



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 2/2017

MEPOLITSUMABI VAIKEAN
EOSINOFIILISEN ASTMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

MEPOLITSUMABI VAIKEAN EOSINOFIILISEN ASTMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2017

Julkaisuajankohta maaliskuu 2017

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2017

Julkaisija

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

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-74-8

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

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

Vesa Kiviniemi

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

Tuomas Oravilahti

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

Piia Rannanheimo

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

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Paula Kauppi

Dosentti, keuhkosairauksien ja allergologian erikoislääkäri
Osastonylilääkäri
HYKS, Iho- ja allergiasairaala

Arviointiin liittyvät sidonnaisuudet: asiantuntijapalkkiot (GSK, Teva); kongressimatkat lääkeyritysten rahoittamana (GSK, Novartis); Suomen keuhkolääkäriyhdistyksen jäsen

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijankommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	5	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	17
RESUMÉ.....	6	3.5	Epäsuora vertailu reslitsumabiin.....	18
ABSTRACT.....	7	3.6	Mepolitsumabi-hoidon turvallisuus.....	19
LYHENTEET.....	8	3.7	Epävarmuustekijät.....	20
1 JOHDANTO.....	9	3.8	Pohdinta.....	23
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT.....	10	4	KUSTANNUKSET.....	25
2.1 Mepolitsumabi ja sen käyttöaihe.....	10	4.1	Mepolitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset.....	25
2.2 Vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdot.....	10	4.2	Mepolitsumabi-hoidon budjettivaikutus.....	25
2.3 Mepolitsumabin ja reslitsumabin käyttö Suomessa.....	11	4.3	Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät.....	28
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS.....	12	4.4	Pohdinta.....	30
3.1 Mepolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	12	LÄHTEET.....		32
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	13	Liite 1: Kirjallisuushaku ja meneillään olevat tutkimukset.....		35
3.3 Mepolitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	13	Liite 2: Tutkimuspopulaatioiden ominaisuudet.....		37
		Liite 3: Kooste ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamista raporteista ja kannanotoista.....		38
		Liite 4: Budjettivaikutuksen skenaarioanalyysit.....		40

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Mepolitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2017. 43 s. ISBN 978-952-5624-74-8.

Mepolitsumabi on biologinen astmalääke (IL-5-vasta-aine), joka on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Mepolitsumabin (100 mg s.c.) vaikutuksia ja turvallisuutta on tutkittu kahdessa lumekontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (MENSA- ja SIRIUS). Mepolitsumabin hoidolliset vaikutukset näissä tutkimuksissa ovat johdonmukaiset, mutta vaatimattomat lumeeseen verrattuna.

MENSA-tutkimuksessa kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohden oli mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä 0,83 ja lumeryhmässä 1,74. Mepolitsumabin vaikutukset sairausspesifiseen elämänlaatuun sekä osin myös astman hallintaan näyttäisivät olevan kliinisesti merkittäviä. Vaikutuksia bronkodilataatiota edeltävään uloshengityksen sekuntikapasiteettiin ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP:n) mukaan mepolitsumabin turvallisuusprofiiliin ei liity vakavia huolenaiheita.

Mepolitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidihoidon haittavaikutuksiin ei ole tutkittu. Yhdessä aktiivisen intervention kanssa mepolitsumabilla on suotuisa vaikutus systeemisen kortikosteroidiannoksen vähenemiseen, mutta vaikutus on melko vaatimaton. SIRIUS-tutkimuksessa 54 % mepolitsumabi-ryhmän potilaista ja 33 % lumeryhmän potilaista onnistui pienentämään systeemisen kortikosteroidin annoksen vähintään puoleen, mutta 36 % ja 56 % potilaista ei kyennyt lainkaan vähentämään systeemistä kortikosteroidia. Mepolitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidien käyttöön ei ole tutkittu ilman aktiivista interventiota steroidien vähentämiseksi.

Tutkimusnäytön perusteella mepolitsumabista hyötyisivät todennäköisesti eniten potilaat, joilla on ollut vähintään neljä astman pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana. Lisäksi potilaat, joilla on korkea veren eosinofiilipitoisuus, saattavat hyötyä hoidosta hieman muita enemmän. Mepolitsumabin kliiniseen käyttöön ja hoidollisiin vaikutuksiin liittyy kuitenkin useita epävarmuustekijöitä (esim. hoidon kesto, kortikosteroidihaittojen ilmaantuvuus). Siksi olisi tärkeää kerätä systemaattisesti lisätietoa mepolitsumabi-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sen mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä.

Mepolitsumabia ei ole verrattu kliinisissä tutkimuksissa toiseen IL-5-vasta-aineeseen, reslitsumabiin. Mepolitsumabi- ja reslitsumabi-tutkimusten väestöt ovat jossain määrin erilaisia, minkä vuoksi epäsuoraan vertailuun liittyy merkittävää epävarmuutta ja vertailun tulosten hyödynnettävyys päätöksenteossa on vähäinen. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole selkeää tutkimusnäyttöä siitä, että mepolitsumabin ja reslitsumabin välillä olisi merkittäviä eroja hoidon vaikutuksissa.

Mepolitsumabi-hoidossa yhden vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 18 800 euroa, ja hoidolla saavutetut säästöt muissa terveydenhuollon kustannuksissa sekä sairauspoissaoloihin liittyvissä tuottavuuskustannuksissa standardihoitoon verrattuna noin 900 €/hoitovuosi. Tämän hetkisen arvion mukaan mepolitsumabi-hoitoa saa Suomessa noin 40 potilasta.

Useissa maissa mepolitsumabin käyttöönoton yhdeksi ehdoksi on asetettu merkittävä hinnanalennus. Hinnanalennuksen lisäksi mepolitsumabi-hoidon budjettivaikutuksia voidaan hallita kohdentamalla hoitoa esimerkiksi veren eosinofiilipitoisuuden tai aiempien astman pahenemisvaiheiden määrän perusteella.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. 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, Oravilahti T, Rannanheimo P. Mepolizumab i behandlingen av svår eosinofil astma. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2017. 43 s. ISBN 978-952-5624-74-8.

Mepolizumab är ett biologiskt astmaläkemedel (IL-5-antikropp). Det är indicerad som tilläggsbehandling vid svår refraktär eosinofil astma hos vuxna patienter. Mepolizumabs (100 mg s.c.) effekter och säkerhet har undersökts i två fas III studier i vilka placebo använts som referensbehandling. Effekten av mepolizumab på exacerbationerna av astma i dessa MENSA- och SIRIUS-studier är konsekvent, men små jämfört med placebo.

I MENSA-studien var antalet kliniskt signifikanta exacerbationer av astma per patientår i mepolizumab (100 mg s.c.) -gruppen 0,83 och i placebogruppen 1,74. Effekterna av mepolizumab på den sjukdomsspecifika livskvaliteten och delvis även på kontrollen av astman verkar vara kliniskt signifikanta. Effekterna på forcerad expiratorisk volymen före bronkdilatation kan inte anses vara kliniskt signifikanta. Enligt EMA:s kommitté för humanläkemedel (CHMP) är mepolizumabs säkerhetsprofil inte förenad med några allvarliga orsaker till oro.

Inverkan av mepolizumab på biverkningarna av systemisk kortikosteroidbehandling har inte undersökts. Mepolizumab har tillsammans med aktiv intervention en gynnsam inverkan på en minskning av den systemiska kortikosteroiddosen, men inverkan är ganska små. I SIRIUS-studien lyckades 54 % av patienterna i mepolizumab-gruppen och 33 % av patienterna i placebogruppen minska dosen systemisk kortikosteroid till minst hälften, men 36 % och 56 % av patienterna kunde inte alls minska den systemiska kortikosteroiden. Inverkan av mepolizumab på användningen av systemiska kortikosteroider har inte undersökts utan aktiv intervention i syfte att minska på steroiderna.

Utifrån forskningsbevisen verkar det sannolikt att mepolizumab ger den största nyttan till patienter som upplevt minst fyra exacerbationer av astma under det föregående året. Patienter som har hög eosinofilhalt i blodet kan ha något större nytta av behandlingen än andra. Klinisk användning av mepolizumab och dess terapeutiska effekter är dock förenade med många osäkerhetsfaktorer (exempelvis behandlingens längd, incidensen av kortikosteroidbiverkningar). Av den orsaken är det viktigt att systematiskt samla mer information om användningen av mepolizumabbehandling, dess kostnader, behandlingsresultat och säkerhet i samband med eventuell klinisk användning.

Mepolizumab har inte jämförts i kliniska studier med den andra IL-5-antikroppen, reslizumab. Populationerna i mepolizumab- och reslizumab-studierna skiljer sig i viss mån från varandra och därför är den indirekta jämförelsen förenad med betydande osäkerhet och möjligheterna att utnyttja resultatet av jämförelsen i beslutsfattande är ringa. Tillsviare finns det dock inte tydliga forskningsbevis på att det skulle finnas signifikanta skillnader i behandlingseffekterna mellan mepolizumab och reslizumab.

Vid mepolizumabbehandling uppgår de patientspecifika läkemedels- och doseringskostnaderna till cirka 18 100 euro för ett år och inbesparingarna som behandlingen ger i de övriga hälso- och sjukvårdskostnaderna och i produktivetskostnader i anknytning till sjukfrånvaron är ungefär 900 €/behandlingsår jämfört med standardbehandling. Enligt en aktuell uppskattning får ungefär 40 patienter mepolizumabbehandling i Finland.

I flera länder har en betydande prissänkning ställts som villkor för ibruktagnin av mepolizumab. Budgeteffekterna av mepolizumabbehandling kan kontrolleras inte bara genom en prissänkning utan även genom att inrikta behandlingen på basis av blodets eosinofilhalt eller antalet tidigare exacerbationer av astma.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar 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, Oravilahti T, Rannanheimo P. Mepolizumab i behandlingen av svår eosinofil astma. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2017. 43 s. ISBN 978-952-5624-74-8.

Mepolizumab is a biological asthma medicine (IL-5 antibody) indicated for the add-on maintenance treatment of adult patients with severe refractory eosinophilic asthma. The effects and safety of mepolizumab (100 mg s.c.) have been studied in two placebo controlled phase III trials (MENSA and SIRIUS). The effect of mepolizumab to asthma exacerbation is consistent in these trials, but modest compared to placebo.

In the MENSA trial, the number of significant asthma exacerbations per patient year was 0.83 in the mepolizumab (100 mg s.c.) group and 1.74 in the placebo group. The effects of mepolizumab on disease-specific quality of life and partly on asthma control appear to be clinically significant. The effects on forced expiratory volume before bronchodilation cannot be considered clinically significant. According to the opinion of EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), no major concerns are connected to the safety profile of mepolizumab.

Mepolizumab's effects on adverse events related to systemic corticosteroid treatment have not been studied. In combination with active intervention, mepolizumab has a beneficial effect on reducing corticosteroid doses, but the effect is fairly modest. In the SIRIUS trial, 54 % of the patients in the mepolizumab group and 33 % of patients in the placebo group managed to reduce their systemic corticosteroid dose by at least half, but 36 % and 56 % of patients could not reduce their systemic corticosteroid dose at all. The effects of mepolizumab on systemic corticosteroid use has not been studied without active intervention to reduce steroids.

The research evidence shows that the use of mepolizumab would likely be most beneficial for patients who have had at least four asthma exacerbations in the previous year. In addition, patients with high blood eosinophil count may benefit from the treatment slightly more than others. There are also a number of other types of uncertainties (e.g. duration of treatment, incidence of adverse events related to systemic corticosteroids) associated with the clinical use and therapeutic effects of mepolizumab. It would therefore be important to systematically gather more information on the use of mepolizumab treatment and its costs, treatment results, and safety in connection with its clinical use.

Mepolizumab has not been compared to another IL-5 antibody, reslizumab, in clinical studies. In addition, the populations in the mepolizumab and reslizumab trials are somewhat different. This limits the credibility and relevance of the results of indirect comparisons in decision making. So far, there is no evidence of significant differences in the effects of treatment between mepolizumab and reslizumab.

In mepolizumab treatment, the annual cost of the medicine and administration per patient amount to approximately EUR 18,800, while the savings generated in other health care costs and productivity costs related to absences due to sickness compared to standard treatment total EUR 900 per year. According to the current estimate, about 40 patients currently receive mepolizumab treatment in Finland.

In several countries a substantial price reduction has been set as a prerequisite for the use of mepolizumab. In addition to the price reduction, the budget impacts of mepolizumab treatment can be controlled by targeting treatment based on, for example, the blood eosinophil count or the amount of previous asthma exacerbations.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces 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.

LYHENTEET

ACQ	Astman hallinta -mittari (Asthma Control Questionnaire)
FEV ₁	Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (forced expiratory volume in 1 second)
GINA	Kansainvälinen astmajärjestö (Global Initiative for Asthma), joka laatii esimerkiksi astman hoitosuosituksia
i.v.	laskimonsisäinen (annostelumuoto)
LABA	Pitkävaikutteinen beeta-agonisti (long-acting beta-agonist) eli ns. pitkävaikutteinen avaava astmalääke
OCS	Systeeminen (suun kautta annosteltava) kortikosteroidi (oral corticosteroid)
PEF	Uloshengityksen huippuvirtaus (peak expiratory flow)
s.c.	ihonalainen (annostelumuoto)
SCS	Systeeminen kortikosteroidi (systemic corticosteroid). Suun kautta tapahtuvan annostelun (vrt. OCS) lisäksi tällä tarkoitetaan myös annostelua lihakseen tai laskimoon tai muuta injektioimuotoista annostelua.
SGRQ	Sairauspesifinen, hengitystiesairauksiin keskittyvä, elämänlaatumittari (St. George's Respiratory Questionnaire)

1 JOHDANTO

Astmaa sairastaa Suomessa arviolta 8–10 % aikuisista ja 7–9 % lapsista (Jantunen 2014). Noin 5–10 % kaikista astmaatikoista sairastaa vaikeaa astmaa (esim. Gibeon ym. 2010, O'Toole ym. 2016, Sheehan ym. 2015), ja vain pienellä osalla näistä potilaista on vaikea eosinofiilinen astma.

Mepolitsumabi on biologinen astmalääke, joka on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Fimea on aiemmin arvioinut toisen biologisen astmalääkkeen, reslizumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä samassa käyttöaiheessa (Härkönen ym. 2016).

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää mepolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa, käyttöaiheen mukaisessa potilasväestössä. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty *taulukossa 1*.

Taulukko 1. *Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.*

Väestö	Vaikeaa hoitoresistenttiä eosinofiilista astmaa sairastavat aikuispotilaat
Arvioitava lääkehoito	Mepolitsumabi + standardihoito
Vertailuhoito	Standardihoito Reslizumabi + standardihoito
Lopputulokset	Astman pahenemsvaiheet Vaikutus systeemisen kortikosteroidin käyttöön Vaikutus keuhkofunktion Potilaiden raportoimat lopputulokset (esim. oireet, elämänlaatu) Hoidon haittavaikutukset Kustannukset
Aikahorisontti	1–5 vuotta
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Mepolitsumabi ja sen käyttöaihe

Mepolitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Sitä saavat määrätä vain vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman diagnostiikkiin ja hoitoon perehtyneet lääkärit (valmisteyhteenvedo, mepolitsumabi). Mepolitsumabi sai EU-alueella myyntiluvan joulukuussa 2015.

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

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

2.2 Vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdot

Mepolitsumabi on tarkoitettu vaikean eosinofiilisen astman hoitoon. Astman vaikeusaste määritellään sen mukaan, millaista hoitoa potilas tarvitsee astmaoireiden hallintaan. Kansainvälisen luokituksen mukaiset astman hoitoporaat on esitetty *taulukossa 2*. Luokitus on viisiportainen, ja vaikealla astmalla tarkoitetaan portaita 4–5. Porras 3 kuvastaa keskivaikeaa astmaa ja portaat 1–2 lievää astmaa. Astmaoireiden hallintaan tarvittava lääkitys ja siten myös taudin vaikeusaste voivat vaihdella ajan myötä. Siksi vaikeusasteen määrittely olisi hyvä tehdä tilanteessa, jolloin hoitotasapaino on pysynyt vakaana usean kuukauden ajan. (GINA 2016)

Vaikean astman hoitovaihtoehtoja on kuvattu kansainvälisessä hoitosuosituksessa (*taulukko 2* ja GINA 2016). Suosituksen mukaan mepolitsumabia tulisi käyttää vain erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoitoon (porras 5), ja silloinkin hoidon aloituksen suhteen tulisi konsultoida erikoissairaanhoidoa. Portaan 5 hoitovaihtoehtoisissa mainitaan myös toinen biologinen lääke, omalitsumabi, mutta sen käyttöaihe on IgE-välitteinen vaikea allerginen astma. Vuonna 2016 päivitetystä kansainvälisessä suosituksesta ei toistaiseksi vielä mainita **reslitsumabia**. IL-5-vasta-aine reslitsumabi on vaikutusmekanismiltaan ja käyttöaiheeltaan hyvin samankaltainen kuin mepolitsumabi ja se sai myyntiluvan EU-alueella elokuussa 2016. Fimea on jo aiemmin arvioinut reslitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa (Härkönen ym. 2016). Reslitsumabi annostellaan laskimonvälisenä infuusiona (3 mg/kg) neljän viikon välein.

Reslitsumabin ja mepolitsumabin lisäksi faasin III tutkimuksiin on edennyt myös kolmas IL-5-vasta-aine, **benralitsumabi**. Benralitsumabia on verrattu lumeeseen kahdessa satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa (Bleecker ym. 2016, FitzGerald ym. 2016). Benralitsumabista on jätetty myyntilupahakemus Euroopan lääkevirastoon (EMA:aan) ja se on EMA:n arvioitava tammikuusta 2017 alkaen (EMA 2017). Toistaiseksi benralitsumabilla ei ole myyntilupaa Euroopassa, minkä vuoksi sitä ei käytetä vertailuhoitona tässä arvioinnissa.

