

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 7/2015

IDARUSITSUMABI
VERENOHENNUSLÄÄKE
DABIGATRAANIN
VAIKUTUKSEN
KUMOAMISESSA

fimea

IDARUSITSUMABI VERENOHENNUSLÄÄKE DABIGATRAANIN VAIKUTUKSEN KUMOAMISESSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2015

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2015

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-56-4

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Katariina Kuusiranta

TtK, korkeakouluharjoittelija (ma.)
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Johanna Laine

TtM, sh, lääketaloustieteilijä (ma.)
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

Proviisori, FM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri
Yliääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	3.6	Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?	13
RESUMÉ	5	3.7	Pohdinta	13
ABSTRACT	6	4	TURVALLISUUS	14
1 JOHDANTO	7	4.1	Millaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaalle?	14
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS	8	4.2	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille (vasta-aiheet)? ...	14
2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?	8	4.3	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	15
2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä?	8	4.4	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	15
2.3 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehtoista?	10	4.5	Pohdinta	15
2.4 Pohdinta	10	5	KUSTANNUKSET	16
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS	11	5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät	16
3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?	11	5.2	Mikä on arvioitavan lääkkeen (ja sen hoitovaihtoehtojen) hinta?	16
3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?	12	5.3	Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti (hoitovaihtoehtoihin verrattuna)?	18
3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kuolleisuuteen?	12	5.4	Mitä epävarmuustekijöitä arvioihin liittyy?	19
3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus dabigatraanin vaikutuksen kumoutumiseen?	12	5.5	Pohdinta ja budjettivaikutukset	19
3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus laboratorioarvoihin tai toissijaisiin tulosuuttujiin?	12	LÄHTEET		21

Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, Laine J, Oravilahti T. Idarusitsumabi verenhennuslääke dabigatranin vaikutuksen kumoamisessa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2015. 22 s. ISBN 978-952-5624-56-4.

Idarusitsumabi on verenhennuslääke dabigatranin spesifinen vastalääke. Idarusitsumabi on tarkoitettu dabigatrania käyttäville potilaille, joilla on hallitsematon tai henkeä uhkaava verenvuoto tai jotka joutuvat kiireelliseen toimenpiteeseen tai hätäleikkaukseen. Tutkimusnäyttö idarusitsumabin vaikutuksista perustuu toistaiseksi yhteen faasin I satunnaistettuun tutkimukseen sekä yhteen faasin III prospektiiviseen kohorttitutkimukseen (RE-VERSE AD). Tästä kohorttitutkimuksesta on toistaiseksi julkaistu välianalyysin tulokset, jotka perustuvat 90 potilaan aineistoon.

RE-VERSE AD -tutkimuksessa ensisijaisena tulomuuttujana oli laboratorioarvoihin perustuva dabigatranin vaikutuksen kumoutuminen. Tutkimusnäytön perusteella idarusitsumabi kumoaa dabigatranin antikoagulaatiovaikutuksen kaikilla potilailla kokonaan minuuttien kuluessa idarusitsumabi-infusiosta. Lisäksi sitoutumattoman dabigatranin pitoisuus plasmassa säilyi matalana (alle 20 ng/ml) 24 tuntia idarusitsumabi-annostelun jälkeen 79 prosentilla potilaista. Kliinisen arvion perusteella vuodon tyrehtymisen mediaaniaika oli 11,4 tuntia niillä potilailla, joilla oli hallitsematon verenvuoto. Potilailla, joille tehtiin kiireellinen toimenpide, verenvuodon tyrehtyminen toimenpiteen aikana oli kliinisen arvion mukaan normaalia 92 prosentilla potilaista ja lievästi tai kohtalaisesti viivästynyttä 8 prosentilla potilaista.

Idarusitsumabihoidon haitoista on saatavilla tutkimustietoa hyvin rajallisesti. Toistaiseksi tutkimustieto viittaa vähäisiin haittavaikutuksiin, mutta lääkkeen aiheuttamaa yliherkkyysoireaktioiden mahdollisuutta ei voida poissulkea. RE-VERSE AD -tutkimuksessa 18 potilasta (20 %) kuoli 0–101 vuorokautta idarusitsumabi-infusion jälkeen. Yhtäkään näistä kuolemantapauksista ei voitu suoranaisesti pitää idarusitsumabihoidon haittatapahtumina vaan tapahtumat voitiin yhdistää hoitotilanteeseen, potilaan sairauteen tai muihin samanaikaisiin liitännäissairauksiin.

Idarusitsumabin taloudellinen arviointi perustui soveltuvin osin myyntiluvan haltijan toimitamiin arvioihin. Myyntiluvan haltijan mukaan idarusitsumabihoidon potilaskohtainen arvioitu lääkekustannus on 2 500 euroa. Budjettivaikutuksen arvioinnissa idarusitsumabihoidon oletettiin vähentävän verituotteiden sekä erityisesti hyytymistekijöiden käyttötarvetta. Tällöin idarusitsumabihoidon potilaskohtainen lisäkustannus on noin 1 000–1 700 euroa verrattuna tilanteeseen, jossa idarusitsumabia ei käytetä. Mikäli idarusitsumabihoidon oletetaan vähentävän vuodeosasto- ja tehohoitopäiviä, hoito voi säästää kokonaiskustannuksia. Laskeissa käytettyjä oletuksia ei voitu varmentaa johtuen tutkimusnäytön rajallisuudesta.

Fimean arvion mukaan idarusitsumabihoitoa tulisi saamaan vuosittain Suomessa noin 100 potilasta. Todennäköinen budjettivaikutus (lisäkustannus) on noin 100 000–170 000 euroa vuodessa, mikäli hoito ei vaikuta vuodeosasto- tai tehohoitopäivien määrään.

Tämän arvioinnin perusteella idarusitsumabin käyttö sen käyttöaiheen mukaisesti ja myyntiluvan haltijan tätä arviointia varten ilmoittamalla hinnalla vaikuttaa järkevältä hoidollisesta ja taloudellisesta näkökulmasta.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Tähän tehtävään liittyen Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä.

Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, Laine J, Oravilanti T. Idarucizumab vid reversering av effekten av det blodförtunnande läkemedlet dabigatran. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 7/2015. 22 s. ISBN 978-952-5624-56-4.

Idarucizumab är ett läkemedel för specifik reversering av dabigatrans antikoagulerande effekt. Idarucizumab är avsedd för patienter som använder dabigatran och som drabbas av en okontrollerad eller livshotande blödning eller som kräver ett brådskande ingrepp eller akut kirurgi. Evidensen om effekterna av idarucizumab baserar sig tillsvidare på en randomiserad fas I studie och på en prospektiv fas III kohortstudie (RE-VERSE AD). Från denna kohortstudie har tillsvidare publicerats en interimsanalys, som baserar sig på data från 90 patienter.

I RE-VERSE AD-studien var den primära utfallsvariabeln hävandet av effekten av dabigatran baserat på laboratorievärden. Utgående från resultaten häver idarucizumab antikoagulationseffekten hos dabigatran hos samtliga patienter inom några minuter från idarucizumab-infusionen. Vidare förblev halten obunden dabigatran i plasman låg (under 20 ng/ml) 24 timmar efter doseringen av idarucizumab hos 79 procent av patienterna. Mediantiden för att blödningen upphör var 11,4 timmar hos de patienter som hade en okontrollerad blödning. Hos de patienter som krävde ett brådskande ingrepp upphörde blödningen enligt en klinisk bedömning på ett normalt sätt hos 92 procent av patienterna och med en lindrig eller måttlig fördröjning hos 8 procent av patienterna.

Det finns mycket begränsad evidens om biverkningarna med behandling med idarucizumab. Tills vidare pekar evidensen på lindriga biverkningar, men möjligheten att läkemedlet orsakar överkänslighetsreaktioner kan inte uteslutas. I RE-VERSE AD-studien dog 18 patienter (20 %) inom 0–101 dygn efter idarucizumab-infusionen. Ingen av dödsfallen kunde direkt betraktas som en biverkning av behandlingen med idarucizumab, istället förelåg ett samband mellan händelserna och vårdsituationen, patientens sjukdom eller övriga samtida associerade sjukdomar.

