept as a second-line treatment and visual impairment for wet AMD in Finland. *Acta Ophthalmol*. 2020 Feb 24. doi: 10.1111/aos.14376. [Epub ahead of print]

Kataja M, Hujanen P, Huhtala H. Outcome of anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration in real-life setting. *Br J Ophthalmol*. 2018 Jul;102(7):959-965.

Kuntaliitto. Erikoissairaanhoito. Sairaanhoidon erityisvastuualueet ja sairaanhoitopiirit 2019, väestö 31.12.2018. <https://www.kuntaliitto.fi/sosiaali-ja-terveysasiat/terveydenhuolto/erikoissairaanhoito> [siteerattu 30.1.2020]

Kuoppala J, Härkönen U. Biologiset lääkkeet silmänpohjan kosteanikärppeuman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, 2015. <https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/1950230/FIMEAn+selvitys+Biologiset+l%C3%A4%C3%A4kkeet+silman%C3%A4npohjan+kostean+ik%C3%A4rappeuman+hoidossa%E2%80%9D+%282015%29/ce0039a3-e5ce-4184-8743-d002b5a9c06d/FIMEAn+selvitys+Biologiset+l%C3%A4%C3%A4kkeet+silman%C3%A4npohjan+kostean+ik%C3%A4rappeuman+hoidossa%E2%80%9D+%282015%29.pdf> [siteerattu 30.1.2020]

Käypä hoito -suositus: Kosteaa silmänpohjan ikäräppöuma (AMD). Julkaistu 11.5.2016.

<https://www.kaypahoito.fi/hoi50107> [siteerattu 6.5.2020]

Novartis. Core Submission Dossier PTJA09. Brolucizumab for the treatment of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wAMD). <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/03/PTJA09-brolucizumab-Core-Submission-Dossier-by-Novartis-v1.0.pdf> [siteerattu 7.5.2020]

Ojamo M. Näkövammareksiterin vuosikirja 2018. Kirjapaino: Digipaino Kirjaksi.Net Jyväskylä 2019. ISSN 1236-5114. [https://cms.nkl.fi/sites/default/files/2020-03/N%C3%A4k%C3%B6vammareksiterin%20vuosikirja%202018%20n%C3%A4k%C3%B6isversio\\_0.pdf](https://cms.nkl.fi/sites/default/files/2020-03/N%C3%A4k%C3%B6vammareksiterin%20vuosikirja%202018%20n%C3%A4k%C3%B6isversio_0.pdf) [siteerattu 7.5.2020]

Pham B, Thomas SM, Lillie E ym. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(5):e022031.

Sipilä R, Tuulonen A, Kaarniranta K. VEGF:n estäjähoidon valinta AMD:ssä. *Vältä viisaasti*, 23.1.2018. <https://www.kaypahoito.fi/dnd00061> [siteerattu 6.5.2020]

Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS ym. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3:CD005139.

Taipale C, Lindholm JM, Kaarniranta K ym. Comparison of Two Different Treat-and-Extend Protocols with Aflibercept in Wet Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results. *Adv Ther.* 2020 May;37(5):2256-2266.



# Liitteet

**Liite 1.** Yhteenveto potilaiden ominaispiirteistä HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa (FAS-populaatio, pois lukien HAWK-tutkimuksen brolucizumabi 3 mg -haara)

Study	HAWK		HARRIER	
	Brolucizumab 6 mg (N=360)	Aflibercept 2 mg (N=360)	Brolucizumab 6 mg (N=370)	Aflibercept 2 mg (N=369)
<b>Age (years)</b>				
Mean (SD)	76.7 (8.95)	76.2 (8.80)	74.8 (8.58)	75.5 (7.87)
Median (range)	78.0 (51–97)	77.0 (51–96)	75.0 (50–94)	76.0 (52–95)
<b>Sex – n (%)</b>				
Male	155 (43.1)	166 (46.1)	160 (43.2)	157 (42.5)
Female	205 (56.9)	194 (53.9)	210 (56.8)	212 (57.5)
<b>Time since diagnosis of nAMD (months) – n (%)</b>				
<1	159 (44.2)	154 (42.8)	136 (36.9)	139 (37.7)
1–3	184 (51.1)	190 (52.8)	191 (51.8)	197 (53.4)
>3	17 (4.7)	16 (4.4)	42 (11.4)	33 (8.9)
<b>Unilateral versus bilateral nAMD – n (%)</b>				
Unilateral	271 (75.3)	268 (74.4)	268 (72.4)	255 (69.1)
Bilateral	89 (24.7)	92 (25.6)	102 (27.6)	114 (30.9)
<b>BCVA (letters read)</b>				
Mean (SD)	60.8 (13.66)	60.0 (13.92)	61.5 (12.59)	60.8 (12.93)
Median (range)	64.0 (23–85)	63.0 (16–83)	64.0 (22–78)	64.0 (23–79)
<b>CSFT total (µm)</b>				
Mean (SD)	463.1 (166.62)	457.9 (146.37)	473.6 (171.39)	465.3 (151.21)
Median (range)	417 (217–1204)	425 (215–1082)	434 (200–1192)	442 (206–1319)
<b>CSFT total (µm) – n (%)</b>				
<400	157 (43.6)	146 (40.6)	148 (40.0)	130 (35.2)
≥400	203 (56.4)	214 (59.4)	222 (60.0)	239 (64.8)
<b>Presence of fluid – n (%)</b>				
SRF	250 (69.4)	245 (68.1)	251 (67.8)	268 (72.6)
IRF/cyst	194 (53.9)	194 (53.9)	149 (40.3)	139 (37.7)
SRF and/or IRF	334 (92.8)	336 (93.3)	330 (89.2)	332 (90.0)
Sub-RPE fluid	168 (46.7)	158 (43.9)	125 (33.8)	127 (34.4)