Taulukko 2. Astman hallinta ja hoitoportaat aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla. Portaat 4–5 kuvastavat vaikeaa astmaa, porras 3 keskivaikeaa ja portaat 1–2 lievää astmaa. (Muokattu lähteestä GINA 2016)

	Ensimmäinen hoitovaihtoehto	Muut hoitovaihtoehdot	Oirelääke
Porras 1	Ei säännöllistä inhaloitavaa lääkettä	<ul style="list-style-type: none"> Harkinnan mukaan pieniannoksinen ICS 	Lyhytvaikutteinen beeta2-agonisti tarpeen mukaan
Porras 2	Pieniannoksinen ICS	<ul style="list-style-type: none"> Leukotrieenisalpaaja (LTRA) Pieniannoksinen teofylliini (ei alle 12-vuotiaille) 	Lyhytvaikutteinen beeta2-agonisti tarpeen mukaan
Porras 3	ICS/LABA-yhdistelmä pienellä annoksella (ei 6–11-vuotiaille lapsille, heille ICS keskisuurella annoksella)	<ul style="list-style-type: none"> ICS keskisuurella tai suurella annoksella ICS/leukotrieenisalpaaja-yhdistelmä (tai ICS/teofylliini-yhdistelmä 12 vuotta täyttäneille) pienellä annoksella 	Lyhytvaikutteinen beeta2-agonisti tai ICS/formoteroli-yhdistelmä* pienellä annoksella tarpeen mukaan
Porras 4	ICS/LABA-yhdistelmä keskisuurella tai suurella annoksella	<ul style="list-style-type: none"> Lisälääkkeeksi tiotropium (ei alle 12-vuotiaille)** ICS/leukotrieenisalpaaja-yhdistelmä (tai ICS/teofylliini-yhdistelmä 12 vuotta täyttäneille) suurella annoksella 	Lyhytvaikutteinen beeta2-agonisti tai ICS/formoteroli-yhdistelmä* pienellä annoksella tarpeen mukaan
Porras 5	Ylläpitohoito portaan 4 mukaisesti, lisäksi konsultoi erikoissairaanhoidon lisälääkityksen suhteen (vaihtoehtoina esimerkiksi omalitsumabi sekä 12 vuotta täyttäneille tiotropium** tai mepolitsumabi)	<ul style="list-style-type: none"> Lisälääkkeeksi pieniannoksinen systeeminen kortikosteroidi (OCS) 	Lyhytvaikutteinen beeta2-agonisti tai ICS/formoteroli-yhdistelmä* pienellä annoksella tarpeen mukaan

ICS: inhaloitava kortikosteroidi; LABA: pitkävaikutteinen beeta2-agonisti; LTRA: leukotrieenisalpaaja (leucotriene receptor antagonist); OCS: systeeminen kortikosteroidi (oral corticosteroid)

* Pieniannoksinen ICS/formoteroli-yhdistelmä sopii käytettäväksi oirelääkkeenä potilaille, jotka käyttävät ylläpitohoitona ja oirelääkkeenä pieniannoksista budenosidi/formoteroli-yhdistelmää tai pieniannoksista beklometasoni/formoteroli-yhdistelmää.

**Annosaerosolina annosteltu tiotropium on vaihtoehto lisälääkkeeksi potilaille, joilla on ollut astman pahenemisvaiheita. Se ei sovellu käytettäväksi alle 12-vuotiaille.

2.3 Mepolitsumabin ja reslitsumabin käyttö Suomessa

Mepolitsumabi sai EU-alueella myyntiluvan joulukuussa 2015, ja ensimmäiset pakkaukset myytiin Suomessa helmikuussa 2016. Vuonna 2016 mepolitsumabin tukkumyynnin arvo oli 411 178 euroa (318 pakkausta). Vuoden 2016 viimeisellä vuosineljänneksellä mepolitsumabia myytiin keskimäärin 42 pakettia kuukaudessa (QuintilesIMS 2017). Tämän perusteella voidaan arvioida, että loppuvuodesta 2016 noin 40 potilasta sai mepolitsumabi-hoitoa.

Reslitsumabi sai EU-alueella myyntiluvan elokuussa 2016. Tammikuun 2017 loppuun mennessä sitä on kuitenkin myyty vain neljä pakkausta (QuintilesIMS 2017).

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Mepolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun (*liite 1*) avulla tunnistettiin kaksi satunnaistettua faasin III tutkimusta (MENZA ja SIRIUS), joissa tarkastellaan mepolitsumabin vaikutuksia eosinofiilisen astman hoidossa valmisteyhteenvedon mukaisella annostelulla (100 mg s.c.). Lisäksi tunnistettiin COSMOS-tutkimus, joka on yksihaarainen faasin IIIb jatkotutkimus MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksiin osallistuneille potilaille. COSMOS-tutkimuksen tuloksia hyödynnetään soveltuvin osin lähinnä turvallisuusarvioinnin osalta. Lisäksi tässä arvioinnissa hyödynnetään soveltuvin osin ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamia raporteja ja kannanottoja (*liite 3*).

3.1.1 MENSA

MENZA (Mepolizumab as Adjunctive Therapy in Patients with Severe Asthma) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu faasin III tutkimus (NCT01691521, Ortega ym. 2014). Potilaille tuli olla rekrytointia edeltävän vuoden aikana vähintään kaksi astman pahenemisvaihetta, jotka vaativat systeemisen kortikosteroidihoidon. Ylläpitohoitona tuli olla vähintään 880 µg:n vuorokausiannos flutikasonipropionaattia tai muuta vastaavaa inhaloitavaa kortikosteroidia sekä jokin muu lääke (additional controller) vähintään kolmen kuukauden ajan. Veren eosinofiilipitoisuuden tuli olla vähintään 150 solua/µl tutkimuksen sisäänottohetkellä tai vähintään 300 solua/µl mitattuna kertaalleen rekrytointia edeltävän vuoden aikana. Lisäksi sisäänottokriteerinä oli, että uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁) oli aikuisilla¹ alle 80 % viitearvosta (predicted value). Myös yksi seuraavista kriteereistä tuli täytyä: a) FEV₁-palautuvuus (reversibility) yli 12 %, b) positiivinen tulos metakoliini- tai mannitolialtistuksessa tutkimuskäynnillä 1, 2 tai edeltävän vuoden aikana tai c) FEV₁-arvon vaihtelu vähintään 20 % kahden vastaanottokäynnin välillä kuluneen 12 kuukauden aikana.

Tutkimuksen aikana potilaat jatkoivat aiempaa astmalääkitystään, jonka lisäksi heidät satunnaistettiin saamaan mepolitsumabia (100 mg) ihonalaisesti (n = 194), mepolitsumabia (75 mg) laskimonsisäisesti (n = 191) tai lumetta (n = 191). Kaikissa ryhmissä annosteluväli oli neljä viikkoa, ja hoidon kesto 32 viikkoa (8 annosta). Seurantakäynti toteutettiin viikolla 40. Valtaosa potilaista (94 %, n = 539) sai kaikki suunnitellut annokset. Lisäksi potilaille tarjottiin mahdollisuus osallistua COSMOS-jatkotutkimukseen (ks. alaluku 3.1.3). Potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset tutkimuksen alkutilanteessa on esitetty *liitteessä 2*.

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden määrä vuodessa (annualized frequency). Tässä arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan valmisteyhteenvedon mukaisesti annostellun mepolitsumabin (100 mg s.c.) vaikutuksia ja turvallisuutta lumeeseen verrattuna.

3.1.2 SIRIUS

SIRIUS (Steroid Reduction with Mepolizumab Study) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu faasin III tutkimus (NCT01691508, Bel ym. 2014). Tutkimukseen otettiin mukaan eosinofiilista astmaa sairastavia potilaita, jotka olivat saaneet astman ylläpitohoitona systeemistä kortikosteroidilääkitystä vähintään kuuden kuukauden ajan (prednisoni 5–35 mg/vrk tai muu vastaava valmiste). Veren eosinofiilipitoisuuden tuli olla vähintään 150 solua/µl tutkimuksen optimointivaiheessa tai vähintään 300 solua/µl mitattuna kertaalleen tutkimusta edeltävän vuoden aikana. Kaikilla potilaille oli käytössä suuriannoksinen inhaloitava kortikostroidi sekä jokin muu lääke (additional controller).

Tutkimus koostui neljästä eri vaiheesta (optimointi, induktio, reduktio, ylläpito). Ensimmäisessä vaiheessa pyrittiin *optimoimaan* potilaan systeeminen kortikosteroidihoito siten, että annos on mahdollisimman pieni ja astman hallinta pysyy hyväksyttävällä tasolla. Tämän jäl-

¹ Alle 18-vuotiailla FEV₁-arvon tuli olla alle 90 % viitearvosta (predicted value) tai vaihtoehtoisesti FEV₁/FVC-suhteen tuli olla alle 0,8.

keen potilaat satunnaistettiin saamaan mepolitsumabia 100 mg ihonalaisena injektiona (n = 69) tai lumetta (n = 66). *Induktiovaiheen* aikana (viikot 0–4) potilaat saivat tutkimuslääkettä ja jatkoivat systeemistä kortikosteroidihoitoa optimoidulla annoksella. *Reduktiovaiheessa* (viikot 4–20) systeemisen kortikosteroidin annosta pienennettiin ennalta määritellyn protokollan mukaan (1,25–10 mg:n vähennys päivittäiseen annokseen neljän viikon välein). Annoksen pienentäminen keskeytettiin tarvittaessa, mikäli potilaan vointi ei sitä sallinut (esim. PEF-arvon aleneminen, yöheräilyt, avaavan lääkkeen tarve, astman hallinta (ACQ-5-pisteiden muutos) tai lisämunaisten vajaatoimintaan viittaavat oireet). *Ylläpitovaiheen* aikana (viikot 20–24) ei tehty enää lääkitysmuutoksia.

Hoidon kokonaiskesto oli 24 viikkoa (6 annosta), ja seurantakäynti toteutettiin viikolla 32. Valtaosa potilaista (95 %, n = 128) sai kaikki suunnitellut annokset tutkimuslääkettä. Lisäksi potilaille tarjottiin mahdollisuus osallistua COSMOS-jatkotutkimukseen (ks. alaluku 3.1.3). Potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa on esitetty *liitteessä* 2. Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli prosentuaalinen aleneminen systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannoksessa ylläpitovaiheen (viikot 20–24) ja alkutilanteen (viikko 0) välillä.

3.1.3 COSMOS

COSMOS (NCT01842607, Lugogo ym. 2016) on sokkouttamaton yksihaarainen faasin IIIb jatkotutkimus MENSA- ja SIRIUS-tutkimusten potilaille, jotka saivat tutkimusprotokollan mukaisen hoidon kokonaisuudessaan. MENSA- tai SIRIUS-tutkimuksen viimeinen tutkimuskäynti oli samalla COSMOS-tutkimuksen ensimmäinen käyntikerta. Tavanomaisen standardihoidon lisäksi kaikki potilaat (n = 651) saivat mepolitsumabia (100 mg s.c.) riippumatta siitä, mitä hoitoa he olivat saaneet MENSA- tai SIRIUS-tutkimuksissa. Annosteluväli oli neljä viikkoa ja hoidon kesto 12 kuukautta.

Potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa on esitetty *liitteessä* 2. Osa COSMOS-tutkimuksen potilaista on ohjattu meneillään olevaan jatkotutkimukseen NCT02135692 (*liite* 1).

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaku meneillään olevien tutkimusten tunnistamiseksi on kuvattu *liitteessä* 1. Haussa tunnistettiin kuusi faasin III ja yksi faasin IV interventiotutkimusta, jotka käsittelevät mepolitsumabin käyttöä eosinofiilisen astman hoidossa. Lisäksi tunnistettiin yksi poikkileikkaustutkimus (IDEAL). Yhdessäkään meneillään olevassa tutkimuksessa mepolitsumabia ei verrata muihin lääkemuotoihin. Tutkimukset ovat yksihaaraisia seuranta- tai turvallisuustutkimuksia tai vertailuhoitona on ainoastaan lume.

Eosinofiilisen astman lisäksi mepolitsumabin käyttöä tutkitaan myös esimerkiksi keuhkoahautautaudin, hypereosinofiilisen syndrooman (HES) ja eosinofiilisen granulomatoottisen polyangiitin (EGPA²) hoidossa. HES:n (EMA 2009) ja EGPA:n (EMA 2013) hoidossa Euroopan komissio on myöntänyt mepolitsumabilille harvinaislääke-statuksen. Mepolitsumabin muilla käyttöaiheilla ei vielä ole myyntilupaa.

3.3 Mepolitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

3.3.1 Astman pahenemisvaiheet

Mepolitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on raportoitu *taulukossa* 3. MENSA-tutkimuksessa ihonalaisesti annosteltua mepolitsumabia saaneilla potilailla kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohti oli 0,91 vähemmän kuin lumeryhmässä (0,83 vs. 1,74). Myös sairaalahoitoa tai päivystyskäynnin vaativia pahenemisvaiheita esiintyi mepolitsumabi-ryhmässä vähemmän kuin lumeryhmässä. Sekä mepolitsumabi- että lumeryhmissä pahenemisvaiheet vähentyivät alkutilanteeseen verrattuna. SIRIUS-tutkimuksessa mepolitsumabi-ryhmän potilailla astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohti oli 0,68 vähemmän kuin lumeryhmässä (2,12 vs. 1,44).

² EGPA = Eosinophilic Granulomatosis With Polyangitis. Tämä harvinaissairaus tunnetaan myös nimellä Churg-Straussin oireyhtymä tai allerginen granulomatoottinen angiitti (Suomen Vaskuliittiyhdistys ry)

Taulukko 3. Mepolitsumabi-hoidon vaikutus astman pahenemisvaiheisiin MENZA- ja SIRIUS-tutkimuksissa (Bel ym. 2014, Ortega ym. 2014)

	Lume	Mepolitsumabi 100 mg s.c.	RR (95 % LV)
MENZA	(n = 191)	(n = 194)	
• Kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet / potilasvuosi	1,74	0,83	0,47 (0,35–0,64)
• Sairaala hoitoa tai päivystyskäynnin vaativat pahenemisvaiheet / potilasvuosi	0,20	0,08	0,39 (0,18–0,83)
• sairaala hoitoa vaativat pahenemisvaiheet / potilasvuosi	0,10	0,03	0,31 (0,11–0,91)
SIRIUS	(n = 66)	(n = 69)	
• Kliinisesti merkittävät pahenemisvaiheet / potilasvuosi	2,12	1,44	0,68 (0,47–0,99)

s.c.: annostelu ihonalaisena injektiona; RR: ilmaantuvuustiheyksien suhde (rate ratio). MENZA-tutkimuksen tuloksista on alkuperäisjulkaisussa (Ortega ym. 2014) raportoitu prosentuaalinen muutos lumeeseen verrattuna, joka Fimean toimesta konvertoitiin RR-luvuksi; LV: luottamusväli

Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että MENZA-tutkimuksessa hoidon kokonaiskesto oli 32 viikkoa ja SIRIUS-tutkimuksessa 24 viikkoa. Lisäksi pahenemisvaiheen määritelmä oli MENZA- ja SIRIUS-tutkimuksissa hieman erilainen. Myös potilasjoukko oli erilainen, esimerkiksi systeemisen kortikosteroidin käyttö oli vähäisempää MENZA-tutkimuksen potilailla (liite 2).

MENZA-tutkimuksessa kliinisesti merkittävällä astman pahenemisvaiheella tarkoitettiin tilannetta, joka vaati systeemistä kortikosteroidihoitoa vähintään kolmen vuorokauden ajan, johti sairaalahoitajaksoon tai aiheutti päivystyskäynnin terveydenhuollon yksikköön (emergency department). Lisäksi pahenemisvaiheet todennettiin muutoksista, jotka rekisteröityivät potilaiden ylläpitämiin sähköisiin päiväkirjoihin (eDiary, PHT). (Ortega ym. 2014)

SIRIUS-tutkimuksessa kliinisesti merkittävällä astman pahenemisvaiheella tarkoitettiin tilannetta, joka vaati käytössä olevan systeemisen kortikosteroidannoksen kaksinkertaistamista tai suurempaa annoksen lisäystä vähintään kolmen vuorokauden ajan, johti sairaalahoitajaksoon tai aiheutti päivystyskäynnin terveydenhuollon yksikköön (emergency department). Lisäksi pahenemisvaiheet todennettiin muutoksista, jotka rekisteröityivät potilaiden ylläpitämiin sähköisiin päiväkirjoihin (eDiary). (Bel ym. 2014 supplementary material / study protocol)

3.3.2 Systeemisen kortikosteroidin käyttö

SIRIUS-tutkimuksen reduktiovaiheessa (viikot 4–20) systeemisen kortikosteroidin annosta pyrittiin pienentämään aktiivisen intervention avulla ennalta määritellyn protokollan mukaisesti. MENZA-tutkimuksessa ei selvitetty mepolitsumabi-hoidon vaikutuksia systeemisen kortikosteroidin käyttöön.

SIRIUS-tutkimuksessa systeemisen kortikosteroidin (predinisoni tai vastaava) vuorokausiannosta onnistuttiin pienentämään mepolitsumabi-ryhmän potilailla keskimäärin 3,8 mg³ ja lumeryhmän potilailla 2,7³ mg viikkojen 0 ja 24 välillä (taulukko 4). Annoksen (mg) keskihajonta oli kuitenkin huomattavan suurta molemmissa ryhmissä, erityisesti mepolitsumabi-ryhmässä, mikä kielii suuresta yksilöllisestä vaihtelusta kortikosteroidien tarpeessa sekä mahdollisuudessa alentaa kortikosteroidiannoksia.

SIRIUS-tutkimuksessa 54 % mepolitsumabi-ryhmän potilaista ja 33 % lumeryhmän potilaista (riskisuhde 1,61; 95 %-n LV 1,07–2,41) onnistui pienentämään systeemisen kortikosteroidin annoksen vähintään puoleen (taulukko 4). Toisaalta 36 % mepolitsumabi-ryhmän potilaista ja 56 % lumeryhmän potilaista ei kyennyt lainkaan vähentämään systeemistä kortikosteroidia. SIRIUS-tutkimuksessa ei suoranaisesti selvitetty, auttaako mepolitsumabi-hoito vähentämään systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia.

³ Annoksen muutos on laskettu keskiarvojen (ks. taulukko 4) erotuksena. Systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannoksen mediaani oli mepolitsumabi-ryhmän potilailla alkutilanteessa (viikkolla 0) 10,0 mg (vaihteluväli 5–35 mg) ja ylläpitovaiheessa (viikot 20–24) 3,1 mg (0–67 mg). Lumeryhmässä mediaanit olivat vastaavasti 12,5 mg (5–35 mg) ja 10,0 mg (0–30 mg).

Taulukko 4. Mepolitsumabin vaikutus systeemisen kortikosteroidin käyttöön (Bel ym. 2014).