I den ekonomiska utvärderingen av idarucizumab användes relevanta uppskattningar gjorda av innehavaren av försäljningstillståndet. Enligt dessa är den beräknade läkemedelskostnaden per patient 2 500 euro. I utvärderingen av budgetinverkan uppskattades att behandlingen med idarucizumab minskar behovet att använda blodprodukter och speciellt koagulationsfaktorer. Härvid är tilläggskostnaden per patient för behandling med idarucizumab ungefär 1 000–1 700 euro jämfört med en situation när idarucizumab inte används. Om behandling med idarucizumab förväntas minska antalet vårdavdelningsdagar eller dagar av intensivvård kan behandlingen minska de totala kostnaderna. Tillsvidare saknas evidens på en dylik effekt.

Fimea uppskattar att behandling med idarucizumab skulle ges i Finland till omkring 100 patienter årligen. Den sannolika inverkan på budgeten (tilläggskostnad) är cirka 100 000–170 000 euro om året, om behandlingen inte påverkar antalet vårdavdelningsdagar eller dagar av intensivvård.

Utvärderingen visar att användningen av idarucizumab enligt indikationen och till den av innehavaren av försäljningstillståndet angivna priset verkar vara rationell från en klinisk och ekonomisk synvinkel.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. I anslutning till denna uppgift producerar Fimea snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö.

Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlens behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, Laine J, Oravilahti T. Use of idarucizumab for reversal of the anticoagulation effect of dabigatran. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 7/2015. 22 p. ISBN 978-952-5624-56-4.

Idarucizumab is a specific antidote for dabigatran. Idarucizumab is intended for patients treated with dabigatran who suffer from uncontrolled or life-threatening bleeding, or who require an urgent surgical intervention. Research evidence on the effects of idarucizumab has so far been based on one phase I randomised trial and one phase III prospective cohort study (RE-VERSE AD). Only results from the interim analysis based on 90 patients of this cohort study are currently available.

In the RE-VERSE AD study, the primary endpoint was the reversal of the anticoagulation effect of dabigatran based on laboratory tests. The research evidence shows that idarucizumab reverses the anticoagulant effect of dabigatran in all patients within minutes of idarucizumab infusion. In addition, in 79 per cent of patients the content of unbound dabigatran plasma concentration remained low (less than 20 ng/ml) for 24 hours after idarucizumab administration. The median time to bleeding cessation was 11.4 hours in patients with uncontrolled bleeding. Normal hemostasis during surgery was reported in 92 per cent of the patients that required urgent procedure, and mildly or moderately abnormal in 8 per cent.

Only very limited data is available on the adverse events of idarucizumab treatment. So far, the data suggests minor symptoms but the risk of hypersensitivity reactions to the drug cannot be excluded. In the RE-VERSE AD study, 18 patients (20%) died within 0–101 days of the idarucizumab infusion. None of these deaths were determined to be adverse events of idarucizumab treatment. These deaths were considered as complications of the original reason for emergency admission or associated with co-morbidities.

Economic evaluation was based on submission of marketing authorisation holder. According to the marketing authorisation holder, the estimated cost of idarucizumab treatment per patient is EUR 2,500. In a budget impact analysis, it was assumed that idarucizumab treatment would reduce the need for blood products, and especially for coagulation factor products. In such a case, the additional cost of idarucizumab treatment per patient would be approximately EUR 1,000 – 1,700 compared to treatment without idarucizumab. Provided idarucizumab treatment shortens the patient's stay in a hospital ward or intensive care, it may generate overall cost savings, but there is no research evidence of such an effect.

Fimea estimates that approximately 100 patients would receive idarucizumab in Finland each year. The probable budget impact (additional cost) is approximately EUR 100,000–170,000 per year, if treatment has no impact on the number of days spent in a hospital ward or intensive care.

Based on this assessment, the use of idarucizumab as indicated seems reasonable with the price estimated by marketing authorisation holder.

The duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include assessing the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. These activities include producing rapid assessments of new medicines used in hospital environment.

The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

1 JOHDANTO

Verenhennuslääke dabigatraani on trombiinin estäjä, jota käytetään esimerkiksi laskimotukoksen ja keuhkoembolian hoitoon ja uusiutumisen ehkäisyyn, aivohalvauksen ja systeemisen embolian ehkäisyyn eteisvärinäpotilailla sekä laskimotukoksen ehkäisyyn ortopedisen kirurgian yhteydessä. Toistaiseksi dabigatraanille ei ole ollut vastalääkettä, joka mahdollistaisi sen antikoagulaatiovaikutuksen kumoamisen hätätilanteessa kuten henkeä uhkaavan verenvuodon tai kiireellisen toimenpiteen yhteydessä. Myöskään muille uusille antikoagulaatiohoidoille ei ole ollut saatavilla vastalääkettä.

Dabigatraanin käyttö on yleistynyt vuoden 2011 jälkeen, jolloin lääkkeelle myönnettiin käyttöaiheen laajennus eteisvärinään liittyvän aivohalvauksen ehkäisyyn. Vuosina 2012–2015 Fimean haittavaikutusrekisteriin on raportoitu yhteensä 68 dabigatraanihoitoon liittyvää haittavaikutusta. Tapaukset ovat pääsääntöisesti vakavia haittavaikutuksia. Myös kuolintapauksia on raportoitu. Useat tapaukset liittyvät vakavaan tai henkeä uhkaavaan verenvuotoon. Haittavaikutusrekisterin tiedoista ei ole mahdollista tehdä päätelmiä haittojen ilmaantuvuusosuuksista tai -tiheyksistä. Ilmoitukset ovat luonteeltaan epäilyjä lääkkeen aiheuttamista haitoista, eikä usein ole mahdollista osoittaa syy-yhteyttä. Tiedot osaltaan kuitenkin kertovat siitä, että dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen nopealle kumoamiselle ilmaantuu säännöllisesti tarvetta, vaikka kyse on sinänsä harvinaisista tapahtumista.

Idarusitsumabi on uusi dabigatraanin spesifinen vastalääke, jolla dabigatraanin vaikutus voidaan tarvittaessa kumota nopeasti. Tässä arvioinnissa käsitellään idarusitsumabia dabigatraanin vaikutuksen nopeassa kumoamisessa sekä soveltuvin osin vaikutuksen kumoamisen seurannaisvaikutuksia. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, jotka käyttävät dabigatraania ja jotka a) saavat henkeä uhkaavan verenvuodon tai b) joutuvat kiireelliseen leikkaukseen tai toimenpiteeseen, jota ei voida viivyttaa vähintään 8 tunnilla
Arvioitava lääkehoito	Idarusitsumabi 5 g, joka annostellaan kahtena laskimonsisäisenä 2,5 g:n infuusiona enintään 15 minuutin aikavälillä toisistaan
Vertailuhoito	Soveltuvin osin • Jääplasma (OctaplasLG®) • Protrombiinikompleksikonsentraatti (Octaplex®, Prothromplex-T®, Cofact®, Confidex®) • Verihiutale- tai punasolusiirot • Fibrinogeenikorvaushoito (Riastap®) • Aktivoitu rekombinantti FVIIa (eptakogialfa, Novoseven®) • Aktivoitu protrombiinikompleksikonsentraatti (Feiba®)
Lopputulokset	Ensisijainen • Dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen kumoutuminen Toissijaiset • Ekariiniaktivoitu hyytymisaika (ECT) • Laimennettu trombiiniaika (dTT) • Aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (APTT) • Trombiiniaika (TT) • Kliinisesti arvioitu verenvuodon tyrehtyminen • Kuolleisuus • Haittavaikutukset • Kustannukset
Aikahorisontti	Ei määritetty
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

Tämä arviointi on neljäs pilotti, jolla testataan kehitteillä olevaa sairaalalääkkeiden arvioinnin prosessia. Pilotin tarkoituksena on testata prosessia tilanteessa, jossa arvioitavat lääkehoitot ovat äskettäin Euroopassa myyntiluvan saaneita lääkehoitoja ja arviointi aloitetaan pian Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitean myyntilupaa puoltavan kannanoton jälkeen. Arviointiaiheen luonteesta ("lääkkeen vastalääke") johtuen tulosten raportoinnin osalta on joiltakin osin jouduttu poikkeamaan normaalista sairaalalääkkeiden arvioinnin protokollasta.