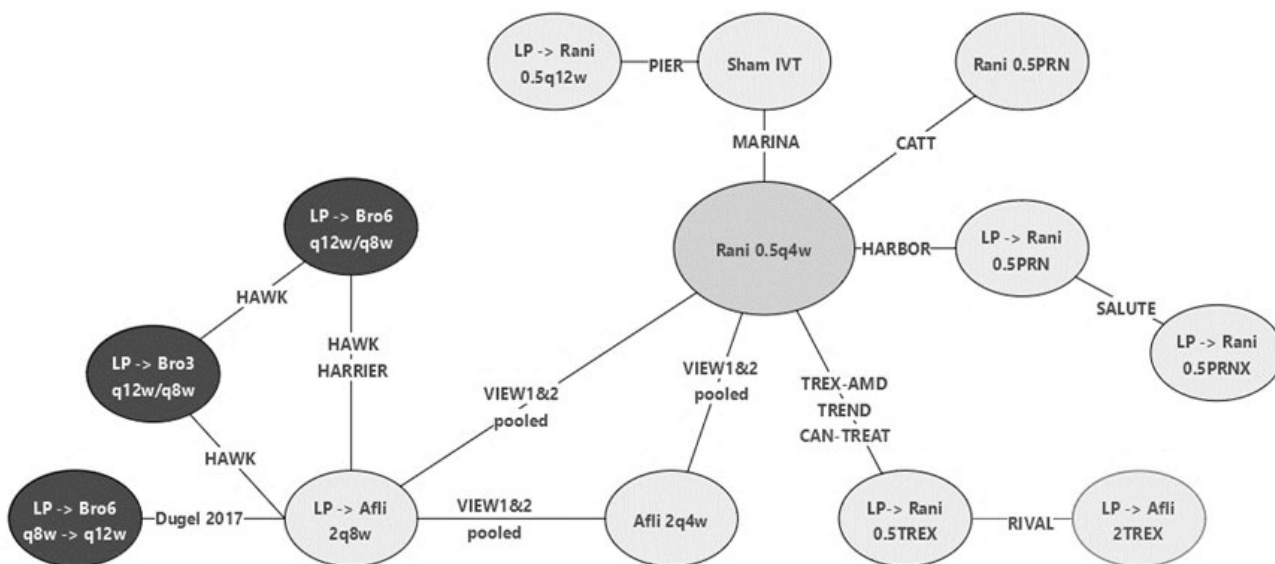
**FAS**=full analysis set; **nAMD**=Neovascular (Wet) Age-Related Macular Degeneration; **BCVA**=best-corrected visual acuity; **CSFT**=central subfield thickness; **IRF**=intraretinal fluid; **RPE**=retinal pigment epithelium; **SD**=standard deviation; **SRF**=subretinal fluid. (Lähde: EUnetHTA 2020)

**Liite 2.** Tulokset ensisijaisesta tulosuuttujasta: BCVA-muutos (ETDRS-kirjainten määrä) alkutilanteen ja viikon 48 välillä; (FAS-LOCF-populaatio)

Trial name	HAWK		HARRIER	
	Brolucizumab 6 mg (n=360)	Aflibercept 2 mg (n=360)	Brolucizumab 6 mg (n=370)	Aflibercept 2 mg (n=369)
<b>Change in BCVA from baseline to week 48</b>				
Mean (SD)	6.4 (14.40)	7.0 (13.16)	6.9 (11.47)	7.6 (12.47)
Median (range)	7.5 (-69, 52)	8.0 (-57, 54)	8.0 (-57, 38)	8.0 (-37, 50)
95% CI for mean	4.9, 7.9	5.6, 8.3	5.8, 8.1	6.3, 8.9
<b>Pairwise ANOVA (brolucizumab 6 mg vs. aflibercept 2 mg)</b>				
LSM (SE)	6.6 (0.71)	6.8 (0.71)	6.9 (0.61)	7.6 (0.61)
95% CI for LSM	5.2, 8.0	5.4, 8.2	5.7, 8.1	6.4, 8.8
LSMD (SE)	-0.2 (1.00)		-0.7 (0.86)	
95% CI for LSMD	-2.1, 1.8		-2.4, 1.0	
p-value for treatment difference (2-sided)	0.8695		0.4199	
p-value for noninferiority (4-letter margin; 1-sided)	<0.0001		0.0001	

**ANOVA**=analysis of variance; **BCVA**=best corrected visual acuity; **CI**=confidence interval; **FAS**=full analysis set; **LOCF**=Last observation carried forward; **LSM**=least squares mean; **LSMD**=least squares mean difference; **SD**=standard deviation; **SE**=standard error. (Lähde: EUnetHTA 2020)

**Liite 3.** Esimerkkikuva verkostometa-analyysistä



**Figure.** Network for mean change in BCVA from baseline to 1 year.

**BCVA**=best corrected visual acuity; **Afli**=aflibercept; **Bro**=brolucizumab; **IVT**=intravitreal; **LP**=loading phase; **Rani**=ranibizumab; **PRN**= pro re nata dosing regimen; **PRNX**=pro re nata and extend dosing regimen; **qXw**=every X weeks; **TREX**= treat-and-extend dosing regimen. (Lähde: EUnetHTA 2020)