	Lume (n = 66)	Mepolitsumabi (n = 69)
Prednisoni-annos (tai vastaava) tutkimuksen eri vaiheissa, keskiarvo (keskihajonta)		
Alkutilanne, mg/vrk (viikko 0)	13,2 (6,3)	12,4 (7,2)
Viikot 20–24, mg/vrk (ylläpito)	10,5 (7,8)	8,6 (11,9)
OCS-annoksen aleneminen viikoilla 20–24, n (%)		
90 – 100 %	7 (10,6)	16 (23,2)
75 – < 90 %	5 (7,6)	12 (17,4)
50 – < 75 %	10 (15,2)	9 (13,0)
> 0 – < 50 %	7 (10,6)	7 (10,1)
Ei alenemaa, astma ei hallinnassa tai hoito keskeytynyt	37 (56,0)	25 (36,2)

OCS-annos: systeemisen (suun kautta annosteltavan kortikosteroidin) vuorokausiannos

3.3.3 Keuhkofunktio mittaukset

Uloshengityksen sekuntikapasiteetti

MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksissa mitattiin uloshengityksen sekuntikapasiteettia (FEV₁) sekä bronkodilataatiota edeltävästi että sen jälkeen. MENSA-tutkimuksessa *bronkodilataatiota edeltävien* FEV₁-arvojen muutos alkutilanteeseen verrattuna oli 32 viikon kohdalla mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä 0,10 litraa suurempi kuin lumeryhmässä. SIRIUS-tutkimuksessa FEV₁-arvojen muutos oli vastaavasti 24 viikon kohdalla mepolitsumabi-ryhmässä alkutilanteeseen verrattuna 0,11 litraa suurempi kuin lumeryhmässä. Kliinisesti merkittävänä muutoksena pidetään yleensä noin 10 %:n paranemista FEV₁-arvossa (esim. Dickinson ym. 2006, Santanello ym. 1999). Tämä kriteeri ei täytynyt kummassakaan⁴ tutkimuksessa bronkodilataatiota edeltävien FEV₁-arvojen osalta.

Bronkodilataation jälkeisten FEV₁-tulosten prosentuaalista muutosta ei ole mahdollista arvioida, koska alkutilanteen absoluuttiset FEV₁-arvot eivät ole tiedossa. MENSA-tutkimuksessa bronkodilataation jälkeisten FEV₁-arvojen muutos alkutilanteeseen verrattuna oli 32 viikon kohdalla mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä 0,14 litraa suurempi kuin lumeryhmässä. SIRIUS-tutkimuksessa FEV₁-arvojen muutos oli vastaavasti 24 viikon kohdalla alkutilanteeseen verrattuna mepolitsumabi-ryhmässä 0,13 litraa suurempi kuin lumeryhmässä.

Uloshengityksen huippuvirtaus

MENSA-tutkimuksessa uloshengityksen huippuvirtauksen (PEF) aamuarvojen muutos alkutilanteeseen verrattuna oli 32 viikon kohdalla mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä 28 l/min suurempi kuin lumeryhmässä. Alkutilanteen PEF-aamuarvot olivat lumeryhmässä keskimäärin 277 l/min ja mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä 255 l/min, eli ryhmien välisessä muutoksessa tapahtui noin 11 %:n paraneminen. PEF-muutos ei ollut lopputulosmuuttujana SIRIUS-tutkimuksessa.

3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

Potilaiden raportoimat lopputulokset (elämänlaatu ja astman hallinta) MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksista on koottu *taulukkoon 5*. Lisäksi tässä alaluvussa raportoidaan lääkärin ja potilaan arvio hoitovasteen toteutumisesta MENSA-tutkimuksessa.

⁴ MENSA-tutkimuksen alkutilanteessa bronkodilataatiota edeltävä FEV₁-arvo oli lumeryhmän potilailla keskimäärin 1,9 litraa ja mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmän potilailla keskimäärin 1,7 litraa. Vastaavat arvot SIRIUS-tutkimuksessa olivat 2,0 litraa ja 1,9 litraa.

Taulukko 5. Potilaiden raportoimat lopputulokset MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksissa (Bel ym. 2014, Ortega ym. 2014).

	MENSA		SIRIUS	
	Lume (n = 191)	Mepolitsumabi 100mg s.c. (n = 194)	Lume (n = 66)	Mepolitsumabi 100mg s.c. (n = 69)
Elämänlaatu (SGRQ)				
SGRQ-pisteet alkutilanteessa ¹	47 (20)	48 (19)	45 (18)	50 (18)
SGRQ-pisteiden aleneminen ¹²	9,0 (1,2)	16,0 (1,1)	-	-
Ryhmiä välinen ero pisteiden alenemassa (95 %:n LV)	7,0 (3,8–10,2)		5,8 (1,0–10,6)	
Astman hallinta (ACQ-5)				
ACQ-5-pisteet alkutilanteessa ¹	2,3 (1,2)	2,3 (1,3)	2,0 (1,2)	2,2 (1,3)
ACQ-5-pisteiden aleneminen ¹²	0,50 (0,07)	0,94 (0,07)	-	-
Ryhmiä välinen ero pisteiden alenemassa (95 %:n LV)	0,44 (0,25–0,63)		0,52 (0,17–0,87)	

s.c.: annostelu ihonalaisena injektiona; **SGRQ**: St. George's Respiratory Questionnaire -elämänlaatukysely (asteikko 0–100, alhaisempi pistemäärä kuvastaa parempaa tilannetta, neljän pisteen muutosta voidaan pitää kliinisesti merkittävänä); **ACQ-5**: astman hallinta -mittari (asteikko 0–6, alhaisempi pistemäärä kuvastaa parempaa astman hallintaa, 0,5 pisteen muutosta voidaan pitää kliinisesti merkittävänä); -: tieto puuttuu

¹keskiarvo (keskihajonta)

¹²MENSA-tutkimuksessa muutos tarkoittaa eroa alkutilanteen ja viikon 32 välillä, SIRIUS-tutkimuksessa alkutilanteen ja viikon 24 välillä

Elämänlaatu

MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksissa potilaiden sairausspesifistä elämänlaatua mitattiin SGRQ-kyselylomakkeella (St. George's Respiratory Questionnaire). Kyselyn vastaukset pisteytettiin asteikolla 0–100, ja alhaisempi pistemäärä kuvastaa parempaa tilannetta. Neljän pisteen muutosta voidaan pitää kliinisesti merkittävänä. (Bel ym. 2014, Ortega ym. 2014)

MENSA-tutkimuksessa potilaiden elämänlaatu oli viikolla 32 alkutilanteeseen verrattuna mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä keskimäärin 16,0 pistettä parempi ja lumeryhmässä 9,0 pistettä parempi. Molemmissa ryhmissä elämänlaadun paraneminen oli siis kliinisesti merkittävää, ja myös ryhmien välistä keskimääräistä -7,0 pisteen eroa voidaan pitää kliinisesti merkittävänä. SIRIUS-tutkimuksessa mepolitsumabi- ja lumeryhmien välinen ero SGRQ-kyselyn pisteiden muutoksessa oli 24 viikon kohdalla vastaavasti -5,8 pistettä. (Taulukko 5)

Astman hallinta

MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksissa astman hallintaa mitattiin ACQ-5-kyselyllä (Asthma Control Questionnaire-5), joka koostuu viidestä kysymyksestä. Kysymykset pisteytetään nolasta kuuteen, ja alhaisempi pistemäärä kuvastaa parempaa astman hallintaa. Kliinisesti merkittävänä muutoksena voidaan pitää 0,5 pisteen muutosta. (Bel ym. 2014, Ortega ym. 2014)

MENSA-tutkimuksessa astman hallinta oli merkittävästi parempaa viikolla 32 alkutilanteeseen verrattuna sekä mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä (-0,94 pistettä) että lumeryhmässä (-0,50 pistettä). Ryhmien välinen keskimääräinen -0,44 pisteen ero ACQ-5-pisteiden muutoksessa ei kuitenkaan saavuttanut kliinisesti merkittävän muutoksen raja-arvoa (0,5 pistettä). (Taulukko 5)

SIRIUS-tutkimuksessa mepolitsumabi- ja lumeryhmien välinen ero ACQ-5-pisteiden muutoksessa oli 24 viikon kohdalla vastaavasti -0,52 pistettä. (Taulukko 5)

Hoitovaste-arvio

MENSA-tutkimuksessa potilaat ja lääkärit arvioivat hoitovastetta myös kyselyllä, jossa hoitovaste pisteytettiin asteikolla 1–7 (1 = merkittävä paraneminen, 7 = merkittävä huononeminen). Sekä potilaiden että lääkäreiden arvion mukaan hoitovaste oli mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä parempi kuin lumeryhmässä viikolla 32. Mepolitsumabi- ja lumeryhmien välinen ristitulosuhde (odds ratio, OR) oli potilaiden raportoimana 2,98 (95 %:n LV 2,06–4,32) ja lääkäreiden raportoimana 3,29 (2,28–4,76). OR \geq 1 tarkoittaa, että hoitovaste arvioitiin mepolitsumabi-ryhmässä paremmaksi kuin lumeryhmässä.

3.4 Alaryhmäanalyysit

Keskeisiä alaryhmäanalyysieja MENSA-tutkimuksessa olivat veren eosinofiilipitoisuus sekä astman pahenemisvaiheiden lukumäärä hoitoa edeltävän vuoden ajalta. Näiden alaryhmäanalyysien tulokset on esitetty *taulukossa 6*. Lisäksi raportoidaan tulokset alaryhmistä, joissa potilaat olivat saaneet aiemman omalitsumabi-hoidon tai käyttivät systeemistä kortikosteroidia jatkuvana ylläpitohoitona.

Taulukko 6. MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulokset veren eosinofiilipitoisuuden ja edeltävien astman pahenemisvaiheiden mukaan (CADTH 2016b).

	n	Kliinisesti merkittävät astman pahenemisvaiheet potilasvuotta kohti			
		Lume	Mepolitsumabi 100 mg s.c.	RD	RR (95 %:n LV)
ITT-populaatio	385	1,74	0,83	0,91	0,47 (0,35–0,64)
Hoitoa edeltävien astman pahenemisvaiheiden lukumäärä					
2	164	1,09	0,58	0,51	0,53 (0,30–0,94)
3	94	1,63	0,48	1,15	0,30 (0,16–0,55)
≥ 4	127	3,22	1,43	1,79	0,44 (0,29–0,69)
Veren eosinofiilipitoisuus tutkimuksen alussa (screening-vaihe)					
< 150 solua/μl	56	1,31	1,20	0,11	0,91 (0,44–1,90)
150– < 300 solua/μl	108	1,28	0,62	0,66	0,48 (0,27–0,86)
300– < 500 solua/μl	93	1,63	0,78	0,85	0,48 (0,26–0,89)
≥ 500 solua/μl	121	2,26	0,47	1,79	0,21 (0,12–0,36)

s.c.: annostelu ihonalaisena injektiona; RD: ilmaantuvuustiheyksien erotus (risk difference) eli absoluuttinen vaikutus; RR: ilmaantuvuustiheyksien suhde (rate ratio) eli suhteellinen vaikutus; LV: luottamusväli; ITT-populaatio: hoitoa-analyysin mukainen populaatio

Aiemmat astman pahenemisvaiheet

MENSA-tutkimuksen perusteella mepolitsumabi-hoidon suhteellinen vaikutus (rate ratio) on samaa suuruusluokkaa hoitoa edeltävien pahenemisvaiheiden lukumäärän mukaisissa alaryhmissä (*taulukko 6*). Absoluuttisesti suurin hyöty (pahenemisvaiheiden lukumäärän väheneminen) on saavutettavissa potilailla, joilla on vähintään neljä pahenemisvaihetta mepolitsumabi-hoitoa edeltävän vuoden aikana.

Veren eosinofiilipitoisuus

Taulukossa 6 on esitetty mepolitsumabi-hoidon vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen MENSA-tutkimuksessa veren eosinofiilipitoisuuden mukaan (CADTH 2016b). Näiden post hoc -alaryhmäanalyysien tulosten mukaan mepolitsumabi-hoidon vaikutus voi parantua veren eosinofiilipitoisuuden kasvaessa. Absoluuttisesti suurin hyöty (pahenemisvaiheiden lukumäärän väheneminen) on saavutettavissa potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 500 solua/μl.

Tulosten perusteella ei voida kuitenkaan yksiselitteisesti päätellä, että vaikutus muovautuisi veren eosinofiilipitoisuuden mukaan. Tämä edellyttäisi tilastollista analyysiä, jossa testataan hoidon ja eosinofiilipitoisuuden yhdysvaikutusta eli interaktiota. Arviointiryhmällä ei ole tiedossa, että tällaisen analyysin tuloksia olisi julkaistu.

Systeemisen kortikosteroidin käyttö ylläpitohoitona

Alaryhmäanalyysin perusteella voidaan päätellä, ettei mepolitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen ole ainakaan parempi potilailla, jotka käyttävät systeemistä kortikosteroidia (OCS) ylläpitohoitona.

Tämä perustuu kanadalaisessa arvioinnissa (CADTH 2016b) julkaistuun MENSA-tutkimuksen post hoc -alaryhmäanalyysiin. Potilailla, jotka eivät käyttäneet OCS-ylläpitohoitoa (n = 289, 75 %), astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus potilasvuotta kohden oli mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmässä 0,55 ja lumeryhmässä 1,60 (ilmaantuvuustiheyksien suhde 0,34; 95 %:n LV 0,23–0,51). Vastaavasti potilailla, jotka käyttivät OCS-

ylläpitohoitoa ennen tutkimusta ja sen aikana (n = 96, 25 %), pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudet olivat 1,73 ja 2,16 (ilmaantuvuustiheyksien suhde 0,80; 95 %:n LV 0,49–1,29).

Aiempi omalitsumabi-hoito

MENSA-tutkimuksen potilaista 13 % (n = 75) ja SIRIUS-tutkimuksen potilaista 33 % (n = 45) oli aiemmin saanut omalitsumabi-hoitoa. MENSA-tutkimuksessa omalitsumabi-hoidon keskon mediaani oli ollut 12 kuukautta ja SIRIUS-tutkimuksessa 8 kuukautta. Omalitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla astman vaikeusaste oli molemmissa tutkimuksissa vakavampi⁵ kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet omalitsumabia. MENSA- ja SIRIUS-tutkimusten aineistoihin pohjautuvan post hoc -analyysin perusteella ei kuitenkaan ole näyttöä siitä, että aiempi omalitsumabi-hoito vaikuttaisi mepolitsumabi-hoidon tehoon. Post hoc -analyysissä oli MENSA-tutkimuksesta mukana myös niiden potilaiden ryhmä, jotka saivat mepolitsumabia 75 mg laskimonsisäisesti. (Magnan ym. 2016)

3.5 Epäsuora vertailu reslitsumabiin

Mepolitsumabia ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu reslitsumabi-hoitoon. Molempia hoitoja on kuitenkin tutkimuksessa verrattu lumeeseen, mikä mahdollistaisi näiden hoitojen epäsuoran vertailun. Fimean näkemyksen mukaan hoitojen epäsuora vertailu ei kuitenkaan ole tarkoituksenmukaista, koska tutkimusväestöt eivät ole riittävän samankaltaisia erityisesti veren eosinofiilipitoisuuden suhteen (Härkönen ym. 2016). Havainto koskee erityisesti hoitoanalyysin (ITT) mukaisten populaatioiden vertailua.

MENSA-tutkimuksesta on julkaistu tuloksia veren eosinofiilipitoisuuden mukaisissa alaryhmissä (taulukko 6). Näiden alaryhmäanalyysien väestöt voivat paremmin vastata reslitsumabi-tutkimuksiin (Castro ym. 2015) mukaan otettuja potilaita veren eosinofiilipitoisuuksien suhteen. Kuitenkin tutkimusväestöjen välillä on myös muita eroja, esimerkiksi mepolitsumabi-tutkimuksissa potilailla on ollut enemmän astman pahenemisvaiheita (2,9–3,8 / potilasvuosi, ks. liite 2) edeltävän 12 kuukauden aikana kuin reslitsumabi-tutkimusten potilailla (1,9–2,1 / potilasvuosi, ks. Härkönen ym. 2016)

Taulukossa 7 on havainnollistettu, miten eri alaryhmäanalyysien tulosten käyttö vaikuttaa epäsuoran vertailun tuloksiin⁶. Epäsuoran vertailun perusteella mepolitsumabi on teholtaan parempi hoitovaihtoehto analyysissä, jossa verrataan MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysin (veren eosinofiilipitoisuus \geq 500 solua/ μ l) tuloksia reslitsumabi-tutkimusten (ITT-populaatio) tuloksiin. Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta ja niiden hyödynnettävyys päätöksenteossa on vähäinen.

Taulukko 7. Mepolitsumabi- ja reslitsumabi-hoidon välisen epäsuoran vertailun tuloksia. Kuviossa on esitetty riskisuhteet (RR) sekä niiden luottamusvälit (LV) astman pahenemisvaiheiden ilmaantumiselle.

	RR (95 %:n LV)
Mepolitsumabi 100 mg vs. lume (MENSA, CADTH 2016b)	
(1) ITT-analyysi (eos. pitoisuus 290–320 solua/ μ l*)	0,47 (0,35–0,64)
(2) Alaryhmäanalyysi (eos. pitoisuus 300–500 solua/ μ l)	0,48 (0,26–0,89)
(3) Alaryhmäanalyysi (eos. pitoisuus \geq 500 solua/ μ l)	0,21 (0,12–0,36)
Reslitsumabi 3 mg vs. lume (tutkimus 1 ja 2, Castro ym. 2015)	
(4) ITT-analyysi (eos. pitoisuus 610–696 solua/ μ l*)	0,46 (0,37–0,58)
Mepolitsumabi 100 mg vs. reslitsumabi 3 mg (epäsuora vertailu)	
(1) vs. (4)	1,02 (0,69–1,50)
(2) vs. (4)	1,04 (0,54–2,02)
(3) vs. (4)	0,46 (0,25–0,82)

*veren eosinofiilipitoisuuden keskiarvo tutkimuksen alussa

⁵ Esimerkiksi elämänlaatu- ja astman hallinta -pisteet olivat huonommat, FEV₁-arvot alhaisemmat, IgE- ja eosinofiilitasot korkeammat tai sairaalajaksoja ja päivystyskäyntejä oli enemmän.

⁶ Epäsuorat vertailut tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmällä (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2015).

Epäsuoran vertailun tuloksiin liittyvää epävarmuutta kuvastaa myös Cabonin ja kumppaneiden (2016) epäsuoraan vertailuun perustuvan meta-analyysin tulos. Meta-analyysissä resliitsumabi-, mepolitsumabi- ja benralitsumabi-hoitojen tehoa verrattiin epäsuorasti toisiinsa. Tämän analyysin perusteella resliitsumabi vaikutti olevan tehokkain hoitovaihtoehto pahenemisvaiheiden vähentämisessä vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavilla potilailla. Myös Cabon ja kumppanit totesivat, että epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta ja niitä tulisi tulkita varoen. Tutkijoiden näkemyksen mukaan on lähes mahdotonta tehdä lopullisia päätelmiä siitä, mikä vertailuista hoitovaihtoehdoista on paras.