2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?

Idarusitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-ainefragmentti (Fab), joka sitoutuu voimakkaasti ja spesifisesti dabigatraaniin ja sen metaboliitteihin ja neutraloi niiden antikoagulaatiovaikutuksen.

Idarusitsumabi on dabigatraanin spesifinen vastalääke. Se on tarkoitettu dabigatrania käyttäville aikuispotilaille, kun dabigatraanin antikoagulaatiovaikutus on kumottava nopeasti

- henkeä uhkaavan tai hallitsemattoman verenvuodon yhteydessä tai
- hätäleikkauksia tai kiireellisiä toimenpiteitä varten.

Idarusitsumabille on myönnetty myyntilupa Yhdysvalloissa 16.10.2015 ja Euroopassa 1.12.2015.

2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä?

2.2.1 Hoitokäytännöt Suomessa ennen idarusitsumabin markkinoille tuloa

Arviointiryhmä tiedusteli viidestä yliopistollisesta sairaalasta nykykäytäntöjä dabigatraanin vaikutuksen kumoamiseksi. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiirin ohje on saatavilla verkossa (HUS 2012), ja kaksi muuta yliopistollista sairaalaa luovuttivat ohjeensa Fimean käyttöön. Kahdella yliopistollisella sairaalalla ei ollut varsinaista ohjeistusta, mutta toinen niistä ilmoitti hyödyntävänsä soveltuvin osin HUS:n hoitokaaviota. Lisäksi Suomessa on käytetty idarusitsumabia tutkimuspotilaille.

Käytettävissä olevat erityisvastuualueiden ohjeet on laadittu ennen idarusitsumabin markkinoille tuloa. Niissä on kuvattu toimintaohjeet verenvuodon hallitsemiseksi tilanteissa, joissa potilaalla on henkeä uhkaava tai hallitsematon verenvuoto tai tarve kiireelliselle toimenpiteelle 8 tunnin sisällä. Erityisvastuualueiden hoito-ohjeet ovat pääpiirteissään varsin yhteneväisiä. Niissä on pieniä eroja lähinnä siltä osin kuin hoitoon liittyy harkinnanvaraisuutta (esimerkiksi protrombiinikompleksikonsentraatin ja rekombinantti hyytymistekijä VIIa:n käyttö).

Henkeä uhkaavan verenvuodon hallinta dabigatrania käyttävällä potilaalla on koostunut pääpiirteissään seuraavista tekijöistä ennen idarusitsumabin markkinoille tuloa:

- Dabigatraanin käyttö lopetetaan
- Harkitaan lääkehiilen antamista, mikäli edellisestä dabigatraaniannoksesta on kulunut korkeintaan kaksi tuntia
- Nesteytyksestä ja diureesista huolehditaan
- Laboratoriotutkimukset: PVK+T, krea, APTT, P-trombiiniaika (mikäli saatavilla), dabigatraanin funktionaalinen konsentraatio (P-Dabi-Ta, mikäli saatavilla), P-fibrinogeeni,
- Punasoluja ja/tai jääplasmaa annetaan tarpeen mukaan
- Traneksaamihappo 1g annetaan rutiiniluontoisesti ainakin kallonsisäisessä vuodossa, muissa vuotoissa harkinnan mukaan
- Kallonsisäisessä vuodossa annetaan yleensä aina protrombiinikompleksikonsentraattia (PCC) 25–50 ky/kg, muissa vuotoissa harkinnan mukaan
- Rekombinantti hyytymistekijä VIIa (rFVIIa) harkinnan mukaan

- Hemodialyysi harkinnan mukaan, esim. jos kreatiniinipuhdistuma < 30ml/min ja/tai epäily merkittävästä dabigatraanin kumuloitumisesta

2.2.2 Eurooppalaiset hoito-ohjeet

Euroopan kardiologisen yhdistyksen jaos EHRA (European Heart Rythm Association), on päivittänyt elokuussa 2015 suorien antikoagulanttien käyttöön liittyvää hoito-ohjeistusta, jossa ennakoidaan myös idarusitsumabin markkinoille tuloa (Heidbuchel ym. 2015). Ohjeen aikaisemmasta versiosta on olemassa myös Suomen Kardiologisen Seuran tromboosijaoksen (2013) laatima suomennos.

Dabigatraani eliminoituu pääasiassa munuaisten kautta ja sen puoliintumisaika on 12–17 tuntia. Hoitovaihtoehdon valinnassa olennaista on potilaan munuaisfunktion selvittäminen (kreatiniinipuhdistuma) sekä tieto siitä, kuinka kauan on kulunut aikaa potilaan edellisestä dabigatraaniannoksesta. Lievässä verenvuodossa hoidoksi voi riittää dabigatraanihoidon keskeyttäminen tai seuraavan annoksen viivästyttäminen sekä muun samanaikaisen lääkeytyksen arvioiminen. Muita toimenpiteitä henkeä uhkaavan tai lievemmän verenvuodon varalle on kuvattu tarkemmin **kuviossa 1**, ja ne ovat yhteneväisiä suomalaisten hoitokäytäntöjen kanssa. EHRA:n ohjeen mukaan idarusitsumabia suositellaan käytettäväksi henkeä uhkaavan verenvuodon hoidossa, ja sen käyttöä voidaan harkita muun hoidon ohella kohtalaisessa tai vakavassa verenvuodossa (**kuvio 1**).



Kuvio 1. Mahdollisia toimenpiteitä dabigatraania käyttävän potilaan vuototilanteessa (muokattu lähteistä Heidbuchel ym. 2015 ja Suomen Kardiologisen Seuran tromboosijaos 2013).

Mikäli dabigatraania käyttävä potilas tarvitsee kirurgisen toimenpiteen, EHRA:n ohjeessa suositellaan ensisijaisesti toimenpiteen viivästyttämistä kunnes dabigatraanin vaikutus on eliminoitunut. Tähän kuluu 12–24 tuntia potilailla, joiden munuaisfunktio on normaali. Mikäli odottaminen ei ole mahdollista, voidaan harkita idarusitsumabin käyttöä. Alustavien tutkimustulosten mukaan idarusitsumabi kumoaa dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen nopeasti ja lähes täydellisesti. (Heidbuchel ym. 2015)

2.3 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehdoista?

Idarusitsumabi on dabigatraanin spesifinen vasta-aine. Se sitoutuu dabigatraaniin ja sen metaboliitteihin voimakkaasti ja spesifisesti ja neutraloi niiden antikoagulaatiovaikutuksen (Valmisteyhteenveto, idarusitsumabi). Muilla hoitovaihtoehdoilla kuten verituuotteilla, hyytymistekijöillä, fibrinogeenillä ja traneksaamihapolla ei ole spesifistä vaikutusta dabigatraanin vaikutuksen kumoamiseen.

Idarusitsumabin etuna muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna on sen kyky kumota dabigatraanin antikoagulanttinen vaikutus hätätilanteessa nopeasti, kokonaan ja riittävän pitkäaikaisesti hemostaasin palauttamista varten.

2.4 Pohdinta

Dabigatraani on ensimmäinen suora antikoagulantti, jolle on olemassa spesifinen vastalääke. EHRA:n ohjeen mukaan idarusitsumabi näyttäisi tulevan osaksi vuotopotilaan hoitokettua silloin kun dabigatraania käyttävä potilas saa kohtalaisen, vakavan tai henkeä uhkaavan verenvuodon. Idarusitsumabia voidaan käyttää myös kiireellisen leikkauksen tai muun toimenpiteen yhteydessä, mikäli ei ole mahdollista odottaa dabigatraanin vaikutuksen luonnollista loppumista.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?

Idarusitsumabia koskevia satunnaistettuja faasin I–III alkuperäistutkimuksia haettiin PubMed -tietokannasta hakulausekkeella [Idarucituzumab AND dabigatran reversal]. Haku suoritettiin 14.10.2015. Hakutuloksena PubMedista saatiin neljä julkaisua (Pollack ym. 2015a, Pollack ym. 2015b, Glund ym. 2015a ja Glund ym. 2015b) kahdesta eri tutkimuksesta NCT01688830 ja NCT02104947.