3.6 Mepolitsumabi-hoidon turvallisuus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut tiedot

Yleisimpiä haittavaikutuksia MENSA-, SIRIUS- ja COSMOS-tutkimuksissa olivat nenänielun tulehdus, päänsärky, ylähengitystieinfektiot ja astman paheneminen (taulukko 8).

MENSA-tutkimuksessa haittavaikutuksia esiintyi lähes yhtä paljon lume- ja mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmissä (83 % ja 78 % potilaista). Myös COSMOS-tutkimuksessa haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä riippumatta siitä, oliko potilas aiemmin kuulunut lume- vai mepolitsumabi-ryhmään. SIRIUS-tutkimuksissa haittavaikutuksia raportoitiin kokonaisuudessaan hieman enemmän lumeryhmässä (92 %) kuin mepolitsumabi-ryhmässä (83 %), mutta tutkijan määrittelemiä lääkehoitoon liittyviä haittavaikutuksia oli mepolitsumabi-ryhmän potilailla enemmän (30 % vs. 18 %). (Taulukko 8)

Taulukko 8. Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 10 %:lla potilaista MENSA-, SIRIUS- ja COSMOS-tutkimusten lume- tai mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmissä. (Bel ym. 2014, Lugogo ym. 2016, Ortega ym. 2014)

	MENSA		SIRIUS		COSMOS	
	Lume (n = 191)	Mepolitsumabi 100mg s.c. (n = 194)	Lume (n = 66)	Mepolitsumabi 100mg s.c. (n = 69)	Aiempi lume- ryhmä (n = 237)	Aiempi mepolitsumabi- ryhmä (n = 414)
	%	%	%	%	%	%
Kaikki haittavaikutukset	83	78	92	83	85	87
Lääkehoitoon liittyvät	16	20	18	30	20	18
Hoidon keskeyttämiseen johtaneet	2	<1	5	4	-	-
Vakavat haittavaikutukset	-	-	-	-	17	15
Lääkehoitoon liittyvät (drug-related)	<1	<1	-	-	<1	<1
Kuolemaan johtaneet	<1	0	2	0	0	0
Yleisimmät haittavaikutukset						
Nenänielun tulehdus	24	17	15	14	35	28
Päänsärky	17	20	21	20	12	14
Ylähengitystieinfektio	14	12	8	4	17	15
Astman paheneminen	15	7	12	3	15	13
Sinuiitti	9	9	9	10	10	10
Bronkiitti	9	5	9	10	14	11
Suunielun kipu	8	4	8	6	-	-
Selkäkipu	4	7	-	-	-	-
Nivelkipu	5	6	6	7	-	-
Injektiokohdan reaktio	3	9	3	6	6	3
Yskä	5	3	-	-	-	-
Uupumus (fatigue)	5	3	6	10	-	-

s.c.: annostelu ihonalaisena injektiona; -: tieto puuttuu

Ihonalaisesti annosteltua mepolitsumabia (100 mg) on saanut lumekontrolloiduissa tutkimuksissa tai avoimissa jatkotutkimuksissa vaikean eosinofiilisen astman hoitoon yhteensä 1 018 henkilöä, ja hoidon kesto on ollut yhteensä 1 131 henkilövuotta (EPAR 2015). Mepolitsumabin turvallisuusprofiilissa ei ole havaittu eroja sukupuolen mukaan tai valkoisella etnisellä väestöllä (n = 783) verrattuna koko tutkimuspopulaatioon. Nuorten ja hyvin iäkkäiden potilaiden määrä on ollut tutkimuksissa niin pieni, ettei johtopäätösten tekeminen ole näiden ikäryhmien osalta mahdollista.

EMA:n ihmislääkekomitean (CHMP:n) arvion mukaan mepolitsumabin turvallisuusprofiiliin ei liity vakavia huolenaiheita (major concerns). Meneillään on kaksi jatkotutkimusta (NCT01691859/MEA115666 ja NCT02135692/201312, ks. liite 1), jotka tuonevat lisäinformaatiota mepolitsumabin turvallisuudesta pitkäaikaisessa hoidossa. (EPAR 2015)

Rekisteritiedot

EU ylläpitää tietokantaa, jonne kootaan ilmoituksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista (www.adrreports.eu). Tietokanta on tarkoitettu ensisijaisesti Euroopan lääkeviraston sidosryhmien käyttöön, eikä sinne koottujen haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ole varmennettu. Mepolitsumabi on saanut myyntiluvan Euroopassa 2.12.2015, ja tietokantaan oli maraskuuhun 2016 mennessä ilmoitettu 125 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen mepolitsumabin (Nucala®) haittavaikutuksia. Erilaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 451 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Yleisimmin raportoituja haittoja olivat yleisoireet tai pistoskohdan reaktiot (n = 73), hengitysteihin, rintakehään tai mediastinumiin liittyvät reaktiot (n = 69) sekä infektiot (n = 43). Kuolemaan johtaneita haittavaikutusepäilyjä raportoitiin kolme kappaletta.

Fimean ylläpitämään kansalliseen haittavaikutusrekisteriin ei ole 11.1.2017 mennessä tullut yhtään ilmoitusta, jossa olisi epäilty mepolitsumabiin liittyviä haittavaikutuksia. Tukkumyyntirekisterin mukaan mepolitsumabia myytiin Suomessa vuoden 2016 aikana 318 pakkausta (QuintilesIMS 2017). Tämän perusteella voidaan olettaa kertyneen noin 24 altistevuotta (13 annosta / vuosi).

3.7 Epävarmuustekijät

3.7.1 Millaisille potilaille mepolitsumabi-hoito tulisi kohdentaa?

Veren eosinofiilipitoisuus

Valmisteyhteenvedon mukaan mepolitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Tarkkaa määritelmää ei kuitenkaan ole annettu siitä, mitä tarkoitetaan vaikealla hoitoresistentillä eosinofiilisella astmalla.

MENSA- ja SIRIUS-tutkimusten potilailla veren eosinofiilipitoisuuden geometrinen keskiarvo oli 230–320 solua/ μ l ($0,23\text{--}0,32 \times 10^9$ /litra). Näitä lukemia voidaan pitää suomalaisten aikuisten viitearvojen ($0,03\text{--}0,44 \times 10^9$ /litra) puitteissa normaaleina (HUSLAB 2017).

MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysit antavat viitteitä siitä, että potilaat, joilla on korkea veren eosinofiilipitoisuus, saattavat hyötyä hoidosta hieman muita enemmän. Toisaalta veren eosinofiilipitoisuus vaihtelee ajan myötä, ja esimerkiksi kortikosteroidihoidolla voi olla eosinofiilipitoisuutta alentava vaikutus. Näin ollen on syytä miettiä, onko tarkoituksenmukaista käyttää yksittäistä eosinofiilipitoisuuden mittauseroa kriteerinä mepolitsumabi-hoidon aloittamiselle.

Systeeminen kortikosteroidi ylläpitohoitona

Mepolitsumabi-hoitoa ei ole tarkoituksenmukaista kohdentaa sen mukaisesti, onko potilaalla systeeminen kortikosteroidi ylläpitohoitona vai ei, mikäli hoidon tavoitteena astman pahenemisvaiheiden vähentäminen. MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysin perusteella mepolitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen ei ole ainakaan parempi potilailla, jotka käyttävät systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona. Mepolitsumabin vaikutuksia systeemisen kortikosteroidin ylläpitoannoksen pienentämiseen ja steroidihaittojen ilmaantuvuuteen on kuvattu alaluvuissa 3.3.2 ja 3.7.4.

Aiemmat astman pahenemisvaiheet

MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella voidaan todeta, että absoluuttisesti suurin hyöty (astman pahenemisvaiheiden lukumäärän väheneminen) on saavutettavissa potilailla, joilla on vähintään neljä astman pahenemisvaihetta mepolitsumabi-hoitoa edeltävän vuoden aikana.

Kansainvälisiä esimerkkejä

Ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamissa raporteissa ja kannanotoissa (*liite 3*) mepolitsumabi-hoidon käytölle on asetettu selkeitä ehtoja ja rajoituksia. Lääkkeen hinnanalennuksen lisäksi edellytetään esimerkiksi säännöllistä systeemisen kortikosteroidin käyttöä tai vähintään neljää astman pahenemisvaihetta edeltävän vuoden ajalta (Englannin, Walesin, Skotlannin ja Ruotsin suositukset). Lisäksi voidaan edellyttää tiettyä veren eosinofiilipitoisuutta (150 solua/ μ l hoidon aloituksen yhteydessä tai 300 solua/ μ l edeltävän vuoden aikana) tai hoitovasteen toteutumisen seuranta.

3.7.2 Kuinka kauan mepolitsumabi-hoitoa tulisi jatkaa?

Mepolitsumabi annostellaan neljän viikon välein ja se on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon (valmisteyhteenveto, mepolitsumabi). Hoidon jatkamista tulisi kuitenkin arvioida vähintään kerran vuodessa, joskaan tarkkoja kriteereitä hoidon keskeyttämiselle tai jatkamiselle ei ole määritetty. Myös vertailuhoito reslitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön eikä hoidon kestoa ole tarkemmin määritelty (valmisteyhteenveto, reslitsumabi).

Englannin ja Walesin suosituksessa (NICE 2016, ks. *liite 3*) edellytetään hoitovasteen arviointia 12 kuukauden välein. Hoitoa voidaan jatkaa, mikäli systeemistä kortikosteroidia (OCS) vaativien pahenemisvaiheiden määrä vähenee (ainakin 50 %) tai OCS-ylläpitohoitoa käyttävillä potilailla OCS-annosta saadaan merkittävästi pienennettyä. Skotlantilaisessa arvioinnissa (SMC 2016, ks. *liite 3*) hoidon jatkamisen kriteerinä on ainoastaan, että pahenemisvaiheiden määrä pysyy ennallaan tai vähenee mepolitsumabi-hoitoa edeltävään vuoteen verrattuna.

Mepolitsumabi-hoidon vaikutuksista pitkällä aikavälillä on julkaistu tutkimustietoa hyvin rajallisesti. Satunnaistetuissa lume-kontrolloiduissa tutkimuksissa hoitoaika on ollut varsin lyhyt – MENSA-tutkimuksessa 32 viikkoa ja SIRIUS-tutkimuksessa 24 viikkoa. COSMOS-jatkotutkimus on yksihaarainen, ja soveltuu siten lähinnä haittavaikutusten seurantaan.

3.7.3 Miten mepolitsumabi-hoidon lopettaminen vaikuttaa hoidon lopputuloksiin?

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella on viitteitä siitä, että astman pahenemisvaiheet lisääntyvät mepolitsumabi-hoidon lopettamisen jälkeen. Vakavien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus kasvaa erityisesti 3–6 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisesta. 12 kuukauden seurannassa hoidon lopettamisen jälkeen vakavien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus tasoittuu hoitoa edeltävälle tasolle ja on samaa suuruusluokkaa kuin lumeryhmään kuuluneilla potilailla (ilmaantuvuustiheyksien suhde 1,25; 95 %:n LV 0,71–1,91). (EPAR 2015, Haldar ym. 2014)

Myös muissa lopputulosmuuttujissa on todettu heikentymistä mepolitsumabi-hoidon lopettamisen jälkeen. Esimerkiksi veren eosinofiilipitoisuuden on todettu kasvavan ja astman hallinnan huonontuvan hoidon lopettamisen myötä. (Haldar ym. 2014)

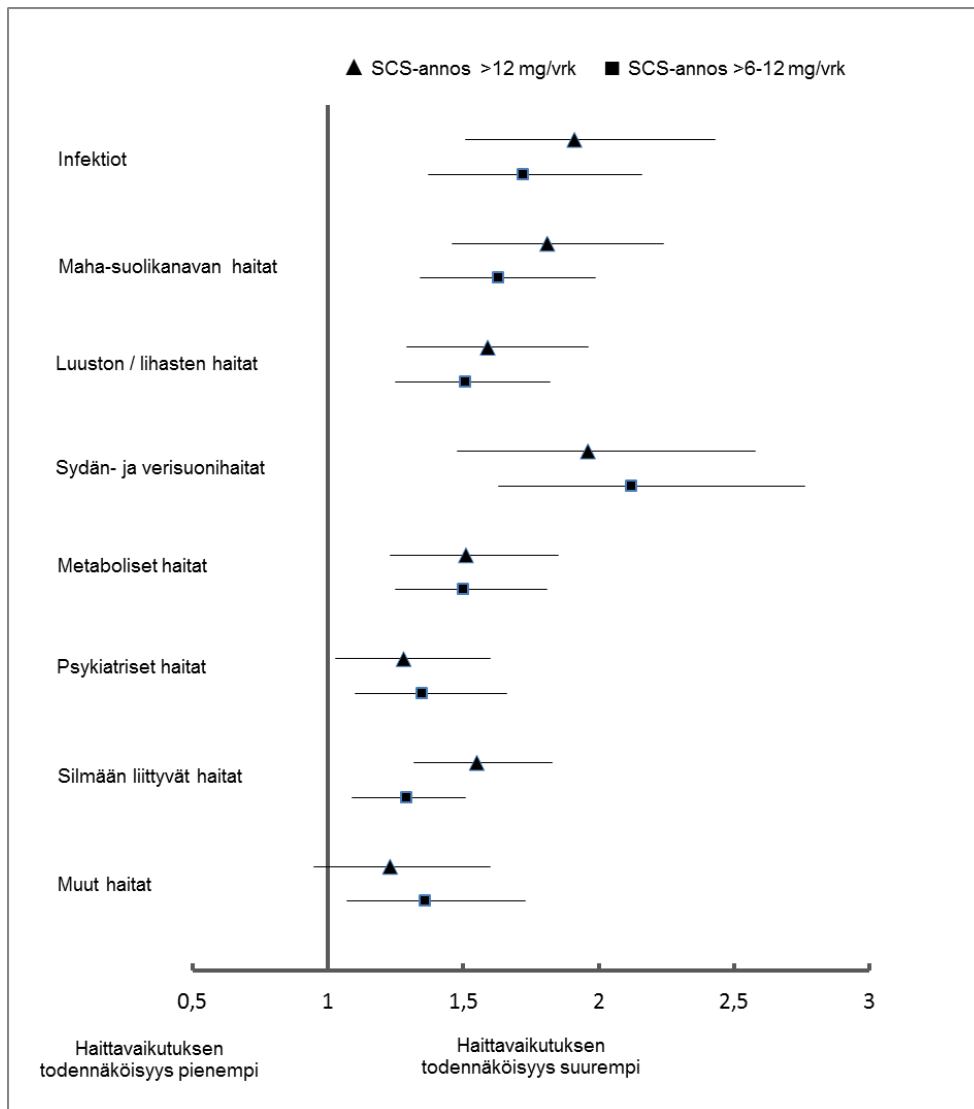
3.7.4 Onko mepolitsumabi-hoidolla vaikutusta systeemisen kortikosteroidihoidon haittojen ilmaantuvuuteen?

SIRIUS-tutkimuksessa todettiin, että systeemisen kortikosteroidin (predinisoni tai vastaava) vuorokausiannos aleni mepolitsumabi-ryhmän potilailla keskimäärin 3,8 mg ja lumeryhmän potilailla 2,7 mg viikkojen 0 ja 24 välillä, kun kortikosteroidien käyttöä pyrittiin aktiivisesti vähentämään potilaan tilanteen niin salliessa. Ylläpitovaiheessa (viikot 20–24) systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannos oli mepolitsumabi-ryhmän potilailla keskimäärin 8,6 mg ja lumeryhmän potilailla 10,5 mg. Tutkimuksessa ei selvitetty, auttaako mepolitsumabi-hoito vähentämään systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia.

Aiemmin julkaistujen tutkimusten perusteella (*kuvio 1*) voidaan olettaa, että pieniin kortikosteroidiannoksiin (esim. ≤ 5 mg/vrk tai ≤ 6 mg/vrk) liittyy vähemmän haittoja kuin keskiuuriin tai suuriin annoksiin (Dalal ym. 2016, Lefebvre ym. 2015). Nämä amerikkalaistutkimukset

antavat viitteitä siitä, että systeemisen kortikosteroidiannoksen tulisi olla korkeintaan 5–6 mg/vrk, jotta hoitoon liittyvät haittavaikutukset vähentyisivät.

SIRIUS-tutkimuksen ylläpitovaiheessa (viikot 20–24) keskimääräinen vuorokausiannos (8,6 mg) jäi mepolitsumabi-ryhmän potilailla tämän rajan yläpuolelle. Kuitenkin 54 % (n = 37) mepolitsumabi-ryhmän potilaista onnistui ylläpitovaiheen aikana pienentämään systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannoksen vähintään puoleen siitä tasosta (12,4 mg), joka oli määritelty tutkimuksen optimointivaiheessa. Nämä potilaat mahdollisesti saavuttivat keskimäärin 6 mg:n rajan, mutta johtopäätösten tekemistä rajoittaa potilaiden vaatimaton lukumäärä. On kuitenkin huomioitava, että myös lumeryhmän potilaista 33 % onnistui pienentämään systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannoksen vähintään puoleen. Mepolitsumabin lisähyöty lumeeseen verrattuna jää näin ollen melko vaatimattomaksi. Mepolitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidien käyttöön ei ole tutkittu ilman aktiivista interventiota steroidien vähentämiseksi.



Kuvio 1. Systeemiseen kortikosteroidihoitoon⁷ (SCS) liittyvien haittavaikutusten riski SCS-altistuksen mukaan vaikeaa astmaa sairastavilla potilailla. SCS-vuorokausiannoksia > 6–12 mg ja > 12 mg on verrattu annokseen ≤ 6 mg (y-akseli, OR = 1). Kuviossa on esitetty ristiitulosuhteiden (odds ratio, OR) piste-estimaatit ja 95 %:n luottamusvälit. (Muokattu lähteestä Lefebvre ym. 2015)

⁷ Systeemisellä annostelulla tarkoitettiin tässä yhteydessä annostelua suun kautta, lihakseen, laskimoon tai muuta injektioimuotoista annostelua. Kuviossa esitetyillä milligrammamäärillä tarkoitetaan prednisonia tai vastaavaa määrää muuta kortikosteroidia.