3.1.1 Faasin I tutkimukset

Faasin I satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa (NCT01688830) testattiin idarusitsumabin farmakokineettisiä ominaisuuksia, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa terveillä 18–45 -vuotiailla miespuolisilla henkilöillä. Potilaat satunnaisesti suhteessa 3:1 saamaan idarusitsumabia tai lumetta.

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa (Glund ym. 2015a) testattiin idarusitsumabin farmakokineettisiä ominaisuuksia annosteltuna kasvavalla kerta-annoksella laskimoon. Tutkittavat saivat idarusitsumabia (n = 83) tai lumetta (n = 27).

Saman tutkimuksen toisessa vaiheessa (Glund ym. 2015b) testattiin idarusitsumabille sopivaa, dabigatraanin vaikutuksen kumoavaa annosmäärää sekä tehoa ja turvallisuutta. Kaikki tutkittavat (n = 47) saivat dabigatrania 220 mg kahdesti päivässä kolmen päivän ajan ja viimeinen kerta-annos dabigatrania annettiin neljäntenä päivänä kaksi tuntia ennen idarusitsumabin antoa. Ensisijainen lääkeaineen turvallisuuteen liittyvä lopputulosmuuttaja oli lääkeaineesta johtuvien haittavaikutusten ilmeneminen osallistujilla, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen dabigatrania. Tehoa mittaavia tulosmuuttajia tutkimuksessa olivat laimennettu trombiiniaika (diluted thrombin time, dTT), ekariiniaktivoitu hyytymisaika (ecarin clotting time, ECT), aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika (activated partial thromboplastin time, APTT) ja trombiiniaika (thrombin time, TT).

3.1.2 Faasin III RE-VERSE AD tutkimus

Tällä hetkellä on meneillään yksi prospektiivinen faasin III kohorttitutkimus, RE-VERSE AD (Pollack ym. 2015a ja Pollack ym. 2015b). Tutkimuksessa testataan idarusitsumabin toimivuutta, vaikuttavuutta ja turvallisuutta tosielämän kliinisissä olosuhteissa, joissa dabigatrania käyttävillä potilailla:

- a) on hallitsematon tai henkeä uhkaava verenvuoto, jonka hoitaminen vaatii antikoagulaation kumoamisen (*vuotokohortti*) tai
- b) he tarvitsevat hätäleikkausta tai muuta kiireellistä invasiivista toimenpidettä seuraavan 8 tunnin sisällä (*toimenpidekohortti*)

Tutkimusaineistoa kerätään parhaillaan 38 maasta ja yli 400 keskukselta. Tavoitteena on rekrytoida yhteensä enintään 300 dabigatrania käyttävää joko kontrolloimattoman tai henkeä uhkaavan verenvuodon tai kiireellisen leikkaus- tai muun toimenpiteen tarpeen vuoksi hoitoon hakeutuvaa yli 18-vuotiasta potilasta aikavälillä 5/2014 – 6/2017.

RE-VERSE AD -tutkimuksesta on 90 ensimmäisen potilaan osalta tehty välialalyysi, jossa idarusitsumabin turvallisuutta ja kykyä kumota dabigatraanin verta ohentava vaikutus on testattu kokonaisannoksella 5g. Analyysin tulokset on raportoitu osajulkaisussa Pollack ym. 2015b. RE-VERSE AD välialalyysin tuloksia raportoitaessa verenvuodon takia hoitoon hakeutuneista potilaista käytetään tästä eteenpäin nimitystä *vuotokohortti* (n = 51) ja kiireellistä toimenpidettä tarvinneista potilaista nimitystä *toimenpidekohortti* (n = 39).

RE-VERSE AD -tutkimuksessa lähes kaikki potilaat olivat iäkkäitä (mediaani-ikä 76,5 vuotta). Toimenpidekohortissa kaikki ja vuotokohortissa yli 90 prosenttia tutkittavista oli eteisvärinäpotilaita, joilla dabigatranihoidon indikaationa oli aivohalvauksen ehkäisy. Suurimmalla osalla vuotokohortissa syy hoitoon hakeutumiseen oli kallon sisäinen (35 %) tai maha-

suolikanavan verenvuoto (39 %). Lopuilla potilaista kyseessä oli traumaperäinen (18 %) tai muusta syystä (22 %) johtuva verenvuoto. Mediaaniaika edellisestä dabigatraaniannoksesta oli 15,4 tuntia ja vain 36 prosentilla potilaista alle 12 tuntia. Munuaisfunktio oli alentunut (kreatiniinipuhdistuma alle 80 ml/min) 65 prosentilla potilaista.

3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?

Tällä hetkellä meneillään olevan RE-VERSE AD -tutkimuksen (Pollack ym. 2015b) lisäksi ei ole meneillään muita tutkimuksia. Idarusitsumabista ei ole tehty tai tekeillä yhtään faasin III satunnaistettua kliinistä tutkimusta. RE-VERSE AD -tutkimuksen tutkimusasetelman (kohorttitutkimus) valintaa on perusteltu muun muassa eettisillä syillä. Valinnan perusteluja on kuvattu tarkemmin RE-VERSE AD -tutkimuksen tutkimusprotokollassa (Pollack 2015a).

3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kuolleisuuteen?

Idarusitsumabihoidon vaikutuksista kokonaiskuolleisuuteen ei ole yksiselitteistä näyttöä.

Faasin III RE-VERSE AD -tutkimuksessa 90 potilaan ryhmästä 18 potilasta kuoli 0–101 vuorokautta idarusitsumabin annosta. Jokaisen näistä kuolemantapauksista katsottiin olevan vuotoon, kiireelliseen toimenpiteeseen tai liitännäissairauteen liittyviä tapahtumia, jotka eivät itsessään liity idarusitsumabihoitoon. Kuolemaan johtaneita tapahtumia on käsitelty luvussa 4.1.

3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus dabigatraanin vaikutuksen kumoutumiseen?

RE-VERSE AD -tutkimuksessa ensisijaisena tulomuuttujana oli dabigatraanin vaikutuksen kumoutumisen maksimaalinen prosenttiosuus. Maksimiprosenttiosuus laskettiin niiden potilaiden osalta, joilla dTT- tai ECT- arvot ennen toimenpidettä olivat normaaliviitearvojen yläpuolella. Laimennettu trombiiniaika (dTT) oli alkutilanteessa viitearvojen yläpuolella 76 prosentilla (68/90) ja ekariiniaktivoitu hyytymisaika (ECT) 90 prosentilla (81/90) potilaista.

Idarusitsumabin todettiin (annoksella 5 g) kumoavan dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen kaikilla potilailla täydellisesti minuuttien kuluessa idarusitsumabi-infusiosta.

3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus laboratorioarvoihin tai toissijaisiin tulomuuttujiin?

RE-VERSE AD -tutkimuksessa dabigatraanin antikoagulaatiovaikutuksen kumoutumista ja kumoutumisen kestoa arvioitiin seuraavien laboratorioparametrien avulla: dTT (laimennettu trombiiniaika), ECT (ekariiniaktivoitu hyytymisaika), APTT (aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika) ja TT (trombiiniaika). Sitoutumattoman dabigatraanin pitoisuuden muutosta käytettiin kuvastamaan farmakologisesti aktiivista dabigatraanipitoisuutta. Arviot verenvuodon määrästä ja hemostaasin palautumisesta perustuivat hoitavan lääkärin tekemään kliiniseen arvioon.

3.5.1 Laimennettu trombiiniaika (dTT), ekariiniaktivoitu hyytymisaika (ECT), aktivoitu partiaalinen tromboplastiiniaika (APTT) ja trombiiniaika (TT)

Kohonnut dTT todettiin lähtötilanteessa 76 prosentilla potilaista ja kohonnut ECT 90 prosentilla potilaista. Potilailla, joilla dTT- ja ECT-arvot olivat normaaliarvojen yläpuolella ennen toimenpidettä, dTT normalisoitui neljän ensimmäisen tunnin kuluessa idarusitsumabi-infusiosta 96 prosentilla potilaista ja ECT 89 prosentilla potilaista. Vuorokauden kuluttua idarusitsumabi-infusiosta dTT oli normaaliarvojen rajoissa 86 prosentilla potilaista ja ECT 64 prosentilla potilaista. Samansuuntaisia tuloksia raportoitiin myös muihin laboratorioarvoihin, kuten APTT ja TT liittyen.

3.5.2 Sitoutumattoman dabigatraanin pitoisuus plasmassa

Lähtötilanteessa dabigatraanin kokonaispitoisuuden mediaani plasmassa oli vuotokohortissa 132 ng/ml (vaihteluväli 5–886) ja toimenpidekohortissa 114 ng/ml (vaihteluväli 7–3600). Sitoutumattoman dabigatraanin osuus tästä oli 84 ng/ml (vaihteluväli 3–641) ja 76 ng/ml (vaihteluväli 4–2880), samassa järjestyksessä. Sitoutumattoman dabigatraanin pitoisuudet plas-

massa pienenivät välittömästi idarusitsumabiannostelun jälkeen alle 20 ng/ml:aan kaikilla, paitsi yhdellä potilaalla. Pitoisuudet pysyivät alle 20 ng/ml 24 tuntia idarusitsumabiannostelun jälkeen 79 prosentilla potilaista. Idarusitsumabin annostelun jälkeisestä tukostai-pumuksen lisääntymisestä ei ollut havaintoja.

3.5.3 Verenvuodon määrä ja tyrehtyminen (hemostaasi)

Arviot verenvuodon määrästä ja hemodynaamisesta stabiliteetista (vuotokohortti) sekä verenvuodon vakavuusasteesta ja verenvuodon tyrehtymisestä toimenpiteen aikana (toimenpidekohortti) perustuivat hoitavan lääkärin arvioon. Vuotokohortissa kliininen vuotoarvio tehtiin 35 potilaalle, ja tutkijan raportoima vuodon tyrehtymisen mediaaniaika oli 11,4 tuntia. Niiden 36 potilaan joukosta, joille tehtiin jokin toimenpide, hoitava lääkäri arvioi leikkauksen aikaisen verenvuodon tyrehtymisen olleen normaalia 33 potilaan (92 %) kohdalla ja lievästi tai kohtalaisesti viivästynyttä 3 potilaalla (8 %).

3.6 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

Hoidon vaikutuksen eroista eri potilasryhmissä on saatavilla tutkimusnäyttöä vain hyvin rajallisesti. Dabigatraanin eliminaatio tapahtuu hitaammin potilailla, joiden munuaisfunktio on alentunut. Myös idarusitsumabin eliminaatio on hitaampaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Tähän mennessä saatujen tutkimustulosten perusteella munuaisten vajaatoiminta ei kuitenkaan heikennä idarusitsumabin dabigatraanin kumoavaa vaikutusta. Lääkeannosta ei myöskään tarvitse muuttaa tämän takia.

3.7 Pohdinta

Dabigatraanin kohdalla kliinikoiden huoli kohdistuu vuotoriskiin, ja siihen kuinka antikoagulaatiovaikutus on mahdollista hätätilanteessa kumota nopeasti. Vastalääkettä ei ole tähän asti ollut saatavilla ja tämä on mahdollisesti rajoittanut dabigatraanin tai yleisemmin muidenkin uusien antikoagulaatiohoitojen käyttöä. Aikaisemmin käytössä olleilla hoitokeinoilla vuodon hallinta on ollut epävarmempaa.

Tilanteita, joissa antikoagulaatiovaikutuksen välitön kumoaminen on ehdottoman tarpeellista, on todennäköisesti vähän. Tarve dabigatraanin vastalääkkeelle ilmenee erityisesti kallon sisäisen tai muun vakavan, henkeä uhkaavan verenvuodon sattuessa tai tilanteissa, joissa hätäleikkaus tai muu kiireellinen toimenpide pitää tehdä välittömästi tai muutaman tunnin sisällä.

Dabigatraanin maksimipitoisuus saavutetaan 1,5–2 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta ja lääkeaineen puoliintumisaika on lyhyt (12–17 h). Mikäli edellisestä dabigatraaniannoksesta on kulunut alle kaksi tuntia, on vaikutuksen osittainen kumoaminen mahdollista lääkehiilen avulla. Mikäli kyseessä ei ole henkeä uhkaava verenvuoto tai kiireellisen toimenpiteen tarve, dabigatraanin vaikutuksen hemostaasin kannalta riittävään kumoutumiseen voi riittää dabigatraanin hoidon keskeyttäminen ja lääkeaineen luonnollisen eliminaation odottaminen.

4 TURVALLISUUS

4.1 Millaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaalle?

Idarusitsumabihoitoon liittyen ei ole todettu haittavaikutuksia. Arvio perustuu 224 terveen henkilön aineistoon faasin I tutkimuksessa sekä 123 potilaan aineistoon meneillään olevassa faasin III tutkimuksessa (Valmisteyhteenveto, idarusitsumabi).

Faasin III RE-VERSE AD -tutkimuksessa 21 potilaalla (13 potilasta vuotokohortista ja 8 potilasta toimenpidekohortista) kuitenkin ilmeni vakavaan tai henkeä uhkaavaan tilanteeseen liittyviä seurannaisvaikutuksia tai komplikaatioita. Kuolemantapauksia oli kaikkiaan 18, yhdeksän kummassakin kohortissa. Kuolleisuus 96 tunnin kuluessa idarusitsumabihoiton jälkeen näytti pääosin liittyvän hoitotilanteeseen (esimerkiksi verenmyrkytykseen liittyvä shokki, kallon sisäinen verenvuoto, useiden vitaalielinten pettäminen, hemodynaaminen kollapsi, hengityspysähdys ja sydänpysähdys). Myöhemmin seuranta-aikana tapahtuneet kuolemat (n = 9) liittyivät rinnakkaissairauksiin. Näillä tapahtumilla ei ole osoitettavissa syy-yhteyttä idarusitsumabihoitoon.

Tromboottisia tapahtumia, kuten syvä laskimotukos, keuhkoveritulppa, sydäninfarkti tai aivohalvaus, ilmeni yhdellä potilaalla alle kolmen vuorokauden kuluessa ja neljällä potilaalla yli kolmen vuorokauden kuluessa idarusitsumabin annostelusta. Kenelläkään näistä potilaista ei ollut antikoagulaatiohoitoa käytössä tapahtuman sattuessa. Muita vakavia tapahtumia olivat maha-suolikanavan vuoto sekä leikkauksen jälkeinen haavainfektio, delirium, sydänpysähdys ja keuhkoödeema. Myöskään näillä tapahtumilla ei ole osoitettavissa syy-yhteyttä idarusitsumabihoitoon.

Faasin I kliinisissä tutkimuksissa on havaittu haittoja, kuten kuume, ihottuma ja kutina, joiden osalta yliherkkyysoireiden osuutta haittojen ilmenemiseen ei ole voitu täysin pois sulkea. Prospektiivisessä RE-VERSE AD -tapaustutkimuksessa ei ole tullut esiin yhtään yliherkkyysoireita.

Noin 13 prosentilla tutkittavista havaittiin ennestään olevia vasta-aineita, joilla oli ristireaktiivisuutta idarusitsumabin kanssa. Näillä henkilöillä ei havaittu yliherkkyysoireita tai vaikutusta idarusitsumabin farmakokinetiikkaan tai kumoavaan vaikutukseen. Hoidon myötä syntyneitä idarusitsumabivasta-aineita havaittiin pieninä pitoisuuksina 4 prosentilla henkilöistä (Valmisteyhteenveto, idarusitsumabi).

4.2 Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille (vasta-aiheet)?

RE-VERSE AD -tutkimuksessa 90 prosenttia potilaista oli yli 65-vuotiaita, ja 60 prosenttia oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Tähänastisen tutkimusnäytön perusteella ei ole havaittu eroa idarusitsumabin turvallisuudessa ja tehossa iäkkäillä potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna, vaikkakaan suurempaa herkkyyttä lääkeaineelle joidenkin vanhempien potilaiden osalta ei voida pois sulkea. (FDA 2015)

RE-VERSE AD -tutkimuksessa 52 prosentilla potilaista oli lievä tai keskivaikea (kreatiniinipuhdistuma 30–80 ml/min) ja 13 prosentilla vaikea (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminta ei näytä muuttavan idarusitsumabin kumoavaa vaikutusta, vaikka vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskeva johtopäätös tehdään vain pienen potilasryhmän perusteella (n = 12). Toisaalta on huomiotava, että dabigatranin käyttöä ei suositella lainkaan potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (Valmisteyhteenveto, dabigatranin). Idarusitsumabin valmisteyhteenvedon mukaan idarusitsumabin annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Muista käyttöön liittyvistä mahdollisista rajoitteista tai varotoimista on mainittu erikseen valmisteyhteenvedossa.