3.7.5 Lisätiedon kerääminen

Mepolitsumabia ei ole verrattu satunnaistetuissa faasin III tutkimuksissa muihin lääkehoitoihin. Myöskään meneillään olevissa tutkimuksissa ei ole yhtään sellaista tutkimusasetelmaa, jossa mepolitsumabia verrattaisiin muihin lääkehoitoihin eosinofiilisen astman hoidossa. Lisäksi tutkimusnäyttöä on hyvin rajallisesti mepolitsumabin vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta pitkällä aikavälillä. Siksi olisi tärkeää kerätä systemaattisesti lisätietoa mepolitsumabi-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sen mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä.

Mepolitsumabin myyntiluvan haltija on yhdessä suomalaisten asiantuntijoiden kanssa luonut terveydenhuollon yksiköiden käyttöön ”hoidon arviointi” -lomakkeen. Potilaskohtainen lomake on tarkoitettu täytettäväksi mepolitsumabi-hoidon aloituksen yhteydessä sekä seurantaikäynneillä 3–4 kuukauden ja 8–12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Lomakkeeseen täytetään muun muassa seuraavat tiedot:

- Hoidon tavoite: a) systeemisen kortikosteroidiannoksen pienentäminen b) oireiden hallinnan parantaminen c) pahenemisvaiheiden vähentäminen
- Käytössä olevat lääkkeet ennen mepolitsumabi-hoidon aloitusta sekä seurantaikäyntien yhteydessä
- Astman pahenemisvaiheet (systeeminen kortikosteroidi / sairaalahoito / päivystyskäynti) ja sairauspoissaolot mepolitsumabi-hoitoa edeltävän 12 kuukauden aikana sekä seurantaikäynneillä hoidon aloittamisen jälkeen
- Elämänlaatu (SGRQ-, Astma-testi, AQLQ- tai muu kysely)
- Keuhkofunktiot
- Seurantaikäyntien yhteydessä arvioidaan perusteluineen myös, onko hoitovaste saavutettu ja jatketaanko mepolitsumabi-hoitoa

Tällainen lomake toimii hyvin yksittäisen potilaan seurannassa, joskaan se ei ole helposti integroitavissa sähköiseen sairauskertomukseen. Keskeisenä haasteena on tietojen kerääminen rakenteellisessa ja yhdenmukaisessa muodossa valtakunnallisiin potilastietojärjestelmiin tai rekistereihin, jotta voitaisiin kansallisella tasolla arvioida tarkemmin hoidon kestoa ja mahdollisten keskeytysten syitä. Lisäksi kansalliset tietovarannot mahdollistaisivat hoitotulosten arvioinnin käytännössä, ja tarvittaessa mepolitsumabi-hoidon kohderyhmää voitaisiin tarkentaa kertyneen tiedon avulla. Tällä hetkellä kaikkea tarvittavaa tietoa ei vielä kirjata potilastietojärjestelmiin rakenteellisessa muodossa, ja tämä hankaloittaa lisätiedon keräämistä.

3.8 Pohdinta

Mepolitsumabin hoidollisen arvon määrittämisessä voidaan huomioida useita kriteereitä. Kriteerit voivat liittyä lääkehoitoon (vaikuttavuus, turvallisuus, näyttöön liittyvä epävarmuus, hoidon innovatiivisuus) mutta myös hoidettavan sairauteen (esim. sairauden vakavuus ja käytössä olevat hoitovaihtoehdot). Keskeistä on mieltä, miten eri tekijöitä painotetaan päätöksenteossa ja suosituksissa.

Mepolitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheisiin MENSA- ja SIRIUS-tutkimusten ITT-populaatioissa on johdonmukainen, mutta vaatimaton lumeeseen verrattuna. Pahenemisvaiheiden vähentämisen lisäksi mepolitsumabi-hoidolla voidaan tavoitella myös oireiden hallinnan parantamista tai systeemisen kortikosteroidiannoksen pienentämistä.

Mikäli mepolitsumabi-hoidon tavoitteena on astman pahenemisvaiheiden vähentäminen, tutkimusnäytön perusteella suurimmat hyödyt olisivat todennäköisesti saavutettavissa potilailla, joilla on ollut vähintään neljä astman pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana. Lisäksi potilaat, joilla on korkea veren eosinofiilipitoisuus, saattavat hyötyä hoidosta hieman muita enemmän.

Mikäli mepolitsumabi-hoidon tavoitteena on oireiden hallinnan parantaminen, tutkimusnäyttö ei mahdollista hoidosta eniten hyötävän potilasjoukon tunnistamista. Mepolitsumabin vaikutukset sairausspesifiseen elämänlaatuun sekä osin myös astman hallintaan näyttäisivät kuitenkin olevan kliinisesti merkittäviä.

Mikäli mepolitsumabi-hoidon tavoitteena on systeemisen kortikosteroidin ylläpitoannoksen pienentäminen, yhdessä aktiivisen intervention kanssa mepolitsumabilla on suotuisa vaikutus annoksen vähenemiseen. Vaikutus on kuitenkin melko vaatimaton, ja potilaskohtainen

vaihtelu on suurta. Tutkimusnäytön perusteella ei ole mahdollista tunnistaa niitä potilaita, joilla mepolitsumabin vaikutus steroidiannoksen pienentämiseen on keskimääräistä suurempi tai pienempi.

Tutkimusnäytön perusteella ei voida luotettavasti arvioida, onko mepolitsumabi- ja reslitsumabi-hoidon kliinisessä vaikuttavuudessa tai turvallisuudessa eroja.

4 KUSTANNUKSET

4.1 Mepolitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset

Mepolitsumabia on Suomessa saatavilla 100 mg:n pakkauksina, ja suositeltu kerta-annos aikuisille on 100 mg (eli yksi pakkaus) ihonalaisena injektiona. Yhden pakkauksen veroton tukkumyyntihinta marraskuussa 2016 oli 1 293,05 euroa. Mepolitsumabin annostelussa ei synny lääkehävikkiä. Myöskään potilaan paino ei vaikuta mepolitsumabin annosteluun.

Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset on esitetty *taulukossa 9*. Vertailun vuoksi on laskettu reslitsumabi-hoidon kustannukset esimerkkipotilaalle, jonka paino on 77,8 kg. Tämä on suomalaisten miesten ja naisten keskipaino⁸, joka on painotettu väestön sukupuolijakaumalla⁹. Esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan 234 mg reslitsumabia (3 mg/kg). Tämä tarkoittaa kahta 100 mg:n pakkausta ja kahta 25 mg pakkausta (vrt. Härkönen ym. 2016).

Taulukko 9. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset yhtä annostelukertaa kohden sekä yhden vuoden ajalta.

		Mepolitsumabi	Reslitsumabi	Erotus
Kustannukset per annostelukerta	Lääkekustannukset (€) ¹	1 293	1 393	-99
	Annostelukustannukset (€)	150	150	0
	Kokonaiskustannukset (€)	1 443	1 543	-99
Kustannukset yhden vuoden ajalta (13 annostelukertaa)	Lääkekustannukset (€)	16 810	18 103	-1 293
	Annostelukustannukset (€)	1 950	1 950	0
	Kokonaiskustannukset (€)	18 760	20 053	-1 293

¹Lääkekustannukset perustuvat tukkumyyntihintoihin, ja ne on laskettu potilaalle, jonka paino on 77,8 kg. Potilaan paino ei vaikuta mepolitsumabin lääkekustannuksiin.

Sekä reslitsumabia että mepolitsumabia annostellaan neljän viikon välein. Mikäli hoidon kestoissa ei ole eroa, annostelukustannusten arvioitiin olevan yhtä suuret molemmissa hoitovaihtoehtoissa. Mepolitsumabi-injektion voi antaa vain terveydenhuollon ammattihenkilö (valmisteyhteenveto, mepolitsumabi), ja siksi tässä laskelmassa oletuksena oli, että molempien lääkkeiden annostelu vaatii polikliinisen käynnin erikoissairaanhoidossa. Käyntihintoja ja infuusiokustannuksia haarukoitiin viiden yliopistollisen sairaalan palveluhinnastoista, ja hintojen vaihteluväli oli noin 100–200 euroa. Näin ollen yhden annostelukerran kustannukseksi oletettiin 150 euroa. Reslitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 20–50 minuuttia kestäväenä infuusiona ja mepolitsumabi ihonalaisena injektiona. Käytännössä mepolitsumabin annostelu voi osoittautua hieman halvemmaksi reslitsumabiin verrattuna, mutta tällaisen eron merkitys kokonaiskustannuksissa on vähäinen.

Mepolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset yhden vuoden ajalta ovat noin 18 800 euroa (*taulukko 9*). Se on noin 1 300 euroa vähemmän kuin reslitsumabi-hoidon kustannukset vastaavalta ajanjaksolta keskipainoiselle esimerkkipotilaalle.

4.2 Mepolitsumabi-hoidon budjettivaikutus

Mepolitsumabi-hoidon budjettivaikutuksen arvioinnissa hyödynnettiin Fimeassa rakennettua simulaatiomallia, jota käytettiin reslitsumabi-arvioinnissa (ks. Härkönen ym. 2016). Mallin parametrit muutettiin vastaamaan mepolitsumabi-hoidon tutkimustuloksia. Mallin avulla ennustettiin mepolitsumabi-hoidossa olevien potilaiden lukumäärää ja hoidon kustannuksia ensimmäisten viiden vuoden aikana käyttöönoton jälkeen.

⁸ Miesten keskipaino 85,5 kg ja naisten 70,4 kg (FINRISKI 2012)

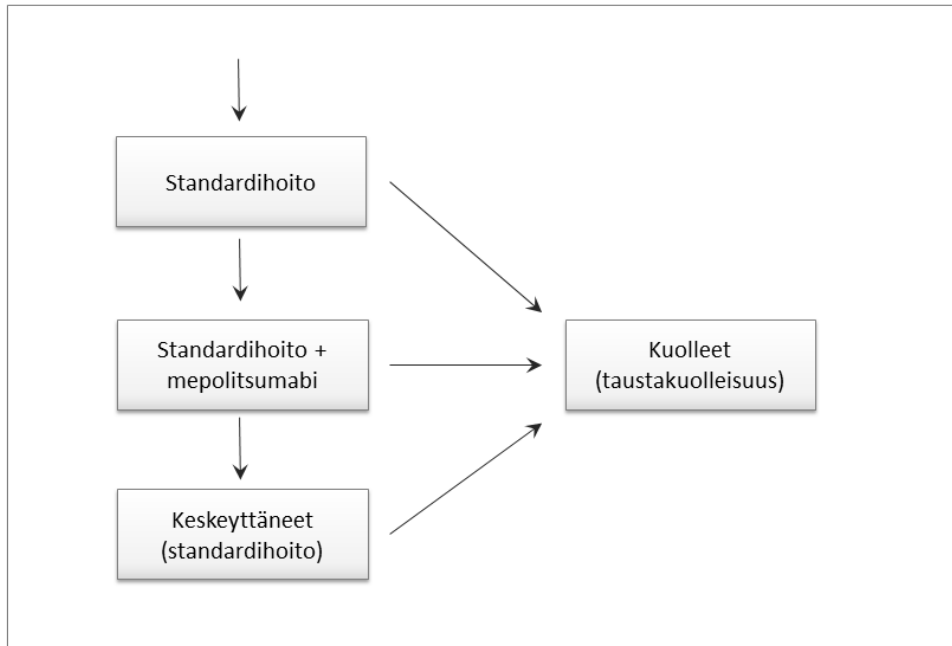
⁹ 31.12.2015 väestöstä 49,2 % oli miehiä ja 50,8 % naisia (Tilastokeskus 2016)

Tässä aluvussa kuvataan lyhyesti budjettivaikutuksen arvioinnissa käytetyt menetelmät, tulokset ja niihin liittyvät epävarmuustekijät. Lyhyestä aikavälistä johtuen kustannuksia ei diskontattu. Kustannuksissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannusten lisäksi muut terveydenhuollon suorat kustannukset sekä sairauslomista ja sairaalajaksoista aiheutuvan työajan menetyksen arvo.

4.2.1 Menetelmät

Budjettivaikutusmalli

Simulaatiomalli on rakenteeltaan ja toiminnaltaan Markov-tyyppinen tilasiirtymämalli (kuvio 2). Mallissa on neljä vaihtoehtoista tilaa, joiden välillä potilaat etenevät tietyn siirtymätodennäköisyyksin. Yhden syklin pituus mallissa on yksi vuosi ja tarkasteltava ajanjakso on viisi vuotta.



Kuvio 2. Simulaatiomallin rakenne.

Potilasmäärä ja uudet tapaukset

Perusanalysissa potilasmäärä perustui tukkumyyntitietoihin sekä oletukseen käytön laajenemisesta. Viimeisellä vuosineljänneksellä vuonna 2016 mepolitsumabia on myyty keskimäärin 42 pakettia kuukaudessa (QuintilesIMS 2017), mikä tarkoittaa noin 40 hoidossa olevaa potilasta. Mepolitsumabin myynti on käynnistynyt vuoden 2016 keväällä ja sen on arvioitu perusanalysissa kasvavan 40 potilaalla vuosittain.

Uusien potilaiden keski-ikäsi arvioitiin 44 vuotta (vrt. Härkönen ym. 2016). Potilaiden ikä vaikuttaa mallissa ainoastaan taustakuolleisuuteen ja sen merkitys on tässä tapauksessa hyvin vähäinen.

Siirtymätodennäköisyydet

Perusanalysissa oletettiin, että mepolitsumabi-hoitoon tulee joka vuosi 40 uutta potilasta. Mepolitsumabi-hoidon keskeyttämisen vuotuiseksi todennäköisyydeksi arvioitiin 16 %. Arvio perustuu 52-viikkoa kestäneeseen DREAM-tutkimukseen (Pavord ym. 2012), jossa 84 % potilaista sai kaikki suunnitellut hoitoannokset.

Lisäksi mallin kaikissa tiloissa oletettiin normaali väestön taustakuolleisuus alkaen ikävuodesta 44 (Tilastokeskus 2016). Astmaa sairastavilla potilailla taustakuolleisuus on todennäköisesti hieman korkeampi, mutta mallin lyhyestä aikahorisontista ja kohtuullisen nuoresta väestöstä johtuen taustakuolleisuuden merkitys mallin lopputulosten kannalta on vähäinen.

Hoidon vaikutukset

Mallin arviot hoidon vaikutuksista astman pahenemisvaiheeseen perustuvat MENSA-tutkimuksen tuloksiin lumehaaran ja mepolitsumabi (100 mg s.c.) -haaran osalta (*taulukko 3*). Mepolitsumabi-hoitoa saavilla potilailla sairaalahoitoa vaativan astman pahenemisvaiheen ilmaantuvuudeksi arvioitiin 3 per 100 potilasvuotta ja niillä, jotka eivät saa mepolitsumabi-hoitoa, ilmaantuvuudeksi arvioitiin 10 per 100 potilasvuotta.

Muiden kuin sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudeksi arvioitiin mepolitsumabi-hoitoa saavilla 80 per 100 potilasvuotta ja niillä, jotka eivät saa mepolitsumabi-hoitoa, ilmaantuvuudeksi arvioitiin 164 per 100 potilasvuotta (*taulukko 3*).

Kustannukset

Mallissa käytetyt yksikkökustannukset on esitetty *taulukossa 10*.

Taulukko 10. Mallissa käytetyt astman pahenemisvaiheiden kustannukset.

Kustannuserä	Yksikköhinta	Selite
Sairaalahoitoa vaativa pahenemisvaihe	4331,16 €	Kustannus koostuu sairaalahoitopäivien (6 kpl) kustannuksista (496,91 €/päivä), sairausloman (16 päivää) tuottavuuskustannuksesta (66,34 €/ päivä) sekä keuhkosairauksien erikoissairaanhoidon päivystyskäynnin kertakustannuksesta (288,28 €)
Muu pahenemisvaihe	778,77 €	Kustannus koostuu perusterveydenhuollon vastaanottokäynnin kertakustannuksesta (103,46 €), systeemisen kortikosteroidikuurin (11,92 €) ja sairauslomajakson (10 päivää) tuottavuuskustannuksesta (66,34 €/päivä)

Sairaalahoitoa vaativan astman pahenemisvaiheen kustannuksiin sisällytettiin sairaalahoitajakson kustannus, sairausloman tuottavuuskustannus ja keuhkosairauksien erikoissairaanhoidon päivystyskäynnin kertakustannus. Sairaalahoitopäivän hinta perustuu keuhkosairauksien vuodeosastopäivän yksikkökustannukseen vuodelta 2011 (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2016) muunnettiin vastaamaan vuoden 2016 toisen neljänneksen hintatasoa. Tällöin yhden sairaalahoitopäivän kustannukseksi saatiin 496,91 euroa.

Sairaalahoitajakson keskimääräiseksi pituudeksi arvioitiin 6,0 vuorokautta (Säynjäkangas & Keistinen 2007). Lisäksi sairaalajakson kustannukseen lisättiin keuhkosairauksien erikoissairaanhoidon päivystyskäynnin kertakustannus (288,28 €) (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2016). Sairaalahoitoa vaativaan astman pahenemisvaiheen kustannuksiin arvioitiin liittyvän myös sairausloma, jonka pituudeksi oletettiin 16 vuorokautta (sairaalajakso 6 päivää + toipuminen 10 päivää) ja kustannukseksi 66,34 € päivää kohti. Arvio sairauslomapäivän kustannuksesta perustuu 15–64 -vuotiaiden työllisyysasteeseen ja kokoaikaisten palkansaaajien kuukausipalkan mediaaniin (Tilastokeskus 2016).

Muun pahenemisvaiheen kustannuksiin sisällytettiin perusterveydenhuollon päivystysvastaanottokäynnin kertakustannus 103,46 € (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2016), systeeminen kortikosteroidihoito (11,92 €), ja sairausloman kustannukset. Astman pahenemisvaiheesta johtuvan sairausloman keskimääräiseksi pituudeksi oletettiin 10 vuorokautta (kliinisen asiantuntijan arvio). Systeemisen kortikosteroidin kustannukset perustuvat prednisoni 40 mg 30 tabletin pakkauksen verottomaan vähittäismyyntihintaan (11,92 €).

Mepolitsumabi-hoidon vuotuiset lääkekustannukset laskettiin *taulukon 9* mukaisesti. Yhden hoitovuoden lääke- ja annostelukustannukset ovat 18 800 €. Hoidon alkamis- tai päättymisvuoden osalta huomioitiin vain puolet vuotuisista kustannuksista.