4.3 Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Idarusitsumabin turvallisuutta hoitovaihtoehtoihin verrattuna ei tiedetä.

4.4 Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?

Idarusitsumabin mahdollisista haitallisista yhteisvaikutuksista ei ole toistaiseksi saatavilla tutkimusnäyttöä. Farmakokineettisten ominaisuuksien ja hyvin spesifisen dabigatraaniin sitoutumisen perusteella kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa pidetään epätodennäköisinä (Valmisteyhteenvedo, idarusitsumabi).

4.5 Pohdinta

Päätelmät idarusitsumabin suotuisasta haittaprofiilista perustuvat vasta hyvin vähäiseen tutkimusnäyttöön. Harvinaisempien haittojen havaitseminen pienistä potilasmääristä ei ole mahdollista. Lisäksi immunogeenisuuden merkityksestä ei ole tietoa, mikäli potilaalle annostellaan idarusitsumabia uudestaan jonkin toisen vuototapahtuman tai kiireellisen toimenpiteen yhteydessä.

RE-VERSE AD -tutkimuksessa tutkimuspopulaatio oli iäkästä (keski-ikä ≥ 75 vuotta), ja potilaat olivat monisairaita. Syy hoitoon hakeutumiseen oli akuutti, henkeä uhkaava verenvuoto tai kiireellistä toimenpidettä vaativa tilanne. Lähes kaikilla tutkimuspotilailla dabigatraanin käyttöaihe oli eteisvärinäan liittyvän aivohalvauksen ehkäisy. Noin 20 prosentilla potilaista ilmeni vakava kuolemaan johtava tapahtuma 0–101 vuorokautta toimenpiteen jälkeen. Yhtään näistä kuolemantapauksista ei voitu liittää suoraan idarusitsumabihoitoon, vaan tapahtumat voitiin yhdistää hoitotilanteeseen, potilaan sairauteen tai muihin samanaikaisiin liitännäissairauksiin. Toisaalta tässä kontekstissa, ja vertailuhoitojen puuttuessa, lääkkeeseen liittyvien haittojen ja muiden tapahtumien erottaminen toisistaan voi olla paikoin haasteellista.

5 KUSTANNUKSET

5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Kustannusten arviointia varten idarusitsumabin myyntiluvan haltija toimitti Fimealle aineistoa, jota hyödynnettiin kustannuksiin liittyvän selvityksen laatimisessa. Aineistoon sisältyi selvitys, jossa oli kuvattu kustannusten arviointiin käytetyt menetelmät sekä tulokset. Lisäksi aineistoon sisältyi kustannusten arvioinnissa käytetty tietotekninen sovellus sekä muuta valmisteesiin liittyvää tietoa.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten analyysissä käytettiin pääpiirteittäin seuraavia lähestymistapoja:

- Antikoagulaation kumoamista idarusitsumabilla verrattiin tilanteeseen, jossa anti-koagulaatio pyrittiisiin kumoamaan ilman idarusitsumabia.
- Hoidon kustannuksia arvioitiin erikseen maha-suolikanavan vuotojen, kallonsisäisten vuotojen, muiden henkeä uhkaavien vuotojen sekä kiireellisten leikkausten tai toimenpiteiden osalta. Lisäksi näiden budjettivaikutuksista esitettiin yhdistetty arvio.
- Kokonaiskustannusten arvioinnissa huomioitiin tarvittavien lääke- ja verivalmisteiden kustannukset, komplikaatioiden hoitoon liittyvät kustannukset sekä sairaala- ja tehohoitopäivistä syntyvät kustannukset. Idarusitsumabin lääkekustannus perustui myyntiluvan haltijan esittämään arvioon valmisteen hinnasta, koska vahvistettua hintaa ei ole vielä saatavilla.
- Yksikkökustannukset perustuivat suomalaisiin hintatietoihin. Resurssienkäytön tarve perustui tutkimustietoon (siltä osin kuin sitä oli saatavilla) sekä arvioihin.
- Budjettivaikutukset esitettiin viiden vuoden aikajaksolle. Kustannuksia arvioitaessa käytettiin 3,0%:n diskonttokorkoa.
- Perusanalyysin lisäksi keskeisiä hoidon kokonaiskustannuksiin vaikuttavia tekijöitä tarkasteltiin herkkyyksianalyysillä.

Tässä osa-alueessa on esitetty lyhyesti myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä käytetyt menetelmät ja tulokset. Tuloksiin liittyvät kommentit sekä mahdollisten lisäanalyysien tulokset ovat esitetty kunkin osuuden jälkeen.

5.2 Mikä on arvioitavan lääkkeen (ja sen hoitovaihtoehtojen) hinta?

5.2.1 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Arvioinnin kirjoittamisen hetkellä idarusitsumabilla ei ollut vielä tukkumyyntihintaa Suomessa. Myyntiluvan haltija esitti idarusitsumabille hoidon hinta-arvioksi 2 500 euroa. Todellinen hoidon kustannus selviää, kun valmiste tulee markkinoille Suomessa. **Taulukossa 2** on eritely idarusitsumabiin vertailtavien lääkkeiden sekä verituotteiden yksikköhintoja.

Taulukko 2. Vertailtavien lääkkeiden ja verituotteiden yksikköhinnat myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä.

Valmiste tai hoitotoimenpide	Yksikkökustannus (€)	Lähde
Dialyysi	350,00	Dialyysikeskus. HUS Palveluhinnasto 2015, osa 2.
Idarusitsumabi	2 500,00	Myyntiluvan haltijan arvio idarusitsumabin lääkekustannuksista (2 x 2,5 g)
Jääplasma	350,00	HYKS Akuutti, verensiirto. HUS Palveluhinnasto 2015, osa 2.
Punasolusiirto	350,00	HYKS Akuutti, verensiirto. HUS Palveluhinnasto 2015, osa 2.
PCC (Octaplex 1000IU)	1 400,00	Confidex, Cofact, Octaplex, wp 0,7 €/IU, Total Dose 2000 IU
aPCC (Feiba 1000IU)	2 999,15	Feiba 1000IU, wp 856,90€ (PPB 1.10.2015)
Aktivoitu rekombinantti FVIIa 1mg	4 006,86	Novoseven 1mg, 2mg, 5mg, 8mg, wp 636,01€/mg = 0,09mg/kg = 6,3mg Novoseven

Taulukossa 3 on havainnollistettu myyntiluvan haltijan laskemia antikoagulaation kumoamisen ja vuodon hallinnan kustannuksia eri vuoto- tai kiireellistä leikkausta vaativissa tilanteissa.

Maha-suolikanavan vakavissa vuodoissa antikoagulaation kumoamisen ja vuodon hallinnan kustannukset ilman idarusitsumabia koostuvat pääosin veren ja muiden verituotteiden käytöstä, vuotoon liittyvistä operatiivisista toimenpiteistä sekä veren hyytymistekijöiden käytöstä (erityisesti aPCC). Idarusitsumabilla hoidettaessa kustannukset koostuvat pääosin vastalääkkeen lisäksi operatiivisista toimenpiteistä sekä veren ja muiden verituotteiden käytöstä. Idarusitsumabihoito itsessään lisää hoidon lääkekustannuksia 2 500 eurolla, mutta arvioissa oletettiin verituotteiden sekä erityisesti hyytymistekijöiden käyttötarve vähäisemmäksi, jolloin ero vaikutuksen kumoamisen ja vuodon hallinnan kustannuksissa on hieman alle 1 100 euroa.

Kallon sisäisissä vuodoissa antikoagulaation kumoamisen ja vuodon hallinnan kustannukset ilman idarusitsumabia koostuvat pitkälti operatiivisista toimenpiteistä ja hyytymistekijähoitojen käytöstä (erityisesti PCC ja aPCC). Idarusitsumabia käytettäessä hyytymistekijöitä ei ole oletettu tarvittavan. Muutoin kustannusnäkökulmasta tarkasteltuna tilanne on jokseenkin vastaava kuin ilman idarusitsumabia.

Muissa henkeä uhkaavissa vuodoissa antikoagulaation kumoamisen ja vuodon hallinnan kustannukset ilman idarusitsumabia koostuvat suurelta osin operatiivisista toimenpiteistä, hyytymistekijöiden käytöstä sekä veren ja muiden verituotteiden käytöstä. Idarusitsumabia käytettäessä hyytymistekijöiden tarve on huomattavasti vähäisempi. Muilta osin kustannukset vastaavat pitkälti toisiaan.

Kiireellisissä leikkauksissa ja toimenpiteissä kustannukset ilman idarusitsumabihoitoa koostuvat pääosin hyytymistekijä aPCC:stä sekä veren ja muiden verituotteiden käytöstä. Idarusitsumabia käytettäessä kustannukset koostuvat vastalääkkeen lääkekustannuksista itsessään.

Taulukko 3. *Myyntiluvan haltijan toimittamaan arvioon perustuvat laskelmat hoitovaihtoehtojen potilaskohtaisista vaikutuksen kumoamiseen ja vuodon hallintaan liittyvistä kustannuksista.*

	Hoidon kustannus idarusitsumabilla (€)	Hoidon kustannus ilman idarusitsumabia (€)	Erotus (€)
Vatsan- ja suoliston sisäiset vuodot (GI)	5 669,72	4 599,14	1 070,58
Kallon sisäiset vuodot (ICH)	6 782,74	5 731,16	1 051,58
Muut henkeä uhkaavat vuodot	7 521,95	6 375,72	1 146,23
Kiireelliset leikkaukset tai toimenpiteet	2 934,96	1 193,76	1 741,2

5.2.2 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittamissa arvioissa idarusitsumabi lisää lääkekustannuksia 2 500 eurolla potilasta kohden. Toisaalta kustannussäästöjä on oletettu syntyvän veren ja verit tuotteiden sekä hyytymistekijöiden vähäisemmästä käyttötarpeesta. Vaikutuksen kumoaminen sekä vuodon hallintaan liittyvät interventiot ovat kokonaisuudessaan potilasta kohden noin 1 100 – 1 700 euroa kalliimpia silloin, kun idarusitsumabia käytetään.

Arviot, erityisesti ilman idarusitsumabihoitoa, perustuvat pitkälti oletuksiin. Menettely on sikäli perusteltua, että yksityiskohtaisempaa aineistoa ei ole käytettävissä. On sinänsä uskottavaa, että verta ja verit tuotteita sekä hyytymistekijöitä tarvittaisiin joissain tilanteissa vähemmän, mikäli idarusitsumabihoitoa käytetään. Tarkoista määristä sen sijaan ei ole saatavilla tutkimustietoa. Asian merkitys budjettivaikutuksen kannalta on melko pieni.

5.3 Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti (hoitovaihtoehtoihin verrattuna)?

5.3.1 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Taulukossa 4 on eritelty kustannusten jakautumista eri hoitoskenaarioissa myyntiluvan haltijan esittämien arvioiden mukaisesti. Erot hoidon arvioiduissa kokonaiskustannuksissa johduttavat pääsääntöisesti seuraavista tekijöistä:

- Vuototyypistä tai kiireellisestä toimenpiteestä riippumatta vuodeosastojakson on oletettu olevan yhden vuorokauden lyhyempi, mikäli hoidossa käytetään idarusitsumabia. Lisäksi tehohoitojakson on oletettu olevan 0–0,9 vuorokautta lyhyempi hoitoskenaariosta riippuen.
- Verit tuotteiden, hyytymistekijöiden ja traneksaamihapon käyttötarpeen oletettiin vähenevän lähes kaikissa vuototilanteissa idarusitsumabia käytettäessä.

Taulukko 4. *Hoidon arvioidut kokonaiskustannukset eri hoitoskenaarioissa myyntiluvan haltijan toimittaman arvion mukaan.*

	Hoidon kustannus idarusitsumabilla (€)	Hoidon kustannus ilman idarusitsumabia (€)	Erotus (€)
Maha-suolikanavan vuodot			
Interventio	5 669,72	4 599,14	1 070,58
Komplikaatioiden hoito	10,04	89,50	-79,46
Sairaalahajakson pituus	8 224,00	9 653,49	-1 429,49
Yhteensä	13 903,76	14 342,13	-438,37
Kallon sisäiset vuodot			
Interventio	6 782,74	5 731,16	1 051,58
Komplikaatioiden hoito	0,00	94,44	-94,44
Sairaalahajakson pituus	9 708,33	10 532,78	-824,45
Yhteensä	16 491,08	16 358,38	132,7
Muut henkeä uhkaavat vuodot			
Interventio	7 521,95	6 375,72	1 146,23
Komplikaatioiden hoito	15,45	89,50	-74,05
Sairaalahajakson pituus	8 903,85	10 432,13	-1 528,28
Yhteensä	16 441,24	16 897,35	-456,11
Kiireelliset leikkaukset tai toimenpiteet			
Interventio	2 934,96	1 193,76	1 741,2
Komplikaatioiden hoito	11 556,61	12 653,75	-1 097,14
Sairaalahajakson pituus	10 833,08	12 149,92	-1 316,84
Yhteensä	25 324,64	25 997,43	-672,79

5.3.2 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan toimittaman arvion mukaan idarusitsumabin käyttö lisää lääkekustannuksia sairaalassa, mutta tuo kustannussäästöjä komplikaatioiden hoidon sekä erityisesti sairaalajakson pituuden lyhentymisen avulla. Tämän vuoksi hoidon arvioidut kokonaiskustannukset ovat idarusitsumabihoitossa jokseenkin yhtäläiset tai hieman pienemmät kuin ilman idarusitsumabia.

Idarusitsumabilla saavutettu säästö kokonaiskustannuksissa nojaa ensisijaisesti tehohoitojakson 0–0,9 vuorokauden sekä vuodeosastojakson yhden hoitovuorokauden lyhenemiseen. Arvio perustuu oletukseen, ja tällaisesta vaikutuksesta ei ole saatavilla tutkimusnäyttöä.

5.4 Mitä epävarmuustekijöitä arvioihin liittyy?

5.4.1 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysissa oli tunnistettu viisi keskeistä tekijää, jotka vaikuttavat idarusitsumabin käytön tuomien mahdollisten lisäkustannusten tai kustannussäästöjen muodostumiseen. Kustannustekijät ovat: tehohoitovuorokausien, hyytymistekijöiden käytön, vuodeosastopäivien, punasolusiirotojen tarpeen sekä jääplasman käytön tarpeen väheneminen. Myyntiluvan haltija esitti yksisuuntaisia herkkyyssanalyysseja, jossa vaihdeltiin näiden tekijöiden yksikkökustannuksia siten, että yksikkökustannus oletettiin perusanalyysia puolet pienemmäksi tai kaksi kertaa suuremmaksi.

Herkkyyssanalyysin tulosten perusteella idarusitsumabihoito lisää pienessä määrin hoidon kokonaiskustannuksia, mikäli tehohoitovuorokauden tai hyytymistekijöiden yksikköhinta oletetaan perusanalyysia puolet pienemmäksi. Muissa tapauksissa herkkyyssanalyysin perusteella idarusitsumabin käyttö tuo säästöjä kokonaiskustannuksiin.

5.4.2 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysit liittyvät hoidon kokonaiskustannusten kannalta keskeisiin tekijöihin. Fimean näkökulmasta keskeisin epävarmuustekijä myyntiluvan haltijan esittämissä arvioissa on, että ne perustuvat merkittäviltä osin oletuksiin erityisesti sairaala- ja tehohoitopäivien määrän vähenemisestä.

Tutkimusnäytön perusteella dabigatranin vaikutus voidaan luotettavasti kumota idarusitsumabilla. Hoidosta ilman idarusitsumabia ei ole tutkimusnäyttöä, mutta erilaisia keinoja vaikutuksen kumoamiseen tai vuodon hallintaan on ollut käytössä. Näistä ei ole merkittävässä määrin muuta kuin kokemusperäistä tietoa. Myöskään idarusitsumabin vaikutuksista jatkohoitoon tai siihen liittyvään resurssien käyttöön ei ole tutkimusnäyttöä, verrattuna siihen, että idarusitsumabihoitoa ei käytetä.