Kustannuksia käsiteltiin samoilla periaatteilla kuin reslitsumabi-arvioinnissa (Härkönen ym. 2016). Tästä syystä kaikkiin muihin kuin sairaalahoitoa vaativiin pahenemisvaiheisiin laskettiin sisältyvän päivystysvastaanottokäynnin kertakustannus (103,46 €). Oletus todennäköisesti suosii mepolitsumabi-hoitoa lumeeseen verrattuna, koska MENSA-tutkimuksessa vain noin 6 % sellaisista pahenemisvaiheista, jotka eivät johtaneet sairaalahoitoon, sisälsi päivystyskäynnin (ks. *taulukko 3*). Oletuksen merkitys kustannusten muodostumisessa on vähäinen, koska lääkekustannukset ovat selvästi suurin osa kokonaiskustannuksista.

4.2.2 Tulokset

Perusanalyysissa joka vuosi mepolitsumabi-hoidon aloittaa 40 uutta potilasta. Vuosina 1–5 hoitovuosia mepolitsumabilla kertyy mallinnuksessa noin 20–120 (taulukko 11).

Vuosina 1–5 tälle potilasjoukolle kertyy vuosittain mallinnuksessa noin 10–50 sairaalapäivää vähemmän verrattuna tilanteeseen, jossa mepolitsumabi-hoitoa ei käytettäisi. Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 160–1 000 vuosittain. Näistä syntyy noin 20 000–100 000 euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa vuosina 1–5.

Mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat vuotuiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tällä ajanjaksolla 0,3–2,2 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaa sitä, että mikäli hoidon aloittaa noin 40 uutta potilasta vuosittain, vuosittainen kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna on 0,3–2,0 miljoonaa euroa vuosina 1–5. Kustannusten nousu johtuu siitä, että hoidossa olevien potilaiden määrä kasvaa.

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

Taulukko 11. Perusanalyysi: Mepolitsumabi-hoidon aloittaa vuosittain 40 potilasta, verrattuna tilanteeseen, jossa mepolitsumabia ei käytetä.

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet					
Uusia mepolitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	40	40	40	40	40
Potilasvuodet yhteensä mepolitsumabi-hoidossa, vuotta	18	49	75	97	115
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajakset					
Vältetyt sairaalapäivät	-8	-21	-32	-41	-48
Vältetyt sairauslomapäivät	-162	-434	-662	-853	-1 012
Kustannukset					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-16 734	-44 809	-68 332	-88 053	-104 562
Mepolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	344 636	922 819	1 407 270	1 813 398	2 153 409
Mepolitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	327 901	878 010	1 338 938	1 725 346	2 048 846

4.3 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

4.3.1 Potilasmäärä

Keskeisin budjettivaikutuksen arviointiin liittyvä epävarmuustekijä on vuosittain hoidettavien potilaiden lukumäärä. Tämä riippuu hoidon kohderyhmään kuuluvien potilaiden määrästä ja siitä kuinka suuri osuus näistä potilaista saa mepolitsumabi-hoitoa. Mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset kuitenkin kasvavat potilasmäärän kasvaessa, ja kustannussäästöjä mepolitsumabi-hoidolla ei voida saavuttaa.

Mepolitsumabin käyttöaiheen mukainen potilasjoukko¹⁰ Suomessa on suuri, arviolta noin 8 400 henkilöä. Hoidon kohderyhmään kuuluvien potilaiden määrä riippuu merkittävästi siitä, kohdennetaanko hoitoa veren eosinofiilipitoisuuden mukaan. Mikäli hoito kohdennetaan potilaille, joiden veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 300 solua/ μ l, potentiaalinen potilasjoukko pienenee noin kolmannekseen verrattuna potilasjoukkoon, jossa eosinofiilipitoisuus on MENSA-tutkimuksen mukaisesti 150 solua/ μ l tai enemmän hoitoa aloitettaessa (tarkemmat tiedot laskelmista liitteessä 4). Vastaavasti mepolitsumabi-hoidon kohdentaminen potilaille,

¹⁰ Vaikea astma ja veren eosinofiilipitoisuus vähintään 150 solua/ μ l, ks. tarkemmin liite 4.

joiden veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 400 solua/ μ l, pienentää potilasmäärää edelleen noin 60 %.

4.3.2 Veren eosinofiilipitoisuuden vaikutus potilaskohtaisiin kustannuksiin

Perusanalyysissä muiden kuin sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudeksi arvioitiin mepolitsumabi-hoitoa saavilla 80 per 100 potilasvuotta ja niillä, jotka eivät saa mepolitsumabi-hoitoa, ilmaantuvuudeksi arvioitiin 164 per 100 potilasvuotta (*taulukko 3*). MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysin perusteella potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 500 solua/ μ l, kaikkien pahenemisvaiheiden määrä lumehaarassa oli 226 per 100 potilasvuotta ja mepolitsumabi-haarassa 47 per 100 potilasvuotta (CADTH 2016b).

Tämän asian merkitystä testattiin soveltamalla näitä tuloksia mallissa. Tällöin vältettyjen sairaalapäivien määrä potilasvuotta kohti nousee perusanalyysiin verrattuna 0,4 päivästä 0,7 päivään, ja vältettyjen sairauslomapäivien määrä 9 päivästä 17 päivään. Tällaisessa tilanteessa mepolitsumabi-hoidon aiheuttama lisäkustannus hoitovuotta kohti on noin 17 000 euroa, kun se perusanalyysissä on noin 17 800 euroa.¹¹ Alle 500 solua/ μ l:n pitoisuuksilla veren eosinofiilipitoisuuden merkitys potilaskohtaisiin kustannuksiin on vähäisempi.

4.3.3 Kortikosteroidien aiheuttamien haittojen hoidon kustannukset

Mikäli mepolitsumabi-hoito vähentää systeemisen kortikosteroidin tarvetta ja käyttöä, tämän voidaan olettaa heijastuvan kortikosteroidien aiheuttamien haittojen määrään ja näiden kustannuksiin. Kortikosteroidien käytöstä mahdollisesti aiheutuvien haittojen kustannuksia ei ole huomioitu mallissa.

SIRIUS-tutkimuksen tulosten (ks. *taulukko 4*) sekä Lefebvre ym. 2017 -artikkelin kustannustietojen perusteella on karkealla tasolla simuloitavissa, että mikäli steroidihaittojen aiheuttamat kustannusvaikutukset huomioitaisiin analyysissä, mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat potilaskohtaiset lisäkustannukset vuodessa olisivat noin 900 euroa pienemmät. Tämä johtuu mepolitsumabin avulla saavutetuista säästöistä kortikosteroidihaittojen hoidossa. Simuloitu arvio kustannuksista perustuu amerikkalaisiin tietoihin, eikä se ole sellaisenaan sovellettavissa Suomeen. Tuloksesta voidaan kuitenkin melko uskottavasti päätellä, että kortikosteroidihaittojen vähenemisestä aiheutuvat säästöt olisivat ääritapauksessakin korkeintaan joitakin tuhansia euroja vuodessa potilasta kohden.

4.3.4 Mepolitsumabi-hoitoa edeltävien astman pahenemisvaiheiden määrän vaikutus kustannuksiin

Mepolitsumabi-hoitoa edeltävien astman pahenemisvaiheiden määrän vaikutusta hoidon kustannuksiin simuloitiin kolmelle aiempien pahenemisvaiheiden määrän mukaiselle potilasryhmälle. Analyysi perustui MENSA-tutkimuksen alaryhmäanalyysiin, jonka tulokset on esitetty *taulukossa 6* (alaluku 3.4). Alaryhmäanalyysissä tarkasteltiin mepolitsumabi-hoidon vaikutusta potilailla, joilla astman pahenemisvaiheita hoitoa edeltävänä vuonna oli 2, 3 tai 4. Sairaalajaksojen ja muiden pahenemisvaiheiden osuudet oletettiin samaksi kuin tutkimuksen päätuloksessa mepolitsumabi- ja lumeryhmissä (vrt. *taulukko 3*, alaluku 3.3.1).

Tulosten perusteella mepolitsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat pienemmät niillä potilailla, joilla pahenemisvaiheita on neljä (tai enemmän) hoidon aloittamista edeltävän 12 kuukauden aikana (*taulukko 12*). Näin ollen hoidon kohdentaminen potilaisiin, joilla aiempia pahenemisvaiheita on neljä tai enemmän, mepolitsumabin käyttöönotto aiheuttaa perusanalyysia vähäisemmät lisäkustannukset. Näillä potilailla hoidon lääkekustannus on sama kuin muilla potilailla, mutta hoito tuo enemmän säästöjä vähentyneinä sairaalajaksoina ja sairauspoissaoloina.

Aiemmat pahenemisvaiheet vaikuttavat sinänsä järkevältä kriteeriltä hoidon kohdentamisessa myös kustannusten näkökulmasta, mutta hoidon potilaskohtaisiin lisäkustannuksiin tällä on melko pieni merkitys. Esimerkiksi hoidon kohdentaminen niille potilaille, joilla pahenemisvaiheita on neljä tai enemmän vuosittain, vähentää potilaskohtaista lisäkustannusta noin tuhannella eurolla, kun hoidon lääkekustannukset ovat yli 18 000 euroa. Budjettivaikutukseen kohdentamisella on oletettavasti suurempi merkitys, koska hoidettavien potilaiden määrä pienenee. Potilaita, joilla astman aiempia pahenemisvaiheita oli yli neljä vuosittain, oli noin kolmannes kaikista MENSA-tutkimuksen potilaista.

¹¹ Vrt. *taulukko 12* perusanalyysin ja pahenemisvaiheiden määrän mukaiset potilaskohtaiset tulokset

Taulukko 12. Potilaskohtaiset astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot sekä näiden vaikutukset kustannuksiin perusanalyysissä sekä potilasryhmissä, joilla aikaisempia astman pahenemisvaiheita on 2–4.

Astman pahenemisvaiheita edellisen vuoden aikana	Perusanalyysi (ITT-populaatio)	2	3	4
Potilaskohtaiset astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot per hoitovuosi				
Vältetyt sairaalapäivät	-0,4	-0,3	-0,5	-0,8
Vältetyt sairauslomapäivät	-9	-5	-11	-17
Potilaskohtaiset kustannukset yhdeltä täydeltä hoitovuodelta				
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-911	-518	-1116	-1779
Mepolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	18760	18760	18760	18760
Mepolitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	17849	18242	17644	16980

4.3.5 Hoidon kesto

Mepolitsumabi-hoidon keskimääräisestä pituudesta ei ole saatavilla tietoa. Valmisteyhteenvedon mukaan mepolitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, ja hoidon jatkamista tulisi arvioida vähintään kerran vuodessa taudin vaikeusasteen ja pahenemisvaiheiden perusteella. Mallinnuksessa oletettiin, että vuosittain hoito keskeytyy 16 %:lla hoidettavista potilaista. Mikäli hoito keskeytyy useammalla potilaalla vuosittain, hoidon lisäkustannukset standardihoitoon verrattuna ovat edellä esitetyt pienempiä. Vastaavasti kustannukset kasvavat edellä esitetystä, mikäli hoito keskeytyy tätä harvemmin. Pitkällä aikavälillä lisäkustannukset ovat suorassa suhteessa hoidon kesto.

4.4 Pohdinta

Mepolitsumabi-hoidossa yhden vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 18 800 euroa. Annostelussa ei synny lääkehävikkiä. Hoidolla saavutetut säästöt sairaalapäivissä sekä sairauspoissaoloissa ovat keskimäärin noin 900 euroa potilasvuotta kohti verrattuna tilanteeseen, jossa mepolitsumabia ei käytetä. Näin ollen mepolitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, ilman sairaaloille myönnettäviä mahdollisia alennuksia lääkkeen hinnasta, on hieman alle 18 000 euroa yhtä hoitovuotta kohti.

Tukkumyyntitietojen (QuintilesIMS 2017) perusteella mepolitsumabi-hoitoa sai vuoden 2016 viimeisen neljänneksen aikana arviolta 40 potilasta. Mikäli arvioidaan, että käyttö kasvaa siten, että vuosittain 40 uutta potilasta aloittaa mepolitsumabi-hoidon, niin vuotuinen budjetti-vaikutus (mepolitsumabin aiheuttama lisäkustannus yhteiskunnalle) ilman mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia on 0,3–2,0 miljoonaa euroa vuosina 1–5.

Mepolitsumabin käyttöaiheen mukainen potilasjoukko¹² Suomessa on suuri, arviolta noin 8 400 henkilöä. Kohdentamalla hoitoa potilaille, joilla eosinofiilipitoisuus on korkea, hoidon kohderyhmä pienenee merkittävästi. Potilaskohtaisiin lisäkustannuksiin eosinofiilipitoisuuden mukaisella kohdentamisella on pieni vaikutus, mutta budjetti-vaikutukseen huomattavasti suurempi, koska hoidon kohderyhmä pienenee oleellisesti.

Mikäli hoitoa kohdennetaan potilaisiin, joilla astman pahenemisvaiheita on edeltävän vuoden aikana ollut neljä tai enemmän sekä huomiodaan mahdolliset kortikosteroidien käytöstä aiheutuvat haitat ja niiden aiheuttamat kustannukset, niin potilaskohtainen lisäkustannus on muutamia tuhansia euroja pienempi. Lisäksi potentiaalinen budjetti-vaikutus pienenee oleellisesti johtuen kohderyhmän koon pienentymisestä.

Mepolitsumabi-hoidon ulkomaisten kustannus-vaikuttavuusanalyysien tulokset ovat erittäin heterogeenisiä (ks. liite 3 ja Whittington ym. 2016). Yhteistä arvioille on lähinnä se, että hoito ei ole kustannusvaikuttavaa ilman alennuksia. Esimerkiksi kanadalaisen laskelmien mukaan ICER-arvo¹³ 100 000 CAD/QALY saavutettaisiin 80 %:n hinnanalennuksella ja ICER 50 000

¹² Vaikea astma ja veren eosinofiilipitoisuus vähintään 150 solua/ μ l

¹³ ICER: inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde standardihoitoon verrattuna

CAD/QALY 89 %:n alennuksella. Whittingtonin ja kumppaneiden (2016) artikkelissa 50 %:n hinnanalennuksella päästäisiin ICER-arvoon, jonka suuruus on 150 000 USD/QALY. Toisaalta Iso-Britannian, Skotlannin ja Ruotsin arviointiyksiköiden raporteissa on saavutettu maltillisia inkrementaalisia kustannusvaikuttavuussuhteita rajaamalla hoitoa astman pahenemisvaiheiden määrän sekä veren eosinofiilipitoisuuden mukaan. Nämä ovat perustuneet siihen, että hoidon hinnasta myönnetään alennus.

Taloudellisen arvioinnin perusteella vaikuttaisi siltä, että hoidon aiheuttamat lisäkustannukset ovat korkeat suhteessa hoidolla saavutettuihin säästöihin muissa terveydenhuollon menoissa ja tuottavuuskustannuksissa. Budjettivaikutuksia ja hoidon aiheuttamia lisäkustannuksia voidaan pienentää kohdentamalla hoitoa potilaille, joilla on astman pahenemisvaiheita hoitoa edeltävän vuoden aikana neljä tai enemmän. Kohdentamalla hoitoa potilaisiin, joilla on korkea veren eosinofiilipitoisuus, budjettivaikutus on oleellisesti käyttöaiheen mukaista kohdejoukkoa pienempi. Erityisesti neuvottelemalla lääkkeen hintaa kohtuullisemmaksi, hoidon aiheuttamat lisäkustannukset voidaan saada perustellummalle tasolle.

- Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ ym. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371(13):1189-97.
- Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P ym. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127
- Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L, ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus. Osa 2: Tutkimuksen taulukko-liite. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, raportti 22/2013. www.julkari.fi/handle/10024/114942 [siteerattu 15.2.2017].
Tekstiviite: (FINRISKI 2012)
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, ym. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91.
- Cabon Y, Molinari N, Marin G, ym. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: global and indirect meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Exp Allergy*. 2017 Jan;47(1):129-138.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review (CDR). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma. <https://www.cadth.ca/mepolizumab>. Erityisesti CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) final recommendation, June 16, 2016. Mepolizumab (Nucala – GlaxoSmithKline Inc.), Indication: Severe eosinophilic asthma. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0461_complete_Nucala_June-20-16_e.pdf [siteerattu 15.12.2016]. Tekstiviite (CADTH 2016a)
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Common Drug Review (CDR). Mepolizumab for severe eosinophilic asthma. <https://www.cadth.ca/mepolizumab>. Erityisesti Clinical Review Report, November 2016 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0461_Nucala_CL_Report_e.pdf [siteerattu 31.1.2017]. Tekstiviite (CADTH 2016b)
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME ym. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015 May;3(5):355-66.
- Dalal AA, Duh MS, Gozalo L ym. Dose-Response Relationship Between Long-Term Systemic Corticosteroid Use and Related Complications in Patients with Severe Asthma. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016 Jul;22(7):833-47
- Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK ym. Mid-expiratory flow versus FEV₁ measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax* 2006;61:111-114
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation: Mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndrome. EMA/COMP/292/2004 Rev.2, first published 23.9.2009, last updated 5.8.2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006418.pdf [siteerattu 30.12.2016]. Tekstiviite (EMA 2009)
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Public summary of opinion on orphan designation: Mepolizumab for the treatment of Churg-Strauss syndrome. EMA/COMP/95498/2013, first published 5.4.2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2013/04/WC500141553.pdf [siteerattu 30.12.2016]. Tekstiviite (EMA 2013)
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nucala (mepolizumab): EPAR – Public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. First published 3.12.2015, last updated 12.1.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf [siteerattu 29.12.2016]. Tekstiviite (EPAR 2015)
- European Medicines Agency (EMA). EMA/4827/2017, Information Management Division. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. January 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/01/WC500219724.pdf [siteerattu 13.2.2017]. Tekstiviite (EMA 2017)
- European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2015. Guideline. Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version (2015) based on Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons – February 2013. http://www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20%20Direct%20and%20Indirect%20comparisons_Amended%20JA1%20Guideline_Final%20Nov%202015.pdf [siteerattu 13.2.2017]. Tekstiviite (EUnetHTA 2015)
- FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P ym. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141

Gibeon DS, Campbell DA, Menzies-Gow AN. The Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma Why Do It? Clinical Pulmonary Medicine 2010;17(6):255-259

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention – updated 2016. Saatavissa: <http://ginasthma.org/> [siteerattu 2.9.2016]. Tekstiivite (GINA 2016)

Haldar P, Brightling CE, Singapuri A ym. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. J Allergy Clin Immunol. 2014 Mar;133(3):921-3

HUSLAB tutkimusohjekirja <https://huslab.fi/ohjekirja/index.html> (viimeisin automaattinen päivitys 27.1.2017 klo 00:11). Eryteisesti tutkimus 2475 B -PVK + TKD <https://huslab.fi/ohjekirja/2475.html> (päivitetty 10.8.2015) [siteerattu 27.1.2017]. Tekstiivite (HUSLAB 2017)

Härkönen U, Kiviniemi V, Multanen S, ym. Reslitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2016. 35 s. ISBN 978-952-5624-71-7. http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/2016_14_Reslitsumabi+vaikean+eosinofiilisen+astman+hoidossa.pdf/13722b81-b522-4c76-bf0b-8d3a9f8035da [siteerattu 11.1.2017]

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Mepolizumab – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A16-03. Extract of dossier assessment A16-03, 28.4.2016. https://www.iqwig.de/download/A16-03_Mepolizumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf [siteerattu 15.12.2016]. Tekstiivite (IQWiG 2016)

Jantunen J. Allergian ja astman kustannukset Suomessa vuonna 2011. Sosiaali- ja terveysturvan selosteita 85/2014. Kelan tutkimusosasto, Helsinki. Juvenes Print Tampere 2014. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/136086/Selosteita85.pdf?sequence=1> [siteerattu 23.8.2016]

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 3/2014. Juvenes Print – Suomen Yliopistopainao Oy, Tampere 2014. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1 [siteerattu 4.11.2016]

Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH ym. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2015;136(6):1488-1495

Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH ym. Burden of systemic glucocorticoid-related complications in severe asthma. Curr Med Res Opin. 2017 Jan;33(1):57-65

Lugogo N, Domingo C, Chanez P ym. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. Clin Ther 2016 Sep;38(9):2058-2070.e1

Magnan A, Bourdin A, Prazma CM ym. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. Allergy. 2016 Sep;71(9):1335-44

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal determination, mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Issue date: November 2011. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/final-appraisal-determination-document> [siteerattu 15.12.2016]. Tekstiivite (NICE 2016)

NT-rådets yttrande till landstingen gällande Nucala (mepolizumab) vid eosinofil astma. 28.10.2016. [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nucala-\(mepolizumab\)-161028.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Nucala-(mepolizumab)-161028.pdf) [siteerattu 15.12.2016]. Tekstiivite (NT-rådet 2016)

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID ym. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207.

O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma. Immunol Allergy Clin N Am 2016(36) 425–438

Pavord ID, Korn S, Howarth P ym. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):651-9

Powell C, Milan SJ, Dwan K ym. Mepolizumab versus placebo for asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.

Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B ym. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? Eur Respir J 1999;14:23-27

Scottish Medicines Consortium (SMC). Mepolizumab 100mg powder for solution for injection (Nucala®), SMC No. (1149/16), published 6.5.2016. https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_mepolizumab_oesinophilic_asthma_FINAL_May_2016_Amend_ed_08.06.16_10.06.16_for_website.pdf [siteerattu 15.12.2016]. Tekstiivite (SMC 2016)

Sheehan WJ, Phipatanakul W. Difficult to Control Asthma: Epidemiology and its Link with Environmental Factors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2015;15(5):397-401

Suomen Vaskuliittiyhdistys ry: Eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti, EGPA. <http://www.vaskuliittiyhdistys.fi/node/7> [siteerattu 30.12.2016]

Säynäjäkangas O, Keistinen T. Miten astmakuolema voidaan välttää? Suomen Lääkärelehti 2007(62)48:4515-4517

Tilastokeskus: Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannat (2016) <http://www.stat.fi/til/index.html> [siteerattu marraskuussa 2016]

Tuomisto LE, Ilmarinen P, Niemelä O ym. A 12-year prognosis of adult-onset asthma: Seinäjoki Adult Asthma Study. Respiratory Medicine 117 (2016) 223-229

Valmisteyhteenveto, mepolizumabi (Nucala®), 12.12.2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf [siteerattu 29.12.2016].

Valmisteyhteenveto, reslizumabi (Cinqaero®), 2.9.2016.
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf [siteerattu 8.2.2017]

Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA ym. Assessing the value of mepolizumab for severe eosinophilic asthma: a cost-effectiveness analysis. Ann Allergy asthma Immunol 2016 Dec 3. pii: S1081-1206(16)31267-4. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.028. [Epub ahead of print]

Liite 1: Kirjallisuushaku ja meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaun tavoitteena oli

1. tunnistaa ne satunnaistetut kontrolloidut faasin III tutkimukset, joissa mepolitsumabin vaikutuksia on tutkittu eosinofiilisen astman hoidossa. Katsaukseen otettiin mukaan ne tutkimukset,
 - a. joissa mepolitsumabin annostelu on valmisteyhteenvedon mukainen (100 mg ihonalaisena injektiona neljän viikon välein) ja
 - b. joiden tuloksia on jo julkaistu
2. kartoittaa meneillään olevia tutkimuksia, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu, mutta jotka mahdollisesti lähivuosina tuovat merkittävää lisätietoa mepolitsumabi-hoitoon liittyen.

Tutkimukset, joihin Fimean arviointi perustuu

PubMed¹⁴- ja Scopus¹⁵-tietokannoista tunnistettiin kaksi hakukriteerit täyttävää tutkimusta, MENSA ja SIRIUS. Lisäksi Clinical Trials -tietokannasta¹⁶ tunnistettiin COSMOS-tutkimus, joka on faasin IIIb yksihaarainen jatkotutkimus MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksiin osallistuineille potilaille. Näitä tutkimuksia on kuvattu alaluvuissa 3.1.1–3.1.3, ja lisäksi tutkimuspopulaatioiden ominaisuuksia on taulukoitu liitteeseen 2. MENSA-tutkimuksen osalta arviointi perustuu lumeryhmän ja mepolitsumabi (100 mg s.c.) -ryhmän väliseen vertailuun. Tutkimuksen kolmas haara (mepolitsumabi 75 mg i.v.) jätettiin arvioinnin ulkopuolelle, koska se ei vastaa valmisteyhteenvedon mukaista annostelua. COSMOS-tutkimuksen tuloksia hyödynnetään soveltuvin osin lähinnä turvallisuusarvioinnin osalta, koska kyseessä ei ole satunnaistettu kontrolloitu tutkimus.

Mepolitsumabin vaikutuksia lumeeseen verrattuna on käsitelty myös Cochrane-katsauksessa (Powell ym. 2015). Se perustuu 8 tutkimukseen, joista seitsemässä käytetään erilaisia annosversioita laskimonsisäisestä mepolitsumabista ja ainoastaan yhdessä tutkimuksessa (MENSA) mepolitsumabia annostellaan valmisteyhteenvedon ohjeen mukaisesti. Siksi Cochrane-katsausta ei hyödynnetty tässä arvioinnissa. Myös katsauksen tekijät toteavat, ettei luotettavien johtopäätösten tekeminen ole kyseisen aineiston perusteella mahdollista. Lisätietoa tarvitaan erityisesti alaryhmäanalyysistä sen selvittämiseksi, millaiset potilaat voisivat mahdollisesti hyötyä mepolitsumabi-hoidosta.

Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta¹⁶ haettiin meneillään olevia faasin III tai IV interventiotutkimuksia mepolitsumabin vaikutuksista eosinofiilisen astman hoidossa. MENSA-, SIRIUS- ja COSMOS-tutkimusten lisäksi haussa tunnistettiin 14 tutkimusta, joista ei vielä tietyvästi ole vertaisarvioituja julkaisuja. Näistä yksi oli faasin IV tutkimus ja muut faasin III tutkimuksia. Neljä tutkimusta liittyi muiden sairauksien kuin astman hoitoon (keuhkohtaumatauti (ja siihen liittyvä eosinofiilinen bronkiitti) sekä hypereosinofiilinen syndrooma). Yksi meneillään oleva tutkimus (NCT02559791) hylättiin, koska interventiona oli reslitsumabi-hoito aiemman mepolitsumabi-hoidon jälkeen, ja potilasmäärä oli hyvin pieni (n = 15). Lisäksi toinen tutkimus (NCT01520051) hylättiin, koska tutkimuksen tietoja ei ollut päivitetty moneen vuoteen, vaikka aineistonkeruun päättymisajankohdaksi oli ilmoitettu joulukuu 2013.

Jäljelle jäi 7 tutkimusta, jotka on esitetty alla olevassa taulukossa sekä yksi tutkimus, joka ei varsinaisesti ole lääkeinterventiotutkimus (IDEAL, ks. alla). Osa taulukossa kuvatuista tutkimuksista liittyy toisiinsa siten, että ne ovat jatkumoa aiemmille tutkimuksille. Kaikki tutkimukset ovat yksihaaraisia tai vertailuhoitona on ainoastaan lume.

IDEAL-tutkimus (NCT02293265, Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study) on poikkileikkaustutkimus, jossa arvioidaan vakavaa astmaa sairastavien potilaiden soveltuvuutta biologisiin lääkehoitoihin (mepolitsumabi, omalitsumabi,

¹⁴ PubMed-haku 28.12.2016: "(mepolizumab[Title/Abstract] AND asthma[Title/Abstract]) AND Clinical Trial[ptyp]". Hakutullos: 17 viitettä. Kirjallisuushaussa ei huomioitu kongressiesityksiä tai -abstrakteja.

¹⁵ Scopus-haku 29.12.2016 "TITLE-ABS-KEY (mepolizumab AND asthma AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial")) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar"))". Hakutullos: 55 viitettä. Kirjallisuushaussa ei huomioitu kongressiesityksiä tai -abstrakteja.

¹⁶ Clinical Trials -haku 28.12.2016: "mepolizumab AND asthma | Interventional Studies | Phase 3, 4". Hakutullos: 17 tutkimusta.

resliitsumabi). Tutkimuksessa on mukana 767 potilasta (ikä ≥ 12 vuotta). Aineiston keruu on päättynyt toukokuussa 2015, mutta tuloksia ei tietävästi ole vielä julkaistu.

Taulukko. Meneillään olevat faasin III ja IV tutkimukset, jotka käsittelevät mepolitsumabin käyttöä eosinofiilisen astman hoidossa.

Tutkimus	Populaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keruu päättynyt ensisijaisen tulosmuuttujan osalta
NCT02135692 ²	Ne COSMOS-tutkimuksen (NCT01842607) potilaat, joilla henkeä uhkaava tai erittäin vaikea astma. Potilaat ovat hyötynneet mepolitsumabi-hoidosta ja heillä on suuri riski terveydentilan heikkenemiseen, mikäli hoito lopetetaan.	<ul style="list-style-type: none"> Mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein 	375	Pahenemismuutokset, haitat	6/2017
NCT01691859 ²	Faasin II DREAM-tutkimukseen (MEA112997/NCT01000506) osallistuneet potilaat, jotka saivat vähintään 2 annosta tutkimuslääkettä. Mikäli saivat mepolitsumabia, riski-hyötysuhteen tuli olla positiivinen.	<ul style="list-style-type: none"> Mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein 	150	Haittavaikutukset	6/2017
NCT02555371 ¹	Tutkimuksiin NCT02135692 tai NCT01691859 (ks. yllä) osallistuneet potilaat, jotka saivat mepolitsumabia vähintään 6 kk ajan ja joilta oli jäänyt saamatta korkeintaan 2 peräkkäistä mepolitsumabi-annosta. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, tulisiko pitkäaikaista (vähintään 3v.) mepolitsumabihoitoa jatkaa.	<ul style="list-style-type: none"> mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein, koko tutkimuksen ajan (jaksot A-D*) Mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein (jaksot A, B, D*) ja lume (jakso C*) 	300	Aika kliinisesti merkittävään pahenemismuutokseen	11/2018
NCT02281318 ³	Vaikea eosinofiilinen astma	<ul style="list-style-type: none"> Mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein, 24 viikon ajan (6 annosta) Lume 	556	SGRQ-muutos	6/2016
NCT02543112 ²	Vaikeaa astmaa sairastavat potilaat, jotka osallistuivat tutkimuksiin NCT02281318 (faasi III, ks. yllä) tai NCT02377427 (faasi II). Potilaiden ikä ≥6v.	<ul style="list-style-type: none"> Mepolitsumabi 40mg (potilaan paino <40kg) tai 100mg (paino ≥40kg) s.c. 4 viikon välein 	500	Vakavat haittavaikutukset	1/2019
NCT02594332 ² (MEMORY)	Vaikea eosinofiilinen astma. Vereneosinofiilipitoisuus ≥300/μl astmaan liittyen tai ≥150/μl mikäli käytössä OCS-ylläpitohoito	<ul style="list-style-type: none"> Mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein (13 annosta) Lume 	29	Muutokset keuhko-funktio-mittauksissa	8/2017
NCT02654145 ² (faasi IV)	Omalitsumabihoitoa saavat potilaat, joiden eosinofiilinen astma ei ole riittävässä hoitotasapainossa omalitsumabihoitoa aikana. Tutkimuksen tavoitteena on selvittää, voiko omalitsumabin vaihtaa mepolitsumabiin ilman taukoa (wash-out) ja parantaako se astman hallintaa	<ul style="list-style-type: none"> Mepolitsumabi 100mg s.c. 4 viikon välein, 28 viikon ajan Albuteroli / salbutamolii oirelääkkeenä tarpeen mukaan 	120	ACQ-5-muutos	6/2017

¹Tutkimus rekrytoi edelleen potilaita

²Tutkimus meneillään, mutta potilaiden rekrytointi päättynyt

³Tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta päättynyt, mutta tuloksia ei vielä ole julkaistu

* Jakso A: 0–132 viikkoa (siten että mepolitsumabi-hoidon kesto 3 vuotta), B: 4–8 viikkoa. Jakson C alussa satunnaisesti mepolitsumabi- ja lumeryhmiin. Jos hoito keskeytyy astman pahenemisen vuoksi, voidaan edetä jaksoon D (jaksot C+D yhteensä 52 viikkoa).

s.c.: annostelu ihonalaisena injektiona; OCS: oraalinen (suun kautta annosteltava) kortikosteroidi; SGRQ-muutos: St. George's Respiratory Questionnaire -elämänlaatumittauksen pisteiden muutos alkutilanteen ja viikon 24 välillä; ACQ-5-muutos: pisteiden muutos astman hallintaa mittaavassa kyselyssä (Asthma Control Questionnaire)

Liite 2: Tutkimuspopulaatioiden ominaisuudet

Taulukko. MENZA-, SIRIUS- ja COSMOS-tutkimusten potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa (Bel. ym. 2014, Lugogo ym. 2016, Ortega ym. 2014)

	MENSA		SIRIUS		COSMOS	
	Lume (n=191)	Mepolit- sumabi 100mg s.c. (n=194)	Lume (n=66)	Mepolit- sumabi 100mg s.c. (n=69)	Aiempi lume- ryhmä (n=237 ¹)	Aiempi mepolit- sumabi- ryhmä (n=414 ²)
Ikä, keskiarvo (vuotta)	49	51	50	50	50	52
Miehiä (%)	44	40	55	36	47	43
Painoindeksi, keskiarvo (kg/m ²)	28,0	27,6	29,5	27,8	28,2	27,9
Tupakointi aiemmin ³ (%)	30	26	38	41	-	-
Aika astmadiagnoosista, keskiarvo (vuotta)	19,5	20,5	20,1	17,4	20,1	20,3
OCS-ylläpitohoito (%)	23	27	100	100	-	-
Päivittäinen OCS-annos (mg ⁴) Tutkimuksen alussa Optimointivaiheessa	15,1 -	12,6 -	15,0 12,5	12,5 10,0	-	-
Aiempi omalitsumabihoito (%)	11	13	33	33	-	-
FEV ₁ -keskiarvo (litraa), ennen bronkodilataatiota	1,86	1,73	2,00	1,90	1,96	2,01
FEV ₁ /FVC-suhde, keskiarvo (%)	64	63	61	63	64	66
FEV ₁ -palautuvuus (reversibility), keskiarvo (%)	27,4	27,9	24,8	27,3	17,2	15,9
ACQ-5-pisteiden keskiarvo (asteikolla 0–6)	2,28	2,26	2,0	2,2	1,76	1,25
SGRQ-pisteiden keskiarvo (asteikolla 0–100)	46,9	47,9	45	50	-	-
Veren eosinofiilipitoisuus, geometrinen keskiarvo (solua/µl)	320 ⁵	290 ⁵	230 ⁵	250 ⁵	280	50
Vakavat pahenemisvaiheet / potilas (keskiarvo edeltävän 12 kk:n ajalta)	3,6	3,8	2,9	3,3	-	-
Potilaat, joilla sairaalahoitoa vaativa pahenemisvaihe edeltävän 12 kk:n aikana (%)	18	17	14	20	-	-

OCS: systeeminen kortikosteroidi (oral corticosteroid); FEV₁: uloshengityksen sekuntikapasiteetti; FVC: nopea vaitaalikapasiteetti; ACQ-5: astman hallinta -mittari; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire -elämänlaatukysely; -: tieto puuttuu

¹Kaikkien muuttujien tietoja ei ole saatavilla kaikista potilaista. Potilasmäärä eri muuttujissa vaihtelee välillä 220–237.

²Kaikkien muuttujien tietoja ei ole saatavilla kaikista potilaista. Potilasmäärä eri muuttujissa vaihtelee välillä 390–414.

³MENZA- ja SIRIUS-tutkimuksissa poissulkukriteerinä oli potilaan nykyinen tupakointi tai aiempi tupakointi, jonka kesto oli vähintään 10 askivuotta.

⁴mg-määrä, joka vastaa predinonia. Huom. MENZA-tutkimuksen osalta tässä esitetään keskiarvo, SIRIUS-tutkimuksen osalta mediaani.

⁵Mittausrajan (lower limit of quantification, LLQ) alapuolelle jääneet arvot on korvattu arvolla, joka oli 50 % LLQ:sta.

Liite 3: Kooste ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamista raporteista ja kannanotoista

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja/tai taloudellisen arvon arviointeja haettiin Englannin ja Walesin (NICE), Kanadan (CADTH), Norjan (NoMA), Ruotsin (TLV/NT-rådet), Saksan (IGWiG) ja Skotlannin (SMC) arviointiyksiköiden julkaisuista. Norjaa lukuun ottamatta kaikkien muiden maiden yksiköt ovat joulukuuhun 2016 mennessä julkaisseet arviointiraportin mepolitsumabista eosinofiilisen astman hoidossa. Saksalaisessa arvioinnissa huomioitiin hoidolliset vaikutukset ja muissa maissa myös hoidon kustannukset. Alla on kuvattu lyhyesti arviointien tuloksia ja mepolitsumabin käyttöön liittyviä linjauksia.

Kanada

Kanadassa (CADTH 2016a) suositellaan mepolitsumabia lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastaville potilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja yhden tai useamman muun ylläpitohoitoon tarkoitettun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta. Veren eosinofiilipitoisuuden tulee olla vähintään 150 solua/ μ l hoitoa aloitettaessa tai vähintään 300 solua/ μ l mitattuna edeltävän 12 kuukauden ajalta. Hoidon toteutus ja seuranta tulee keskittää lääkäreille, jotka ovat erikoistuneet astman hoitoon. Lisäksi edellytetään huomattavaa mepolitsumabin hinnanalennusta sekä vähintään yhtä kriteeriä alla olevista:

- potilaalla on ollut vähintään kaksi kliinisesti merkittävää astman pahenemisvaihetta hoitoa edeltävän 12 kuukauden aikana, ja keuhkofunktioarvot (esim. spirometria) on todettu vähintään 12 %:n ja 200 ml:n palautuvuus (reversibility)
- potilas käyttää päivittäin systeemistä kortikosteroidihoitoa

Arvioinnissa käytetyllä luottamuksellisella hinnalla mepolitsumabin¹⁷ inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) eli hoidolla saavutetun laatuviikön lisäelinvuoden (QALY) hinta standardihoitoon verrattuna oli 521 000 CAD/QALY (noin 390 000 €). Näin ollen mepolitsumabia ei voitu kyseisellä hinnalla pitää kustannus-vaikuttavana standardihoitoon verrattuna. Kanadalaisten laskelmien mukaan ICER-arvo 100 000 CAD/QALY saavutettaisiin 80 %:n hinnanalennuksella ja ICER 50 000 CAD/QALY 89 %:n alennuksella.

Englanti ja Wales

Englannin ja Walesin alueella (NICE 2016) suositellaan mepolitsumabia lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastaville aikuisille seuraavin kriteerein:

- veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 300 solua/ μ l hoitoa edeltävän 12 kuukauden aikana
- optimaalisesta standardihoidosta huolimatta potilaalla on ollut edeltävän 12 kuukauden aikana vähintään neljä astman pahenemisvaihetta, jotka vaativat systeemisen kortikosteroidihoitoa; tai potilaalla on ollut vähintään kuuden kuukauden ajan säännöllisessä käytössä systeeminen kortikosteroidi (prednisoloni 5 mg/vrk tai vastaava)
- myyntiluvan haltija myöntää mepolitsumabin hinnasta sovitun alennuksen (patient access scheme)

Lisäksi edellytetään hoitovasteen arviointia 12 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta sekä tämän jälkeen vuosittain, mikäli hoitoa on päätetty edelleen jatkaa. Hoito tulee keskeyttää, mikäli riittävää hoitovastetta ei ole saavutettu. Riittävällä hoitovasteella tarkoitetaan, että systeemistä kortikosteroidia vaativien pahenemisvaiheiden määrä vähenee ainakin 50 %, mikäli potilaalla on ollut hoitoa edeltävän vuoden aikana neljä tai useampia pahenemisvaiheita. Vaihtoehtoisesti, mikäli potilaalla on ollut säännöllisessä käytössä systeeminen kortikosteroidi, sen annosta tulisi pystyä merkittävästi vähentämään ilman että astman hallinta huononee.

Mepolitsumabin¹⁷ inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde standardihoitoon verrattuna oli 29 163 £/QALY (noin 36 000 €), kun hoidon jatkamisen kriteerinä pidettiin vähintään 50 %:n alenemaa astman pahenemisvaiheiden lukumäärässä ensimmäisen hoitovuoden ai-

¹⁷ tällä tarkoitetaan mepolitsumabin ja standardihoidon yhdistelmää

kana. NICE:n antama suositus tullaan mahdollisesti päivittämään kolmen vuoden kuluttua sen julkaisusta.

Ruotsi

Ruotsissa (NT-rådet 2016) mepolitsumabi-hoitoa suositellaan ensisijaisesti vain erittäin vaikeaa astmaa sairastaville potilaille (hoitoporras 5, ks. *taulukko 2* alaluvussa 2.2). Mepolitsumabia voidaan harkinnan mukaan käyttää myös hoitoportaan 4 potilaille, mikäli seuraavat kriteerit toteutuvat:

- potilaalla on ollut vähintään neljä astman pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana
- veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 300 solua/ μ l
- potilas käyttää systeemistä kortikosteroidia tai systeeminen kortikosteroidi ei sovelu hänelle käytettäväksi

Lisäksi edellytetään mepolitsumabin hinnanalennusta, josta on neuvoteltu myyntiluvan haltijan kanssa. Suosituksessa todetaan myös, että hoito tulisi aloittaa keuhkosairauksiin tai allergologiaan erikoistuneen lääkärin valvonnassa, ja että maakäräjien tulisi seurata niitä potilaita, jotka ovat saaneet mepolitsumabi-hoitoa. Päätöksessä todetaan, että mepolitsumabihoitoa voidaan pitää kustannus-vaikuttavana ainoastaan yllä määritellyn potilasjoukon hoidossa ja vain neuvotellulla hinnalla (joka on luottamuksellinen). Ruotsin suositusta tullaan mahdollisesti päivittämään, mikäli muita samankaltaisia lääkevalmisteita tulee markkinoille.

Skotlanti

Skotlannissa (SMC 2016) suositellaan mepolitsumabia lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuisille potilaille seuraavin rajoituksin:

- veren eosinofiilipitoisuus vähintään 150 solua/ μ l hoidon aloituksen yhteydessä ja
- potilaalla on ollut vähintään neljä astman pahenemisvaihetta edeltävän vuoden aikana tai hän käyttää säännöllisesti ylläpitohoitona systeemistä kortikosteroidia.
- Lisäksi edellytetään mepolitsumabin hinnan alennusta (patient access scheme).

Arvio perustui DREAM-, MENSA- ja SIRIUS-tutkimusten alaryhmäanalyysiin kyseisen potilasjoukon osalta (eosinofiilipitoisuus vähintään 150 solua/ μ l ja vähintään neljä edeltävää pahenemisvaihetta tai systeeminen kortikosteroidi ylläpitohoitona). Alennetulla hinnalla mepolitsumabin¹⁷ inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) standardihoitoon verrattuna oli 19 526 £/QALY (noin 24 000 €).

Saksa

Saksalaisessa arvioinnissa (IQWiG 2016) ei voitu osoittaa mepolitsumabin tuovan lisähyötyä tarkoituksenmukaiseen vertailuhoitoon (appropriate comparaton therapy, ACT) verrattuna. Tarkoituksenmukaisen vertailuhoidon määritelmänä käytettiin yksilöllisesti optimoitua lisähoitoa (treatment escalation), kuten

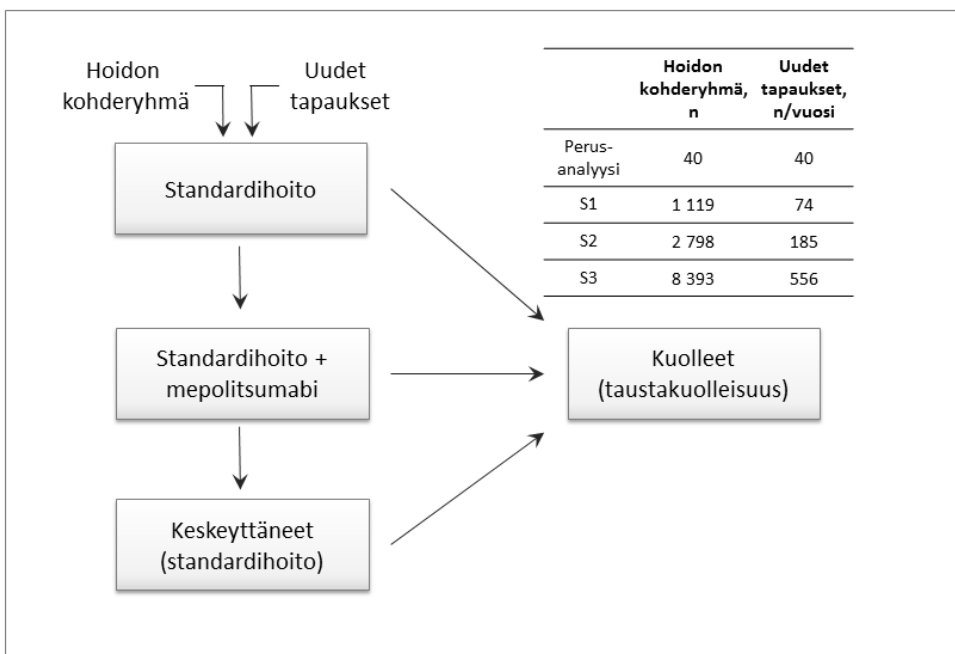
- inhaloitava kortikosteroidi kohtalaisella tai suurella annoksella yhdistettynä pitkävaikutteiseen bronkodilataattoriin sekä mahdollisesti systeemiseen kortikosteroidiin (lyhytaikaisesti käytettynä),
- tiotropium tai
- omalitsumabi yhdistettynä suuriannoksiseen inhaloitavaan kortikosteroidiin ja pitkävaikutteiseen bronkodilataattoriin sekä mahdollisesti systeemiseen kortikosteroidihoitoon.

Saksan arviointiryhmä totesi, etteivät tarkoituksenmukaisen vertailuhoidon kriteerit täytyneet MENSA- ja SIRIUS-tutkimuksissa. Lumeryhmien potilaat eivät saaneet tutkimuksen alussa muuta lisähoitoa kuin lumetta. Tarvittavan avaavan lääkkeen käyttö sallittiin sekä mepolitsumabi- että lumeryhmien potilaille tutkimuksen aikana, mutta muutoksia ylläpitohoitoon ei sallittu, vaikka hoitovaihtoehtoja olisi ollut tarjolla. Yksilöllisesti optimoidun lisähoidon käsitteen ei katsottu täytyvän, eikä mepolitsumabin lisähyötyä tästä syystä arvioitu. Myöskään epäsuoraa vertailua omalitsumabiin ei pidetty tarkoituksenmukaisena.

Liite 4: Budjettivaikutuksen skenaarioanalyysit

Veren eosinofiilipitoisuuden perusteella tehtyjen kohdennusten vaikutuksia hoidettavien potilaiden määrään ja kokonaiskustannuksiin tarkasteltiin kolmen eri skenaarion avulla (skenaariot 1–3). Skenaarioissa 1–3 käytetyt alkutilanteen potilasmäärän arviot perustuvat niiden 18 vuotta täyttäneiden henkilöiden lukumäärään, joilla oli voimassa oleva Kelan erityiskorvausoikeus (203) astmadiagnoosilla (J45-alkuinen koodi) vuoden 2015 lopussa (n = 149 201). Tästä joukosta vaikeaa astmaa sairastavien osuudeksi arvioitiin 7,5 % (esim. Gibeon ym. 2010, O'Toole ym. 2016, Sheehan ym. 2015) eli 11 190 potilasta. Astmadiagnoosin (J45) perusteella uuden korvausoikeuden (203) sai 9 886 aikuista vuonna 2015 (tiedonanto, Kela), joten vaikeaa astmaa sairastavien määrän arvioitiin lisääntyvän 740 potilaalla vuosittain (7,5 % uusien tapausten määrästä). Uusien potilaiden keski-ikäsi arvioitiin 44 vuotta (vrt. Härkönen ym. 2016).

Edellä esitetyistä potilasmääristä johdettiin kolme eri skenaariota rajaamalla potilasjoukkoa veren eosinofiilipitoisuuden perusteella (skenaariot 1–3). Suomalaisen tutkimuksen mukaan 75 %:lla potilaista, joiden astma on huonossa hoitotasapainossa, veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 160 solua/ μ l ja 25 %:lla yli 320 solua/ μ l (Tuomisto ym. 2016). Tämän perusteella arvioitiin, että eosinofiilipitoisuus on yli 400 solua/ μ l 10 %:lla vaikeaa astmaa sairastavista potilaista. Skenaarioita ja mallia on havainnollistettu alla olevassa kuviossa.



Kuvio. Simulaatiomallin rakenne ja potilasmäärät perusanalyysissa sekä skenaarioissa (S1–S3). Mallin avulla ennustettiin mepolitsumabi-hoidossa olevien potilaiden lukumäärää ja hoidon kustannuksia lääkkeen kauppantuloa seuraavan viiden vuoden aikana.

Skenaariossa 1 hoidon kohdejoukko muodostui niistä vaikeaa astmaa sairastavista potilasta, jotka eivät vielä ole saaneet mepolitsumabi-hoitoa, ja joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 400 solua/ μ l. Näitä potilaita arvioitiin olevan 1 119 ja uusia potilaita tulevan vuosittain 74. Näistä potilaista 10 % arvioitiin saavan mepolitsumabia.

Skenaariossa 2 hoidon kohdejoukko muodostui niistä vaikeaa astmaa sairastavista potilasta, jotka eivät vielä ole saaneet mepolitsumabi-hoitoa, ja joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 300 solua/ μ l. Näitä potilaita arvioitiin olevan 2 798 ja uusia potilaita tulevan vuosittain 185. Näistä potilaista 10 % arvioitiin saavan mepolitsumabia.

Skenaariossa 3 hoidon kohdejoukko muodostui niistä vaikeaa astmaa sairastavista potilasta, jotka eivät vielä ole saaneet mepolitsumabi-hoitoa, ja joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 150 solua/ μ l. Näitä potilaita arvioitiin olevan 8 393 ja uusia potilaita tulevan vuosittain 556. Näistä potilaista 10 % arvioitiin saavan mepolitsumabia.

Skenaarioiden tulokset on esitetty alla.

Skenaario 1: Uusia hoidettavia potilaita on 10 % niistä potilaista, joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 400 solua/ μ l

Skenaariossa 1 joka vuosi mepolitsumabi-hoidon aloittaa noin 100 uutta potilasta. Vuosina 1–5 hoitovuosia mepolitsumabilla kertyy mallinnuksessa noin 50–300.

Vuosina 1–5 tälle potilasjoukolla kertyy vuosittain mallinnuksessa noin 20–120 sairaalapäivää vähemmän verrattuna tilanteeseen, jossa mepolitsumabi-hoitoa ei käytettäisi. Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 450–2640 vuosittain. Näistä syntyy noin 50 000–270 000 euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa vuosina 1–5.

Mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat vuotuiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tällä ajanjaksolla 1,0–5,6 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaa sitä, että mikäli hoidon aloittaa noin 100 uutta potilasta vuosittain, vuosittainen kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna on 0,9–5,3 miljoonaa euroa vuosina 1–5. Kustannusten nousu johtuu siitä, että hoidossa olevien potilaiden määrä kasvaa.

Taulukko. Skenaarion 1 tulokset.

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet vuosina 1–5					
Uusia mepolitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	112	108	104	101	98
Potilasvuodet yhteensä mepolitsumabi-hoidossa, vuotta	51	136	203	257	300
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot vuosina 1–5					
Vältetyt sairaalapäivät	-22	-57	-85	-108	-126
Vältetyt sairauslomapäivät	-453	-1 198	-1 794	-2 268	-2 643
Kustannukset vuosina 1–5					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-46 815	-123 709	-185 258	-234 258	-272 950
Mepolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	964 125	2 547 728	3 815 296	4 824 417	5 621 255
Mepolitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	917 310	2 424 019	3 630 037	4 590 159	5 348 305

Skenaario 2: Uusia hoidettavia potilaita on 10 % niistä potilaista, joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 300 solua/ μ l

Skenaariossa 2 joka vuosi mepolitsumabi-hoidon aloittaa noin 250 uutta potilasta. Vuosina 1–5 hoitovuosia mepolitsumabilla kertyy mallinnuksessa noin 130–750.

Vuosina 1–5 tälle potilasjoukolla kertyy vuosittain mallinnuksessa noin 50–320 sairaalapäivää vähemmän verrattuna tilanteeseen, jossa mepolitsumabi-hoitoa ei käytettäisi. Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 1 100–6 600 vuosittain. Näistä syntyy noin 120 000–680 000 euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa vuosina 1–5.

Mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat vuotuiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tällä ajanjaksolla 2,4–14,1 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaa sitä, että mikäli hoidon aloittaa noin 250 uutta potilasta vuosittain, vuosittainen kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna on 2,3–13,4 miljoonaa euroa vuosina 1–5. Kustannusten nousu johtuu siitä, että hoidossa olevien potilaiden määrä kasvaa.

Taulukko. Skenaarion 2 tulokset.

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet					
Uusia mepolitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	279	269	260	252	245
Potilasvuodet yhteensä mepolitsumabi-hoidossa, vuotta	128	340	508	643	749
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot					
Vältetyt sairaalapäivät	-54	-143	-214	-270	-315
Vältetyt sairauslomapäivät	-1 133	-2 995	-4 484	-5 671	-6 607
Kustannukset					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-117 037	-309 273	-463 146	-585 645	-682 374
Mepolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	2 410 312	6 369 320	9 538 239	12 061 042	14 053 138
Mepolitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	2 293 275	6 060 047	9 075 094	11 475 397	13 370 764

Skenario 3: Uusia hoidettavia potilaita on 10 % niistä potilaista, joilla veren eosinofiilipitoisuus on yli 150 solua/ μ l

Skenaariossa 3 joka vuosi mepolitsumabi-hoidon aloittaa noin 700–800 uutta potilasta. Vuosina 1–5 hoitovuosia mepolitsumabilla kertyy mallinnuksessa noin 380–2 250.

Vuosina 1–5 tälle potilasjoukolla kertyy vuosittain mallinnuksessa noin 160–940 sairaalapäivää vähemmän verrattuna tilanteeseen, jossa mepolitsumabi-hoitoa ei käytettäisi. Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 3 400–19 800 vuosittain. Näistä syntyy noin 0,4–2,0 miljoonan euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa vuosina 1–5.

Mepolitsumabi-hoidon aiheuttamat vuotuiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tällä ajanjaksolla 7,2–42,2 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaa sitä, että mikäli hoidon aloittaa noin 250 uutta potilasta vuosittain, vuosittainen kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna on 6,9–40,1 miljoonaa euroa vuosina 1–5. Kustannusten nousu johtuu siitä, että hoidossa olevien potilaiden määrä kasvaa.

Taulukko. Skenaarion 3 tulokset.

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet					
Uusia mepolitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	838	808	781	757	736
Potilasvuodet yhteensä mepolitsumabi-hoidossa, vuotta	385	1 019	1 525	1 929	2 247
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot					
Vältetyt sairaalapäivät	-162	-428	-641	-810	-944
Vältetyt sairauslomapäivät	-3 400	-8 984	-13 453	-17 012	-19 822
Kustannukset					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-351 110	-927 820	-1 389 437	-1 756 934	-2 047 123
Mepolitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	7 230 935	19 107 961	28 614 718	36 183 125	42 159 413
Mepolitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	6 879 824	18 180 141	27 225 281	34 426 191	40 112 291



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