5.5 Pohdinta ja budjettivaikutukset

5.5.1 Idarusitsumabin potilaskohtaiset kustannukset

Yrityksen toimittamassa budjettivaikutusmallissa arvioitiin idarusitsumabinhoidon lisäävän vaikutuksen kumoamiseksi tarvittavia lääkekustannuksia noin 1 000–1 700 euroa verrattuna tilanteeseen, jossa idarusitsumabia ei käytetä. Arviossa huomioitiin idarusitsumabin hankinnan lisäksi muiden hoidossa käytettävien verit tuotteiden ja hyytymistekijöiden oletettavasti vähentynyt tarve.

Potilaskohtainen kokonaiskustannus oli yrityksen arvion mukaan joitakin satoja euroja pienempi idarusitsumabihoitoa käytettäessä kuin ilman sitä. Kustannusten säästö perustui lähinnä oletukseen tehohoito- ja vuodeosastojaksojen lyhenemisestä idarusitsumabia käytettäessä.

Yrityksen lähestymistapa oli Fimean näkemyksen mukaan periaatteessa mielekäs ja toimiva. Arvion suurin heikkous liittyy tiedon puutteeseen. Idarusitsumabin käytöstä aiheutuvat kustannukset ja mahdollinen kustannussäästö riippuvat täysin siitä, missä määrin idarusitsumabihoito vähentää muiden hoitojen tai hoitopäivien tarvetta. Yritys ei esitä näiden oletustensa tueksi tutkimusnäyttöä.

Mikäli oletetaan, että idarusitsumabi ei vaikuta merkittävästi muihin vaikutuksen kumoamiseen ja vuodon hallintaan tarvittaviin hoitotoimenpiteisiin eikä vuodeosasto- tai tehohoitopäi-

vien määriin, potilaskohtainen lisäkustannus idarusitsumabihoitoa käytettäessä on idarusitsumabin arvioidun hankintahinnan suuruinen eli 2 500 euroa. Tätä voi pitää potilaskohtaisen lisäkustannusten ylärajana. Jos taas oletetaan, että vaikutus muiden lääkkeiden käyttöön on yrityksen esittämän arvion mukainen, mutta sairaalajaksoissa ei ole merkittävää eroa, idarusitsumabihoiton potilaskohtainen lisäkustannus on noin 1 000–1 700 euroa. Jos taas idarusitsumabihoiton vaikutukset toteutuvat yrityksen arvion mukaisena, potilaskohtainen kustannussäästö on noin 500 euroa. Tätä voi pitää potilaskohtaisen kustannuksen alarajana, eli toisin sanoen potilaskohtainen säästövaikutus on korkeintaan 500 euroa.

Arvioinnissa ei tullut esiin lääkkeen hankintakustannuksen lisäksi muita kustannuksia lisääviä tekijöitä, esimerkiksi haittojen hoidosta aiheutuvia kustannuksia. Idarusitsumabihoiton potilaskohtainen kustannus sijoittunee siis todennäköisesti 500 euron säästön ja 2 500 euron lisäkustannuksen välille.

5.5.2 Potilasmäärästä

Fimean arvion mukaan idarusitsumabihoitoa tulisi käyttämään noin 90–100 potilasta vuodessa. Arvio perustuu dabigatraanin käytön määrään, joka oli Suomessa noin 4 500 potilasvuotta vuonna 2014 (Fimean tukkumyyntirekisteri), sekä RE-LY tutkimuksen tietoihin vuotojen ilmaantumisesta (Fimea KAI 4/2012). Henkeä uhkaavia vuotoja ilmaantui RE-LY tutkimuksessa 2x110 mg:n dabigatraaniannoksella 1,22 prosentille vuodessa ja 2x150 mg:n annoksella 1,45 prosentille vuodessa. Näiden lukujen perusteella potilaita voidaan arvioida olevan vuositasolla noin 60. Tämän lisäksi tulisivat kiireellistä toimenpidettä vaativat potilaat, joita voidaan RE-VERSE AD-tutkimuksen rekrytoinnin perusteella arvioida olevan hieman yli puolet vuotopotilaiden määrästä, eli noin 30–40 potilasta. Yritys esitti samansuuruisia arvioita potilasmäärästä. Potilasmäärän voidaan olettaa kasvavan tulevaisuudessa, mikäli dabigatraanin käyttö lisääntyy.

5.5.3 Budjettivaikutuksesta

Jos idarusitsumabilla hoidetaan noin 100 potilasta vuodessa ja hoito ei aiheuta muutosta sairaalajaksoissa, Fimean arvion mukaan todennäköinen budjettivaikutus (lisäkustannus) Suomessa on noin 100 000–170 000 euroa vuodessa.

Jos yrityksen arvio hoidon vaikutuksesta sairaalajaksoihin toteutuu, saadaan idarusitsumabihoitolla noin 50 000 euron vuosittainen kustannussäästö. Maksimissaan budjettivaikutus (lisäkustannus) on noin 250 000 euroa vuodessa, mikäli idarusitsumabin hankintahinta on 2 500 euroa potilasta kohden ja sen avulla ei voitaisi säästää muita kustannuksia ollenkaan.

Saatavilla oleva tieto ei mahdollista tarkempaa arviota hoidon budjettivaikutuksista. Hoidon kustannustasosta ja potilasmäärästä johtuen budjettivaikutus ei todennäköisesti tule olemaan suuri.

LÄHTEET

Dabigatraanin hoidollinen ja taloudellinen arvo eteisvärinäpotilaan antikoagulaatiohoitona aivohalvausten ja systeemisten veritulppien ehkäisyssä varfariiniin verrattuna. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2012. 124 s. ISBN 978-952-5624-25-0. Tekstiviite (Fimea KAI 4/2012)

FDA (2015). Praxbind® (idaricizumab). Highlights of prescribing information. Revised 10/2015. [siteerattu 2.11.2015] http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025lbl.pdf

Glund S, Moschetti V, Norris S, ym. (2015a). A randomized study in healthy volunteers to investigate the safety, tolerability and pharmacokinetics of Idarusitsumab, a specific antidote to dabigatran. *Trombosis and Haemostasis* 113.5/2015:943-951.

Glund S, Strangier J, Schmohl M, ym. (2015b). Safety, tolerability, and efficacy of Idarusitsumab for the reversal of the anticoagulant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. *Lancet* 2015;386:680–90.

Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, ym. (2014). Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015, August 31. doi:10.1093/europace/euv309.

Niemi T, Armstrong E, Reitala J, ym. (2012). Suositus antitromboottisen lääkityksen kumoamiseksi Töölön sairaalassa. Töölön sairaala 14.6.2012. http://hematology.fi/sites/default/files/antitromboottisen_laakityksen_kumoaminen_toolon_sairaalassa_14_6_2012.pdf [siteerattu 14.10.2015]. Tekstiviite (HUS 2012)

Pollack CV Jr., Reilly PA, Bernstein R, ym. (2015a). Design and rationale for RE-VERSE AD: A phase 3 study of Idarusitsumab, a specific reversal agent for dabigatran.

Pollack CV Jr., Reilly PA, Eikelboom MB, Glund S, Verhamme P, ym. (2015b). Idarusitsumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:6:511–20.

Suomen Kardiologisen Seuran tromboosijaos (2013): Suorat oraaliset antikoagulantit ei-läppäperäisessä eteisvärinässä - EHRA:n Käytännön hoito-opas. http://fincardio-fibin.directo.fi/@Bin/7f01ed26e0d97b32c9a5e72c80427b59/1447747840/application/pdf/1146202/KeyMessages_EHRA_NOAC_Finland%20BD.pdf [siteerattu 17.11.2015]

Valmisteyhteenvedo, Pradaxa® (dabigatraani), 28.9.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf [siteerattu 17.11.2015]

Valmisteyhteenvedo, Praxbind® (idaricizumabi), 1.12.2015. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf [siteerattu 3.12.2015]



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio