

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 14/2016

RESLITSUMABI VAIKEAN
EOSINOFIILISEN ASTMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

RESLITSUMABI VAIKEAN EOSINOFIILISEN ASTMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2016

Julkaisuajankohta joulukuu 2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2016

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 978-952-5624-71-7

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkopainettu)

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.

Satu Multanen

TtK, korkeakouluharjoittelija (ma.)
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 ASiantuntija

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 kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	5	3.3	Reslitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	15
RESUMÉ.....	6	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	20
ABSTRACT.....	7	3.5	Epäsuora vertailu mepolitsumabiin.....	20
LYHENTEET.....	8	3.6	Reslitsumabi-hoidon turvallisuus.....	21
1 JOHDANTO.....	9	3.7	Epävarmuustekijät.....	22
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT.....	10	3.8	Pohdinta.....	24
2.1 Reslitsumabi ja sen käyttöaihe.....	10	4	KUSTANNUKSET.....	26
2.2 Vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdot.....	10	4.1	Reslitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset.....	26
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS.....	12	4.2	Reslitsumabi-hoidon budjettivaikutus.....	27
3.1 Reslitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	12	4.3	Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät.....	31
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	14	4.4	Pohdinta.....	31
			LÄHTEET.....	33

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Kiviniemi V, Multanen S, Oravilahti T, Rannanheimo P. Reslitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2016. 35 s. ISBN 978-952-5624-71-7.

Reslitsumabi on IL-5-vasta-aineiden ryhmään kuuluva uusi astmalääke. Se on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilista astmaa (veren eosinofiilipitoisuus vähintään 400 solua/ μ l) sairastaville aikuispotilaille. Hoidon edellytyksenä on, ettei astmaa saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitettua lääkevalmisteen antamisesta huolimatta. Näyttö reslitsumabin hoidollisista vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu kolmeen faasin III tutkimukseen, joissa vertailuhoitona on lume. Reslitsumabia ei ole verrattu faasin III tutkimuksissa muihin lääkehoitoihin, ja veren eosinofiilipitoisuuden erot tutkimuspopulaatioiden välillä estävät validin epäsuoran vertailun toiseen IL-5-vasta-aineeseen, mepolitsumabiin.

Reslitsumabin vaikutus lopputulosmuuttujiin on kaikissa kolmessa tutkimuksessa johdonmukainen ja suotuisa lumeeseen verrattuna. Vaikutukset ovat kuitenkin pieniä, ja esimerkiksi vaikutuksia elämänlaatuun (AQLQ), astmaoireisiin (ASUI), astman hallintaan (ACQ-7) ja uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV_1) ei voida pitää kliinisesti merkittävinä. Reslitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla astman pahenemisvaiheita, jotka vaativat vähintään 3 päivää kestävästä systeemisenä kortikosteroidihoitoa, oli potilasvuotta kohti noin yksi vähemmän kuin lumeryhmässä. Sairaala- tai tehohoitoa vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudessa ei ole osoitettu eroa reslitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Sairaalajaksojen ilmaantuvuus reslitsumabi-ryhmässä oli kuitenkin hieman pienempi kuin lumeryhmässä.

Reslitsumabi-hoidon haittavaikutuksina on raportoitu paljon tavanomaisia astmaan liittyviä oireita (esim. astman pahenemisvaiheet), jotka ovat todellisuudessa hoidon vaikuttavuuden mittareita. Haittavaikutusten tulkinnassa on syytä erottaa toisistaan varsinaiset hoitoon liittyvät haitat ja toisaalta sellaiset oireet, joiden syntymistä lääkehoidolla voidaan ehkäistä. Tämänhetkiset tulokset viittaavat siihen, että yleisimpien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pääsääntöisesti samaa suuruusluokkaa reslitsumabi- ja lumeryhmässä.

Tällä hetkellä ei tiedetä, auttaako reslitsumabi-hoito vähentämään pitkäaikaiseen systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Reslitsumabin kliiniseen käyttöön ja hoidollisiin vaikutuksiin liittyy myös muita epävarmuustekijöitä. Siksi olisi tärkeää kerätä lisätietoa reslitsumabi-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sen mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä.

Reslitsumabi-hoidossa yhden vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 20 100 euroa, ja hoidolla saavutetut säästöt muissa terveydenhuollon kustannuksissa sekä sairauspoissaoloihin liittyvissä tuottavuuskustannuksissa standardihoitoon verrattuna noin 800–900 €/hoitovuosi. Mikäli reslitsumabi-hoito otetaan Suomessa käyttöön 10–30 %:lle vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista vuosittain, arvioitu budjetti-vaikutus (kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna) on ensimmäisenä vuonna 1–3 miljoonaa euroa ja nousee viidentenä vuotena 5–10 miljoonaan euroon vuositasolla. Reslitsumabin käyttöönotto tulee kasvattamaan terveydenhuollon kokonaismenoja, eli hoidolla saavutetut säästöt ovat oleellisesti pienemmät kuin hoidon lääkekustannukset.

Arvioinnin perusteella reslitsumabi-hoidon korkeat kustannukset eivät ole perusteltavissa säästöillä muissa terveydenhuollon kustannuksissa tai tuottavuuskustannuksissa. Pohdittavaksi jää, ovatko kustannukset kohtuulliset suhteessa melko vähäisiin elämänlaatuun ja oireiden lievittymiseen liittyviin vaikutuksiin.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin 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, Multanen S, Oravilahti T, Rannanheimo P. Reslizumab i behandlingen av svår eosinofil astma. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 14/2016. 35 s. ISBN 978-952-5624-71-7.

Reslizumab, en IL-5-antikropp, är ett nytt astmaläkemedel. Den är indicerad som tilläggsterapi till vuxna patienter med svår eosinofil astma (eosinofilantalet i blodet minst 400 celler/ μ l). En förutsättning för behandlingen är att det inte är möjligt att i tillräcklig grad kontrollera astman trots behandling med höga doser av inhalerade kortikosteroider i kombination med ett annat läkemedel för underhållsbehandling. Bevisen på reslizumabs behandlingsmässiga effekter för denna indikation baserar sig på tre fas III studier i vilka placebo använts som referensbehandling. Reslizumab har inte jämförts med andra läkemedelsbehandlingar i fas III studier och skillnaderna i eosinofilantalet i blodet mellan studiepopulationerna förhindrar valid indirekt jämförelse med en annan IL-5-antikropp, mepolizumab.

Reslizumabs effekt på resultatvariablerna är konsekvent i alla tre studier och positiv jämfört med placebon. Effekterna är dock små och effekterna till exempel på livskvaliteten (AQLQ), astmasymtomen (ASUI), kontrollen av astma (ACQ-7) och forcerad expiratorisk volymen (FEV₁) kan inte anses vara kliniskt signifikanta. Patienter som behandlats med reslizumab uppvisade cirka en exacerbation av astman, som kräver systemisk kortikosteroidbehandling i minst 3 dagar, mindre per patientår än patienterna i placebogruppen. Inga skillnader i förekomsten av exacerbationer som kräver sjukhus- eller intensivvård har påvisats mellan reslizumab- och placebogruppen. Förekomsten av perioder på sjukhus var dock lite mindre i reslizumabgruppen än i placebogruppen.

Många sedvanliga symtom i samband med astma (t.ex. exacerbationer av astma), som i verkligheten är mätare av behandlingens effekt, har rapporterats som biverkningar av reslizumabbehandling. I tolkningen av biverkningarna är det viktigt att skilja från varandra egentliga biverkningar som hänför sig till behandlingen och symtom vars uppkomst det är möjligt att förebygga genom läkemedelsbehandling. För närvarande tyder resultaten på att förekomsten av de vanligaste biverkningarna är i regel i samma storleksklass i reslizumab- och placebogruppena.

För närvarande är det inte känt om reslizumabbehandling bidrar till att minska biverkningar i samband med långvarig systemisk kortikosteroidbehandling. Även andra osäkerhetsfaktorer hänför sig till klinisk användning av reslizumab och dess terapeutiska effekter. Av den orsaken är det viktigt att samla ytterligare information om användning, kostnader, behandlingsresultat och säkerhet av reslizumab i samband med eventuell klinisk användning.

Vid Reslizumabbehandling uppgår de patientspecifika läkemedels- och doseringskostnaderna till cirka 20 100 euro för ett år och inbesparingarna som behandlingen ger i de övriga hälso- och sjukvårdskostnaderna och samhällskostnaderna är ungefär 800–900 €/behandlingsår jämfört med standardbehandling. Om reslizumabbehandling tas i bruk i Finland för 10–30 % av patienterna med svår eosinofil astma årligen är den uppskattade budgeteffekten under det första året 1–3 miljoner euro och den ökar det femte året till 5–10 miljoner på årsnivå. I bruktagning av reslizumab kommer att öka hälso- och sjukvårdens totala utgifter, det vill säga att de inbesparingar som uppnås genom behandlingen är väsentligt mindre än läkemedelskostnaderna för behandlingen.

På basis av utvärderingen kan de höga kostnaderna för reslizumabbehandling inte motiveras med inbesparingar i de övriga hälso- och sjukvårdskostnaderna och samhällskostnaderna. Nu gäller det att överväga om kostnaderna är skäliga i förhållande till de relativt små effekterna på livskvaliteten och lindring av symtomen.

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 läkemedlets 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, Multanen S, Oravilahti T, Rannanheimo P. Reslizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 14/2016. 35 p. ISBN 978-952-5624-71-7.

Reslizumab, an IL-5 antibody, is a new asthma medicine. It is indicated for the add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma (blood eosinophil count at least 400 cells per μl), whose asthma is inadequately controlled with high-dose inhaled corticosteroids and another medicinal product indicated for maintenance treatment. Evidence of the therapeutic value of reslizumab for this indication is based on three phase III trials, in which placebo was used as the comparator. In clinical trials, reslizumab has not been compared with other pharmacotherapies, and differences in the blood eosinophil counts between study populations prevent valid indirect comparison with another IL-5 antibody, mepolizumab.

The effect of reslizumab on the outcome variables is consistent in all three trials, and beneficial compared to placebo. However, the effects are minor, and the effects on quality of life (AQLQ), asthma symptoms (ASUI), asthma control (ACQ-7) and forced expiratory volume (FEV_1) cannot be deemed clinically significant. In patients receiving reslizumab, the incidence of asthma exacerbations requiring systemic corticosteroids for at least 3 days was one episode per patient year lower than in the placebo group. No differences were found in the incidence of exacerbations requiring hospital or intensive care between the reslizumab and placebo groups. However, the incidence of hospital episodes was slightly lower in the reslizumab group than in the placebo group.

The reported adverse events to reslizumab largely include general asthma symptoms (such as exacerbations), which are in fact indicators of treatment effects. When interpreting adverse events, a distinction should be made between the harmful effects associated with the treatment and symptoms that could be prevented with pharmacotherapy. The current results suggest that the incidence of adverse events is, as a rule, largely the same in the reslizumab and placebo groups.

At the moment, there is no conclusive evidence to determine whether reslizumab helps to reduce the adverse events associated with long-term use of systemic corticosteroids. There are also a number of other types of uncertainties associated with the clinical use and therapeutic effects of reslizumab. It would therefore be important to gather real world evidence on the utilisation, costs and outcomes of reslizumab treatment.

In reslizumab treatment, the annual cost of the medicine and administration per patient amount to approximately EUR 20,100, while the savings generated in other health care and social costs compared to standard treatment total EUR 800–900 per year. If reslizumab is adopted as a treatment for 10–30% of Finnish patients with severe eosinophilic asthma per year, the estimated annual budget impact (cost increase compared to standard care) in the first year will be EUR 1–3 million, and in the fifth year EUR 5–10 million. The adoption of reslizumab would increase total health care costs, which would make the savings generated by the treatment materially smaller than its pharmaceutical costs.

Based on the assessment, savings in other health care and social costs do not justify the high costs of the reslizumab treatment. It remains to be discussed whether the costs are reasonable in relation to the fairly minor effects on the quality of life and alleviation of symptoms.

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)
AQLQ	Astmaspesifinen elämänlaatumittari (Asthma Quality of Life Questionnaire)
ASUI	Astmaoireiden hyötyindeksi (Asthma Symptom Utility Index)
CAE	Kliininen astman pahenemisvaihe (clinical asthma exacerbation)
FEV ₁	Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Nopea vitalikapasiteetti eli voimakkaassa uloshengityksessä kokonaan ulospuhallettu ilmamäärä (forced vital capacity)
GINA	Kansainvälinen astmajärjestö (Global Initiative for Asthma), joka laatii esimerkiksi astman hoitosuosituksia
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)
SABA	Lyhytvaikutteinen beeta-agonisti (short-acting beta-agonist) eli ns. lyhytvaikutteinen avaava astmalääke

1 JOHDANTO

Astma on pitkäaikainen keuhkosairaus, jota sairastaa Suomessa arviolta 8–10 % aikuisista ja 7–9 % lapsista (Jantunen 2014). Yhdessä muiden kroonisten ahtauttavien keuhkosairauksien kanssa¹ se on kolmanneksi yleisin erityiskorvauksen piirissä oleva sairaus verenpainetaudin ja diabeteksen jälkeen (Kelasto-raportit 2016). Vuoden 2015 lopussa erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin² oikeutettuja aikuisia oli Suomessa 149 291 (tiedonanto, Kela). Vaikka astman hoito kehittyy jatkuvasti, vuosina 2000–2009 Suomessa raportoitiin vuosittain keskimäärin 83 astmakuolemaa (Käypä hoito 2012). Kuolleista valtaosa oli yli 65-vuotiaita (Käypä hoito 2012).

Astman hoidossa tavoitteina ovat oireettomuus, keuhkojen normaali toiminta ja pahenemisvaiheiden estäminen. Mikäli hyvää hoitotasapainoa ei ole mahdollista saavuttaa, on tyydyttävä siihen, että potilas selviytyy arkielämästään. (Käypä hoito 2012)

Astman hoito aiheuttaa yhteiskunnalle merkittäviä kustannuksia. Vuonna 2011 astman tai astmaepäilyn³ suorat kustannukset olivat Suomessa 206 miljoonaa euroa. Näistä kustannuksista lääkkeiden osuus (vähittäismyynthintoina) oli 60 % eli 124 miljoonaa euroa. Lisäksi astman epäsuorien kustannusten on arvioitu olevan jopa suuremmat kuin sen hoidon suorien kustannusten. Epäsuorilla kustannuksilla tarkoitetaan esimerkiksi astmasta johtuvaa työtehon heikkenemistä, sairauspoissaoloja ja työkyvyttömyyseläkkeitä. (Jantunen 2014)

Resliitsumabi on uusi astmalääke, joka on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastaville aikuispotilaille. Hoidon edellytyksenä on, ettei astmaa saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitettua lääkevalmisteen antamisesta huolimatta.

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää resliitsumabin 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 eosinofiilista astmaa sairastavat aikuispotilaat, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitettua lääkevalmisteen antamisesta huolimatta
Arvioitava lääkehoito	Resliitsumabi + standardihoito*
Vertailuhoito	Standardihoito* Mepolitsumabi + standardihoito*
Lopputulokset	Astman pahenemisvaihe, <ul style="list-style-type: none">- joka vaatii sairaalahoitoa tai tehohoitoa- joka vaatii ≥ 3 päivän systeemisen kortikosteroidihoidon Muutokset keuhkofunktiossa <ul style="list-style-type: none">- Uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV_1) muutos- Nopean vitaalikapasiteetin (FVC) muutos Potilaiden raportoimat lopputulokset (oireet ja elämänlaatu) Lyhytvaikutteisen avaavan lääkkeen käyttö Hoidon haittavaikutukset Kustannukset
Aikahorisontti	1–5 vuotta
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

*suuriannoksinen inhaloitava kortikosteroidi sekä jokin toinen ylläpitohoito

¹ Korvausoikeus 203, krooninen keuhkoastma ja sitä läheisesti muistuttavat krooniset obstruktiiviset keuhkosairaudet (ICD-10-diagnoosit E84.0, J41–J45, P27.1). Voimassa oleva korvausoikeus 203 oli vuoden 2015 lopussa 256 000 henkilöä.

² Potilaita, joilla oli erityiskorvausoikeus (203) astmadiagnoosilla (J45-alkuinen ICD-10-koodi)

³ ICD-10-diagnoosikoodit J45-46, R05-06

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Reslitsumabi ja sen käyttöaihe

Reslitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitettun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta (valmisteyhteenveto, reslitsumabi). Reslitsumabi sai EU-alueella myyntiluvan elokuussa 2016.

Reslitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG4, kappa), jonka vaikutus kohdistuu ihmisen interleukiini-5:een (IL-5). IL-5 on tärkeä sytokiini, joka säätelee eosinofiilien erilaistumista, kypsymistä, kudoksiin siirtymistä ja aktivaatiota. Reslitsumabi sitoutuu IL-5:een ja estää sen biologisen tehtävän, jolloin eosinofiilien selviytyminen ja aktiivisuus vähenevät. (Valmisteyhteenveto, reslitsumabi)

Reslitsumabia annostellaan 3 mg painokiloa kohden laskimonsisäisenä infuusiona neljän viikon välein. Se on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, ja hoidon jatkamista tulisi arvioida vähintään kerran vuodessa taudin vaikeusasteen sekä pahenemisvaiheiden perusteella. (Valmisteyhteenveto, reslitsumabi)

2.2 Vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdot

Reslitsumabi on tarkoitettu vaikean eosinofiilisen astman hoitoon. Astman vaikeusaste määritellään sen mukaan, millaista hoitoa potilas tarvitsee astmaoireiden hallintaan. Kansainvälisen luokituksen mukaiset astman hoitoportaat on esitetty *taulukossa 2*. Luokitus on viisiporainen, 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). Suosituksessa ei toistaiseksi maininta reslitsumabia, joka sai myyntiluvan Euroopassa elokuussa 2016. Sen sijaan suosituksessa mainitaan **mepolitsumabi**, joka on tarkoitettu eosinofiilisen astman hoitoon. Se on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa), joka on IL-5-vasta-aine kuten myös reslitsumabi. Mepolitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Se annostellaan ihonalaisena injektiona neljän viikon välein (kerta-annos 100 mg) ja se on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Hoidon jatkamisen tarve arvioidaan vähintään vuoden välein taudin vaikeusasteen ja pahenemisvaiheiden perusteella. (valmisteyhteenveto, mepolitsumabi)

Mepolitsumabilla on erilainen annostelumuoto kuin reslitsumabilla. Vaikka mepolitsumabi annostellaan ihon alle, lääkkeen antajan tulee kuitenkin olla terveydenhuollon ammattihenkilö (valmisteyhteenveto, mepolitsumabi). Annostelukäyntejä tarvitaan siis neljän viikon välein sekä mepolitsumabi- että reslitsumabi-hoidossa.

Mepolitsumabi sai EU-alueella myyntiluvan joulukuussa 2015, ja ensimmäiset pakkaukset myytiin Suomessa helmikuussa 2016 (IMS Health tukkumyyntirekisteri 2016). Marraskuun 2016 loppuun mennessä mepolitsumabin tukkumyynti on ollut 276 pakkausta (356 872 euroa), eli karkeasti arvioiden hoitoa on annettu korkeintaan muutamalle kymmenelle potilaalle.

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), mutta toistaiseksi tällä lääkkeellä ei ole myyntilupaa Euroopassa. Siksi benralitsumabia ei käytetä reslitsumabin vertailuhoitona tässä arvioinnissa.

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

	Ensisijainen 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-vuotiaalle) 	Lyhytvaikutteinen beeta2-agonisti tarpeen mukaan
Porras 3	ISC/LABA-yhdistelmä pienellä annoksella (ei 6–11-vuotiaalle 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	ISC/LABA-yhdistelmä keskisuurella tai suurella annoksella	<ul style="list-style-type: none"> Lisälääkkeeksi tiotropium (ei alle 12-vuotiaalle)** 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-vuotiaalle.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Reslitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun⁴ avulla etsittiin satunnaistettuja kontrolloituja faasin III tutkimuksia, joissa tarkastellaan reslitsumabin vaikutuksia (eosinofiilisen) astman hoidossa. Haussa tunnistettiin yhteensä neljä viitettä, jotka liittyivät neljään eri tutkimukseen. Näitä tutkimuksia on kuvattu tarkemmin alaluvuissa 3.1.1–3.1.3. Tässä arvioinnissa raportoidaan pääasiassa tutkimusten 1–3 tulokset. Näiden tutkimusten tutkimusväestöt (taulukko 3) vastaavat reslitsumabin valmisteyhteenvedossa määritellyä hoidon kohderyhmää lukuun ottamatta pientä osaa potilaista (11–16 %), joilla astman vaikeusaste oli keskivaikea. Tutkimuksessa 4 hoidon kohderyhmää ei rajattu veren eosinofiilipitoisuuden mukaan, ja siksi kyseisen tutkimuksen tuloksia hyödynnetään arvioinnissa vain soveltuvin osin, täydentävänä tietona alaryhmäanalyysien yhteydessä.

Taulukko 3. Tutkimusten 1, 2 ja 3 potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa (Bjermer ym. 2016, Castro ym. 2015a, EPAR 2016).

	Tutkimus 1		Tutkimus 2		Tutkimus 3	
	Lume (n=244)	Reslitsumabi 3 mg/kg (n=245)	Lume (n=232)	Reslitsumabi 3 mg/kg (n=232)	Lume (n=105)	Reslitsumabi 3 mg/kg (n=106)
Mediaani-ikä (vuotta)	49	48	48	48	44*	43*
Miehiä (%)	34	42	35	38	41	42
Painoindeksi (keskiarvo, kg/m ²)	28,0	27,7	27,0	27,0	27,7	27,4
OCS:n käyttäjiä (%)	19	19	12	12	N/A	N/A
LABA:n käyttäjiä (%)	85	87	83	82	80	75
FEV ₁ -keskiarvo (litraa), ennen bronkodilataatiota	1,93	1,89	2,00	2,13	2,22	2,19
FVC-keskiarvo (litraa)	3,02	2,96	3,00	3,19	N/A	N/A
AQLQ-pisteiden keskiarvo	4,16	4,30	4,22	4,35	4,37	4,18
ACQ-7-pisteiden keskiarvo	2,76	2,66	2,61	2,57	2,47	2,59
ASUI-pisteiden keskiarvo	0,61	0,63	0,65	0,66	0,67	0,66
SABA:n käyttäjiä edeltävän 3 vrk:n aikana (%)	77	69	78	78	N/A	N/A
SABA-inhalaatiot / pvä (keskiarvo)	2,7	2,4	2,7	2,9	2,3	2,2
Astman vaikeusaste (% potilaista)						
GINA 3		11		16	N/A	N/A
GINA 4		68		70		
GINA 5		13		9		
Pahenemisvaiheet **/ potilas (keskiarvo edeltävän 12 kk:n ajalta)	2,1	1,9	2,0	1,9	N/A	N/A
Veren eosinofiili-pitoisuus (keskiarvo, solua/μl)	624	696	688	610	601	592

OCS: systeeminen kortikosteroidi; **LABA:** pitkävaikutteinen beeta-agonisti; **FEV₁:** uloshengityksen sekuntikapasiteetti; **FVC:** nopea vitaukkapasiteetti; **AQLQ:** astmaspesifinen elämänlaatumittari; **ACQ-7:** astman hallinta -mittari; **ASUI:** astmaoireiden hyötyindeksi; **SABA:** lyhytvaikutteinen beeta-agonisti; **GINA:** astman vaikeusasteen kansainvälinen luokitus (1–2=lievä, 3=keskivaikea, 4–5=vaikea); **N/A:** tieto ei saatavilla

*Keskiarvo

**Pahenemisvaiheella tarkoitetaan tilannetta, joka vaatii systeemistä kortikosteroidihoitoa (annostelu suun kautta, lihakseen tai laskimoon) vähintään kolmen päivän ajan

⁴ PubMed-haku 22.8.2016: ["reslizumab" and "asthma" and "phase 3", filter: clinical trial]. Kirjallisuushaussa ei huomioitu kongressiesityksiä tai -abstrakteja.

3.1.1 Tutkimukset 1 ja 2 (NCT01287039/3082 ja NCT01285323/3083)

Reslitsumabin myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääasias-
sa kahteen satunnaistettuun kaksoissokkoutettuun faasin III tutkimukseen (tutkimus 1 =
NCT01287039/3082 ja tutkimus 2 = NCT01285323/3083). Tutkimusasetelma oli molemmis-
sa samanlainen, ja tulokset on raportoitu yhdessä julkaisussa (Castro ym. 2015a, 2015b).

Sisäänottokriteereitä olivat esimerkiksi 12–75 vuoden ikä ja huonossa⁵ hoitotasapainossa
oleva astma. Veren eosinofiilipitoisuuden tuli olla ≥ 400 solua/ μ l vähintään kerran seulonta-
jakson aikana. Osallistujien tuli käyttää inhaloitavaa kortikosteroidia vähintään keski-
suurella annoksella (esim. flutikasonipropionaatti ≥ 400 μ g/vrk). Lisäksi he jatkoivat muiden tavan-
omaisten astmalääkkeidensä käyttöä, joista sallittuja olivat muun muassa pitkävaikutteiset
beeta-agonistit, inhaloitavat kortikosteroidit, oraaliset kortikosteroidit (≤ 10 mg/vrk predniso-
nia tai vastaavaa) ja leukotrieenisalpaajat (leucotriene modifiers). Lääkityksen tuli olla vakiin-
tunutta 30 päivää ennen seulontaa. Seulontakriteerinä oli myös, että albuterolilla saavutettiin
vähintään 12 %:n vaikutus uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV₁) ja että osallistujilla
oli ollut viimeisen 12 kuukauden aikana vähintään yksi astman pahenemisvaihe, joka vaati
systeemisen kortikosteroidihoidon.

Tutkimusten ensisijainen tulosmuuttuja oli astman pahenemisvaiheiden määrä. Tutkimukset
koostuivat 2–4 viikon seulontajaksoista, 52 viikon hoitajaksoista sekä loppuarvioinnista, joka
tehtiin 90 päivää hoidon päättymisen jälkeen (52. hoitoviikon jälkeen tai keskeyttämisen jäl-
keen). Lisäksi potilailla oli mahdollisuus osallistua jatkotutkimukseen, jossa selvitettiin reslit-
sumabin turvallisuutta pitkällä aikavälillä (NCT01290887, ks. alaluku 3.2.2).

Potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa on esitetty *taulukos-
sa 3*. Potilaat satunnaistettiin saamaan reslitsumabia 3 mg/kg (n = 245 tutkimuksessa 1 ja
n = 232 tutkimuksessa 2) tai lumetta (n = 244 tutkimuksessa 1 ja n = 232 tutkimuksessa 2).
Molempia annosteltiin laskimonsisäisenä infuusion neljän viikon välein, yhteensä 13 annosta
(viimeinen annos viikolla 48). Suurin osa potilaista (88 %) sai kaikki suunnitellut annokset.

3.1.2 Tutkimus 3 (NCT01270464/3081)

Tutkimus 3 (NCT01270464/3081, Bjermer ym. 2016) on satunnaistettu kaksoissokkoutettu
faasin III tutkimus. Sisäänottokriteereitä olivat esimerkiksi 12–75 vuoden ikä ja huonossa⁵
hoitotasapainossa oleva astma. Osallistujien tuli käyttää inhaloitavaa kortikosteroidia vähin-
tään keskiuurella annoksella (esim. flutikasonipropionaatti ≥ 400 μ g/vrk), ja seulontakritee-
rinä oli, että lyhytvaikutteisella beeta-agonistilla saavutettiin vähintään 12 %:n vaikutus. Li-
säksi veren eosinofiilipitoisuus tuli olla ≥ 400 solua/ μ l vähintään kerran seulontajakson aika-
na. Muita sallittuja lääkkeitä olivat muun muassa pitkävaikutteiset bronkodilataattorit ja leu-
kotrieenisalpaajat, mikäli näiden käyttö oli vakiintunutta 30 päivää ennen seulontaa. Suun
kautta annosteltavia kortikosteroideja ei sallittu ylläpitohoitona. Tutkimuksen ensisijaisena
tavoitteena oli verrata reslitsumabin kahta erilaista annosta (0,3 mg/kg ja 3 mg/kg) lumee-
seen ja selvittää, kummalla annoksella uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁) parantui
enemmän 16 viikon aikana.

Tutkimus koostui 2–4 viikon seulontajaksoista, 16 viikon kaksoissokkoutetusta hoitajaksoista
sekä loppuarvioinnista, joka tehtiin neljän viikon kuluttua viimeisestä infuusiosta. Tämän
jälkeen potilailla oli mahdollisuus osallistua vapaaehtoisesti sokkouttamattomaan jatkotutki-
mukseen (NCT01290887, ks. alaluku 3.2.2).

Potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa on esitetty *taulukos-
sa 3*. Potilaat satunnaistettiin saamaan reslitsumabia 0,3 mg/kg (n = 104), reslitsumabia
3 mg/kg (n = 106) tai lumetta (n = 105). Näitä kaikkia annosteltiin laskimonsisäisesti neljän
viikon välein, yhteensä neljä annosta. Täyden neljän annoksen sarjan sai 84 % potilaista
(n = 265). Tavallisin syy hoidon keskeyttämiselle olivat haittavaikutukset.

3.1.3 Tutkimus 4 (NCT01508936/3084)

Tutkimus 4 (NCT01508936/3084, Corren ym. 2016) on satunnaistettu kaksoissokkoutettu
faasin III tutkimus. Sisäänottokriteereitä olivat muun muassa 18–65 vuoden ikä ja huonossa
hoitotasapainossa (inadequately controlled) oleva astma. Potilaat satunnaistettiin saamaan
reslitsumabia (3 mg/kg) (n = 398) tai lumetta (n = 98). Hoitoaika oli 16 viikkoa ja seuranta-

⁵ Huonolla hoitotasapainolla tarkoitettiin sitä, että vastaaja sai vähintään 1,5 pistettä ACQ-oirekyselyssä (Asthma Control Questionnaire-7)

aika tämän jälkeen 12 viikkoa. Ensisijainen tulomuuttaja oli uloshengityksen sekuntikapasiteetin (FEV₁) muutos alkutilanteen ja viikon 16 välillä.

Tutkimuksen sisäänottokriteereissä ei ollut vaatimuksia veren tai yskösten eosinofiilipitoisuudelle, joten tutkimusväestössä on mukana myös henkilöitä, joiden astmaa ei voida pitää eosinofiilisenä. Tämän tutkimuksen tuloksia on kuitenkin käytetty myyntiluvan tukena sen osoittamiseksi, että reslizumabi tuo hoidollista hyötyä lähinnä eosinofiilisen astman hoitoon (EPAR 2016, ks. myös alaluku 3.4).

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta⁶ haettiin meneillään olevia faasin III tai IV tutkimuksia reslizumabin vaikutuksista (eosinofiilisen) astman hoidossa. Tutkimusten 1, 2, 3 ja 4 lisäksi haussa tunnistettiin 8 tutkimusta, joista 3 liittyi muiden sairauksien kuin astman hoitoon (krooninen rinosinuiitti ja eosinofiilinen esofagiitti). Yksi meneillään oleva tutkimus (NCT02559791) hylättiin, koska se oli potilasmäärältään hyvin pieni (n = 15) jatkotutkimus aiemmalle mepolitsumabi-tutkimukselle. Jäljelle jääneistä tutkimuksista kaksi on jo päättynyt, mutta tuloksia ei ole vielä julkaistu (NCT01290887, NCT02293265), ja kahdessa tutkimuksessa potilaiden rekrytointi on vielä meneillään (NCT02452190, NCT02501629). Näitä tutkimuksia on kuvattu tarkemmin alaluvuissa 3.2.1 ja 3.2.2.

Eosinofiilisen astman, eosinofiilisen esofagiitin ja kroonisen rinosinuiitin lisäksi reslizumabin käyttöä on tutkittu myös muiden sairauksien kuten hypereosinofiilisen syndrooman, eosinofiilisen gastroenteritiin ja nenäpolypoosin hoidossa (EPAR 2016).

3.2.1 Potilaita edelleen rekrytoivat tutkimukset

Potilaita edelleen rekrytoivat tutkimukset on esitetty taulukossa 4. Niissä mielenkiintoista on erityisesti se, että kummassakin tutkimuksessa (NCT02452190 ja NCT02501629) reslizumabia annostellaan ihonalaisena injektiona. Lisäksi olennaista on, ettei meneillään ole yhtään vertailevaa tutkimusta muihin hoitovaihtoehtoihin, ainoastaan lumeeseen.

Taulukko 4. Meneillään olevat (potilaita parhaillaan rekrytoivat) faasin III tutkimukset, jotka käsittelevät reslizumabin käyttöä eosinofiilisen astman hoidossa.

Tutkimus	Populaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulomuuttaja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulomuuttujan osalta
NCT02452190	Huonossa hoitotasapainossa oleva astma ja korkea veren eosinofiilipitoisuus. Potilaan ikä ≥ 12 vuotta.	<ul style="list-style-type: none"> Reslizumabi (110mg) s.c., neljän viikon välein Lume 	400	CAE	10/2017
NCT02501629	Potilaat, jotka rekrytointia edeltävän 3 kk:n aikana ovat käyttäneet astman hoitoon systeemistä kortikosteroidia (OCS) päivittäin (esim. prednisoni tai vastaava 5–40 mg/vrk) ja joilla on korkea veren eosinofiilipitoisuus. Potilaan ikä ≥ 12 vuotta.	<ul style="list-style-type: none"> Reslizumabi (110mg) s.c., neljän viikon välein Lume 	152	OCS-muutos	10/2017

CAE (clinical asthma exacerbation): astman kliinisten pahenemisvaiheiden esiintyvyys; s.c.: annostelu ihonalaiskudokseen; OCS-muutos: systeemisen kortikosteroidiannoksen väheneminen (%) lähtötilanteeseen verrattuna

3.2.2 Päättyneet tutkimukset, joiden tuloksia ei ole julkaistu

Tutkimus 5 (NCT01290887/3085) on jatkotutkimus tutkimuksille 1, 2 ja 3 (ks. alaluku 3.1). Sisäänottokriteerinä on, että potilaat ovat saaneet tutkimusprotokollan mukaisen hoidon (reslizumabi tai lume) tai vähintään kaksi annosta tutkimuslääkettä tutkimuksissa 1, 2 tai 3. Tutkimuksen ensisijainen tarkoitus on arvioida reslizumabin turvallisuutta pitkäaikaisessa käytössä valmisteyhteenvedon mukaisella hoitoannoksella (3 mg/kg i.v. neljän viikon välein). Potilaiden ikähaarukka on 12–75 vuotta. Tutkimuksessa on mukana 1 052 potilasta, ja aineiston keruu ensisijaisen tulomuuttujan osalta on päättynyt tammikuussa 2015. Ensimmäisiä tuloksia tästä tutkimuksesta on julkaistu posterina kansainvälisessä kongressissa (Murphy ym. 2015).

⁶ Clinical Trials -haku 14.10.2016: "reslizumab AND asthma | Interventional Studies | Phase 3, 4"

IDEAL-tutkimus (NCT02293265, Identification and Description of Severe Asthma Patients in a Cross-sectional Study) on poikkileikkaustutkimus, jossa arvioidaan vakavaa astmaa sairastavien potilaiden soveltuvuutta erilaisiin biologisiin hoitoihin (mepolitsumabi, omalizumabi, reslitsumabi). Tutkimuksessa on mukana 767 potilasta (ikä \geq 12 vuotta), ja aineiston keruu on päättynyt toukokuussa 2015.

3.3 Reslitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Reslitsumabi-hoidon vaikuttavuuden arviointi perustuu tutkimuksiin 1, 2 ja 3, joissa kohdepopulaation veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 400 solua/ μ l. Tutkimuksesta 3 huomioitiin reslitsumabi-ryhmän tulokset vain valmisteyhteenvedon mukaisella annostelulla (3 mg/kg).

Tutkimustuloksia oli käytettävissä kolmesta tutkimuksesta 16 viikon seurannan ajalta ja kahdesta tutkimuksesta 52 viikon seurannan ajalta. Tutkimusten tulokset yhdistettiin kiinteiden efektien meta-analyysillä (tulosten välillä ei ollut merkittävää heterogeneiteettia). Meta-analyysiestimaatit laskettiin R-ohjelmistolla. Yksittäisten tutkimusten (1–3) ja meta-analyysien tulokset luottamuskäynteihin (LV) on esitetty *kuvioissa 1–5*.

3.3.1 Astman pahenemisvaiheet

Reslitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden määrään on raportoitu *taulukossa 5*. Astman pahenemisvaiheella tarkoitettiin tutkimuksissa 1 ja 2 tilannetta, jossa toteutui vähintään yksi seuraavista:

- systeemisen kortikosteroidihoidon aloittaminen potilaille, joilla se ei vielä ollut käytössä
- inhaloitavan tai systeemisen kortikosteroidiannoksen kaksinkertaistaminen vähintään kolmen vuorokauden ajaksi
- astmaan liittyvä päivystyskäynti terveydenhuollon yksikössä tai sairaalahoito

Lisäksi edellytettiin vähintään 20 %:n alenemaa uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV_1), vähintään 30 %:n alenemaa uloshengityksen huippuvirtauksessa (PEF) kahtena peräkkäisenä päivänä tai lääkärin toteamaa oireiden tai löydösten pahenemista alkutilanteeseen verrattuna. Tutkimuksessa 3 seuranta-aika oli lyhyempi eikä astman pahenemisvaiheita raportoitu lopputulosmuuttujana.

Reslitsumabi-ryhmässä astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohti oli noin yksi vähemmän kuin lumeryhmässä (0,84 vs. 1,81). Reslitsumabi-ryhmässä myös pahenemisvaiheita, jotka vaativat vähintään 3 päivää kestävästä systeemisestä kortikosteroidihoidosta, oli potilasvuotta kohti noin yksi vähemmän kuin lumeryhmässä (0,66 vs. 1,54). Sairaala- tai tehohoitoa vaativien pahenemisvaiheiden määrässä potilasvuotta kohden ei ole osoitettu eroa reslitsumabi- ja lumeryhmien välillä. (*Taulukko 5*)

Taulukko 5. Reslitsumabi-hoidon vaikutus astman pahenemisvaiheisiin (Castro ym. 2015a).

	Lume	Reslitsumabi (3 mg/kg)	RR (95 % LV)
Tutkimus 1 ja 2 yhdistetty	(n = 476)	(n = 477)	
• Kaikki* pahenemisvaiheet /potilasvuosi	1,81	0,84	0,46 (0,37–0,58)
• \geq 3 päivän systeemistä kortikosteroidihoitoa vaativat pahenemisvaiheet /potilasvuosi	1,54	0,66	0,43 (0,33–0,55)
• sairaala-, tai tehohoitoa vaativat pahenemisvaiheet /potilasvuosi	0,12	0,08	0,66 (0,38–1,16)
Tutkimus 3	N/A	N/A	N/A

RR: ilmaantuvuusstiheyksien suhde (rate ratio); LV: luottamuskäynti; N/A: tietoa ei saatavilla

*Astman pahenemisvaiheella tarkoitetaan hoidon aikana ilmenneitä vaikeita astma-kohtauksia, jotka vaativat joko kaksinkertaisen annoksen inhaloitavaa kortikosteroidia tai vähintään kolmen päivän systeemisen kortikosteroidin käyttöä, sairaalahoitoa tai lääkärissäkäyntiä

3.3.2 Hoitovasteen saavuttaminen

Myyntiluvan haltija on kehittänyt kriteeristön, jolla voidaan arvioida hoitovasteen saavuttamista reslitsumabi-hoidossa. Kriteerit hoitovasteen määritelmälle on esitetty *taulukossa 6*. Kriteerit perustuvat tutkimusten 1 ja 2 aineistoon. Kliinisen asiantuntijan mukaan hoitovas-

teen saavuttamisen kriteerit eivät kuitenkaan vastaa suomalaista kliinistä käytäntöä, eikä niitä sellaisenaan toistaiseksi voida soveltaa hoitovasteen arviointiin käytännön työssä. Tällä hetkellä kriteerien soveltamista rajoittaa esimerkiksi se, ettei kaikkia kriteerien mukaisia tietoja kirjata rakenteellisesti potilastietojärjestelmiin.

Taulukko 6. Hoitovasteen määritelmä 52 viikon kuluttua hoidon alusta. (Carvin ym. 2016)

Ei hoitovastetta	Hoitovaste
<p>Vähintään 2 kliinistä astman pahenemisvaihetta 52 viikon aikana ELLEI vähintään yksi seuraavista toteudu:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 10 % muutos FEV₁-arvossa JA kliinisesti merkittävä muutos ACQ6-kyselyssä > 10 % muutos FEV₁-arvossa JA kliinisesti merkittävä muutos AQLQ-kyselyssä 50 % väheneminen astman kliinisten pahenemisvaiheiden määrässä (52 viikon aikana) 	<p>0–1 kliinistä astman pahenemisvaihetta 52 viikon aikana JA vähintään yksi seuraavista:</p> <ul style="list-style-type: none"> > 10 % muutos FEV₁-arvossa kliinisesti merkittävä muutos ACQ6-kyselyssä kliinisesti merkittävä muutos AQLQ-kyselyssä

FEV₁: uloshengityksen sekuntikapasiteetti; **ACQ6**: astman oirekysely (asthma control questionnaire), kliinisesti merkittävä muutos on vähintään 0,5 pistettä; **AQLQ**: astmaspesifinen elämänlaatumittari (Asthma Quality of Life Questionnaire), kliinisesti merkittävä muutos on vähintään 0,5 pistettä

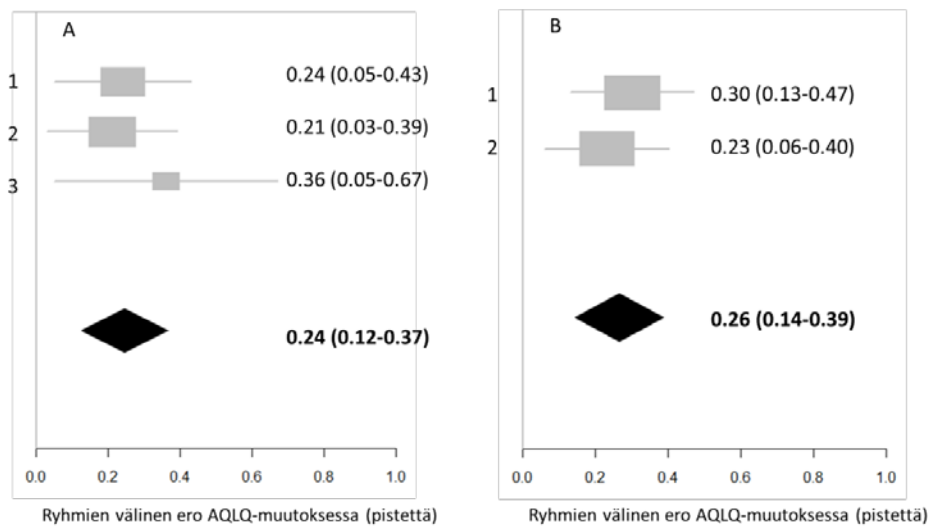
Myyntiluvan haltija on tehnyt hoitovaste-analyysin *taulukon 6* kriteereiden mukaisesti. Analyysissä oli mukana tutkimuksista 1 ja 2 yhteensä 627 potilasta, joille oli käytettävissä tarvittavat mittaukset 16 ja 52 viikon kohdalta. 52 viikon kuluttua hoidon alusta hoitovasteen kriteerit täytti reslitsumabi-ryhmässä 260 potilasta (81 %) ja lumeryhmässä 179 potilasta (58 %). Vastaavasti 32 ja 56 potilasta (10 % ja 18 %) eivät saavuttaneet hoitovastetta, ja osalla potilaista hoitovasteen yksiselitteinen määrittely ei ollut mahdollista (9 % reslitsumabi-ryhmässä ja 23 % lumeryhmässä). Kun ryhmät "ei hoitovastetta" ja "epäselvä hoitovaste" (indeterminate) yhdistettiin, hoitovasteen saavuttamisen riskisuhde oli 1,38 (95 %:n LV 1,24–1,54).

3.3.3 Elämänlaatu

Tutkimuksissa 1, 2 ja 3 potilaiden elämänlaatu on mitattu AQLQ-kyselylomakkeella (Asthma Quality of Life Questionnaire). Se on sairausspesifinen elämänlaatumittari, joka sisältää 32 kysymystä ja 4 luokkaa (oireet, aktiviteetti rajoitteet, tunnetaso ja ympäristön ärsykkeet). Kysymykset pisteytetään 7-portaisen likert-asteikon mukaan, korkeamman pistemäärän kuvattaessa parempaa elämänlaatu. Kokonaispistemäärä on 32 kysymyksen pisteiden keskiarvo. Juniper ym. (1994a) tutkimuksen mukaan AQLQ-kyselyn pisteiden pienin kliinisesti merkittävä ero (minimal important difference, MID) on noin 0,5 pistettä (vaihteluväli 0,42–0,58).

Kaikissa tutkimuksissa (1–3) elämänlaatu parani alkutilanteeseen verrattuna sekä reslitsumabi- että lumeryhmässä. Tutkimuksessa 1 elämänlaadun paraneminen oli kliinisesti merkittävää (vähintään 0,5 pistettä) 74 %:lla reslitsumabi-ryhmän potilaista ja 65 %:lla lumeryhmän potilaista. Tutkimuksessa 2 vastaavat osuudet olivat 73 % ja 62 % ja tutkimuksessa 3 (16 viikon kohdalla) 64 % ja 48 %.

Yksittäisten tutkimusten ja meta-analyysin tulokset on esitetty *kuviossa 1*. AQLQ-pisteiden muutos alkutilanteeseen verrattuna oli 16 viikon kohdalla reslitsumabi-ryhmässä 0,24 pistettä suurempi kuin lumeryhmässä ja 52 viikon kohdalla reslitsumabi-ryhmässä 0,26 pistettä suurempi kuin lumeryhmässä. Kummassakaan aikapisteessä ero ryhmien välillä ei ollut meta-analyysin mukaan kliinisesti merkittävä.

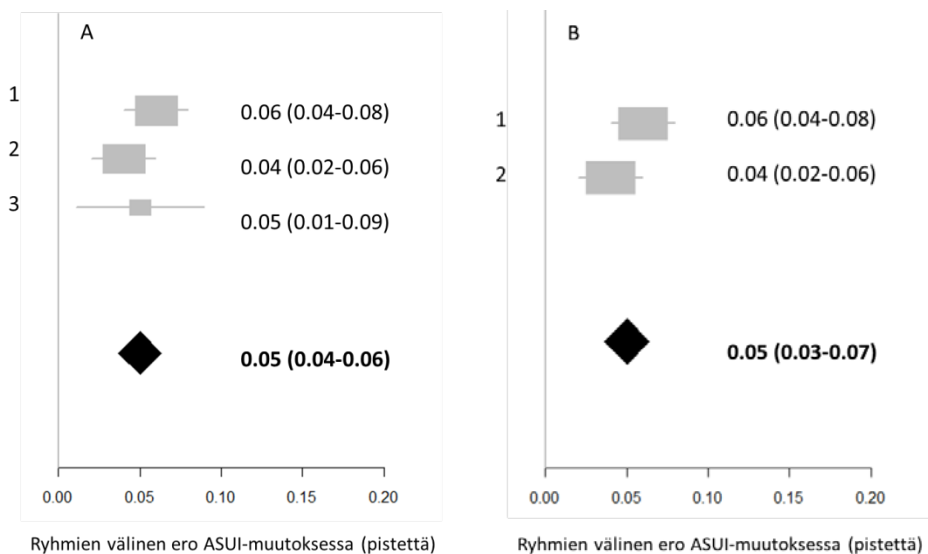


Kuvio 1. Reslizumabin vaikutus elämänlaatuun. Kuviossa on esitetty reslizumabi- ja lumeryhmien välinen ero AQLQ-kyselyn pisteiden muutoksessa (95 %:n LV) 16 viikon kohdalla (A) ja 52 viikon kohdalla (B).

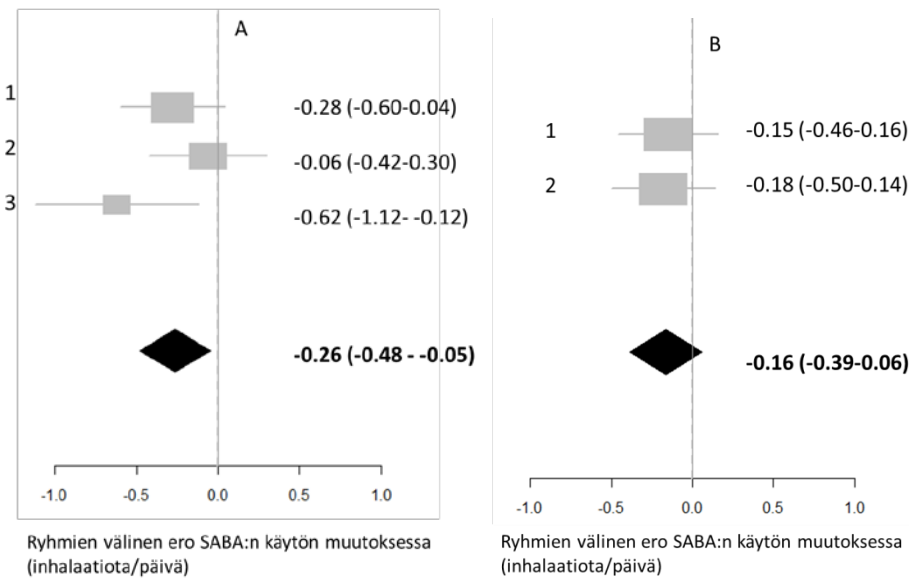
3.3.4 Astmaoireet

Reslizumabi-hoidon vaikutuksia astmaoireisiin on mitattu astmaoireiden hyötyindeksillä (Asthma Symptom Utility Index, ASUI), joka perustuu 11 kysymykseen potilaiden oireista ja lääkähaitoista kuluneen 2 viikon ajalta. Astmaoireiden hyötyindeksin avulla voidaan arvioida tiettyjen astmaoireiden (yskä, vinkuminen, hengenahdistus ja heräily yöllä) sekä lääkityksen haittavaikutusten yleisyyttä ja vakavuutta. Pisteet jakautuvat nollan (pahimmat mahdolliset oireet) ja yhden (ei oireita) välille. ASUI-hyötyindeksissä 0,08–0,09 pisteen muutosta voidaan pitää pienimpänä kliinisesti merkittävänä erona (Bime ym. 2012).

Yksittäisten tutkimusten ja meta-analyysin tulokset on esitetty kuviossa 2. ASUI-pisteiden muutos alkutilanteeseen verrattuna oli sekä 16 että 52 viikon kohdalla reslizumabi-ryhmässä 0,05 pistettä suurempi kuin lumeryhmässä. Kummassakaan aikapisteessä ero ryhmien välillä ei ollut meta-analyysin mukaan kliinisesti merkittävä. Kaikissa tutkimuksissa (1–3) astmaoireet kuitenkin lievittyivät alkutilanteeseen verrattuna sekä reslizumabi- että lumeryhmässä.



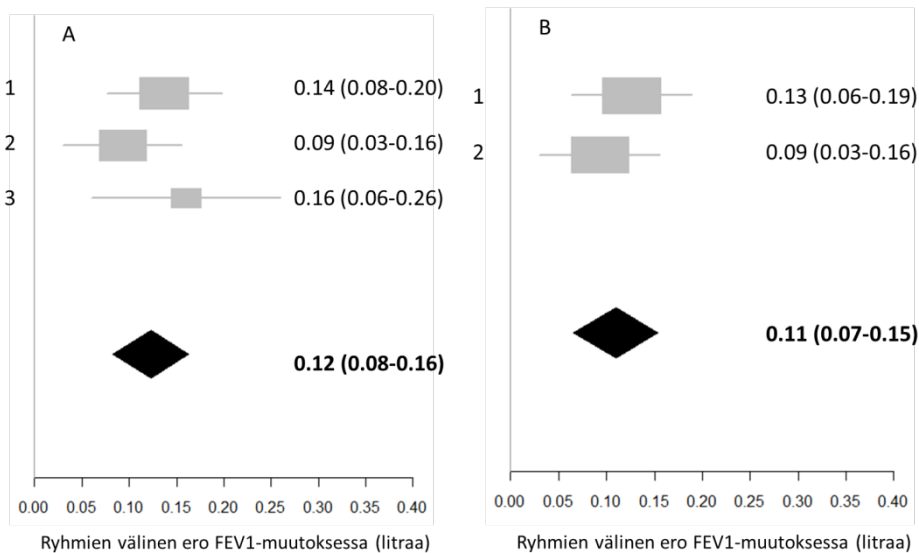
Kuvio 2. Reslizumabin vaikutus astmaoireisiin. Kuviossa on esitetty reslizumabi- ja lumeryhmien välinen ero ASUI-kyselyn pisteiden muutoksessa (95 %:n LV) 16 viikon kohdalla (A) ja 52 viikon kohdalla (B).



Kuvio 4. Reslizumabin vaikutus lyhytvaikutteisen beeta-agonistin (SABA) käyttöön. Kuviossa on esitetty reslizumabi- ja lumeryhmien välinen ero päivittäin tarvittavien SABA-inhalaatioiden määrän muutoksessa (95 %:n LV) 16 viikon kohdalla (A) ja 52 viikon kohdalla (B).

3.3.7 Uloshengityksen sekuntikapasiteetti

Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁) oli alkutilanteessa tutkimusten 1–3 yhdistetyssä aineistossa (lume- ja reslizumabi-ryhmät) keskimäärin 2,02 litraa. Meta-analyysin mukaan (kuvio 5) FEV₁-arvojen muutos alkutilanteeseen verrattuna oli 16 viikon kohdalla reslizumabi-ryhmässä 0,12 litraa suurempi kuin lumeryhmässä (6 %:n paraneminen) ja 52 viikon kohdalla reslizumabi-ryhmässä 0,11 litraa suurempi kuin lume-ryhmässä (5 %:n paraneminen). Kliinisesti merkittävänä muutoksena pidetään yleensä noin 10 %:n paranemista FEV₁-arvossa (esim. Dickinson ym. 2006, Santanello ym. 1999), joten reslizumabin vaikutusta uloshengityksen sekuntikapasiteettiin lumeeeseen verrattuna ei voida pitää kliinisesti merkittävänä.



Kuvio 5. Reslizumabin vaikutus uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV₁). Kuviossa on esitetty reslizumabi- ja lumeryhmien välinen ero FEV₁-arvojen muutoksessa (95 %:n LV) 16 viikon kohdalla (A) ja 52 viikon kohdalla (B).

3.3.8 Nopea vitaalikapasiteetti

Tutkimuksessa 3 nopea vitaalikapasiteetti (FVC) eli voimakkaassa uloshengityksessä kokonaan ulospuhallettu ilmamäärä parani 16 viikon hoitajakson aikana keskimäärin 130 millilitraa enemmän reslitsumabi-ryhmän potilailla verrattuna lumeryhmän potilaisiin. Tutkimuksissa 1 ja 2 FVC-muutosta ei käytetty lopputulosmuuttujana, ja siksi meta-analyysin tekeminen ei ole mahdollista. Mittaustuloksia ei ole käytettävissä 52 viikon kohdalta.

3.4 Alaryhmäanalyysit

Tutkimuksessa 4 (Corren ym. 2016) todettiin, että reslitsumabin vaikutus uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV₁) tulee esiin ainoastaan potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus on vähintään 400 solua/μl. Tutkimusnäytön perusteella reslitsumabi ei ole lumetta tehokkaampi eosinofiilipitoisuuden suhteen valikoimattomassa populaatiossa.

Eosinofiilisen astman⁷ hoidossa reslitsumabin vaikutus on johdonmukainen lähes kaikissa alaryhmissä. Tutkimusten 1 ja 2 yhdistetystä aineistosta on tehty useita alaryhmäanalyysijä ensisijaisen tulosmuuttujan eli kliinisten pahenemisvaiheiden osalta. Reslitsumabin vaikutus kliinisiin pahenemisvaiheisiin 52 viikkoa kestävä hoidon aikana oli lumeeseen verrattuna johdonmukaisesti suotuisa kaikissa muissa paitsi maantieteellisen alueen ja rodun mukaisissa alaryhmissä. Lisäksi 12–17-vuotiailla (n = 25) reslitsumabi-hoidon vaikutus näyttäisi poikkeavan muista ikäryhmistä, mutta Euroopassa kyseinen ikäryhmä ei kuulu reslitsumabin käyttöaiheeseen. (EPAR 2016)

3.5 Epäsuora vertailu mepolitsumabiin

Reslitsumabia ei ole faasin III kliinisissä tutkimuksissa verrattu mepolitsumabi-hoitoon. Taulukossa 7 on esitetty satunnaistetut kliiniset kokeet, joissa on tutkittu reslitsumabin ja mepolitsumabin vaikutusta eosinofiilisen astman hoidossa lumeeseen verrattuna.

Taulukko 7. Satunnaistetut kliiniset kokeet, joissa on tutkittu reslitsumabin ja mepolitsumabin vaikutusta vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Mepolitsumabi-tutkimukset on tunnistettu Cochrane-katsauksesta (Powell ym. 2015) ja Euroopan lääkeviraston julkisesta arviointilausunnosta (EPAR 2015).

Tutkimus (viite)	Tutkimushaarat	N	Eosinofiilit ¹ (solua / μl)	Eosinofiilit ² (solua / μl)	seuranta-aika (viikkoa)
Tutkimus 1 (Castro 2015a)	Reslitsumabi 3,0 mg/kg Lume	245 244	696 624	≥ 400	52
Tutkimus 2 (Castro 2015a)	Reslitsumabi 3,0 mg/kg Lume	232 232	610 688	≥ 400	52
Tutkimus 3 (Bjermer 2016)	Reslitsumabi 0,3 mg/kg Reslitsumabi 3,0 mg/kg Lume	104 106 105	648 592 601	≥ 400	16
Tutkimus 4 (Corren 2016)	Reslitsumabi 3,0 mg/kg Lume	398 98	281 277	Ei rajattu	16
MENSA (Ortega 2014)	Mepolitsumabi 75mg iv Mepolitsumabi 100 mg sc Lume	191 194 191	280 290 320	≥150 / 300 ³	32
DREAM (Pavord 2012)	Mepolitsumabi 75mg iv Mepolitsumabi 250 mg iv Mepolitsumabi 750 mg iv Lume	153 152 156 155	250 230 250 280	>300 ⁴ tai (≥ 3 % ysköksessä)	52
NCT00292877 (Nair 2009, Ayars 2013)	Mepolitsumabi 750mg iv Lume	9 11	(16,6) ⁵ (4,0) ⁵	(≥ 3 % ysköksessä)	26
Haldar 2009	Mepo 750mg iv Lume	29 32	320 350	(≥ 3 % ysköksessä)	50
SIRIUS (Bel 2014)	Mepo 100 mg sc Lume	69 66	250 230	≥150 / 300 ³	24

¹alkutilanteen keski-arvo; ²tutkimuksen kelpoisuuskriteeri; ³veren eosinofiilipitoisuus vähintään 150 solua/μl tutkimuksen alussa tai vähintään 300 solua/μl edellisen 12 kuukauden aikana; ⁴vähintään 300 solua/μl tutkimuksen alussa tai edellisen 12 kuukauden aikana; ⁵ysköksen eosinofiilipitoisuus (%).

Veren eosinofiilipitoisuus näyttää olevan merkittävä reslitsumabi-hoidon vaikutusta muovaava tekijä. Se on osoitettu tutkimuksessa 4 (Corren ym. 2016), jossa tutkimusväestöä ei ole rajattu veren eosinofiilipitoisuuden perusteella. Tässä tutkimuksessa ei havaittu eroa uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV₁) reslitsumabi-hoitoa ja lumetta saaneiden poti-

⁷ Veren eosinofiilipitoisuus ≥ 400 solua/μl

laiden välillä. Tutkimuksen alaryhmäanalyyysien perusteella potilaat, joiden eosinofiilipitoisuus oli alkutilanteessa alhainen, eivät hyötynet reslitsumabi-hoidosta. Sen sijaan potilailla, joiden eosinofiilipitoisuus oli vähintään 400 solua/ μ l, reslitsumabin vaikutus oli merkittävä.

Fimean näkemyksen mukaan reslitsumabi- ja mepolitsumabi-tutkimukset eivät ole riittävän samanlaisia erityisesti tutkimusväestöjen veren eosinofiilipitoisuuden suhteen (*taulukko 7*). Toisin sanoen, jos reslitsumabia käytettäisiin mepolitsumabi-tutkimusten mukaisille potilaille, reslitsumabin vaikutus olisi todennäköisesti vähäisempi kuin tutkimuksissa 1–3 (Corren ym. 2016). Tästä syystä Fimea ei pidä reslitsumabi- ja mepolitsumabi-tutkimusten tulosten vertailua tarkoituksenmukaisena, eikä mepolitsumabi-tutkimuksen tuloksia raportoida tässä yhteydessä.

3.6 Reslitsumabi-hoidon turvallisuus

Tutkimusten 1, 2 ja 3 yleisimmät haittavaikutukset on koottu *taulukkoon 8*. Sekä reslitsumabi- että lumeryhmissä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat astman paheneminen, ylähengitystieinfektiot, nenänielun tulehdukset, poskiontelon tulehdukset ja päänsärky. Tällaiset oireet ja löydökset ovat varsin yleisiä astmapotilailla muutenkin, joten varsinaisia reslitsumabi-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia on vaikea tunnistaa näiden joukosta. Tulosten perusteella voidaan todeta, että reslitsumabi-hoito mahdollisesti vähentää jonkin verran astmaan liittyviä oireita. Yleisimpien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pääsääntöisesti samaa suuruusluokkaa reslitsumabi- ja lumeryhmissä.

Usean eri tutkimuksen yhdistetyssä turvallisuuskohortissa hoitoon liittyviä haittavaikutuksia esiintyi yhtä paljon reslitsumabia (3 mg/kg) saaneilla potilailla (12 %, n = 122) kuin lumeryhmän potilailla (13 %, n = 95). Tavallisimpia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia olivat päänsärky, astma, pahoinvointi, uupumus ja kohonnut veren kreatiinikinaasi (CK). Yli viisinkertainen CK-nousu viitearvon ylärajaan nähden todettiin 2,4 %:lla reslitsumabiryhmän potilaista (n = 25) ja 1,4 %:lla lumeryhmän potilaista (n = 10). CK-nousut olivat kuitenkin ohimeneviä ja oireettomia. (EPAR 2016; Valmisteyhteenveto, reslitsumabi)

Vakavia hoitoon liittyviä haittavaikutuksia todettiin viidellä potilaalla (< 1 %) reslitsumabiryhmässä (3 mg/kg) ja yhdellä potilaalla (< 1 %) lumeryhmässä. Reslitsumabiryhmässä tällaisia vakavia haittoja olivat anafylaktinen reaktio (n = 5, joista 3 katsottiin olevan hoitoon liittyviä), osteoartriitti (n = 1) ja keuhkojen adenokarsinooma (n = 1). Lumeryhmässä ainoa vakava hoitoon liittynyt haittavaikutus oli ruusu (erysipelas). (EPAR 2016)

Reslitsumabi-tutkimuksissa on todettu pahanlaatuisia kasvaimia yhteensä 24 potilaalla, joista 21 oli reslitsumabi-ryhmän ja 3 lumeryhmän potilaita. Tavallisimpia syöpiä reslitsumabiryhmän potilailla olivat ihosyövät (n = 8) sekä keuhko-, rinta-, eturauhas- ja paksusuolen syövät. Kun analyysin ulkopuolelle jätettiin syövät, jotka oli todettu 6 kuukauden kuluessa reslitsumabi-hoidon aloituksesta, syövän ilmaantuvuudessa tutkimusväestön ja muun väestön (general population) välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa. (EPAR 2016)

Reslitsumabin vasta-aineita on havaittu pieninä pitoisuuksina ja usein ohimenevästi 5 %:lla potilaista (n = 53/983), jotka saivat reslitsumabia 3 mg/kg lumekontrolloiduissa 16–52 viikkoa kestävässä faasin III tutkimuksissa. Myös avoimessa yksihaarisessa jatkotutkimuksessa vasta-aineita ilmeni 5 %:lla potilaista (n = 49/1014), jotka saivat reslitsumabia 3 mg/kg enintään 36 kuukauden ajan. Vasta-aineet eivät näytä vaikuttavan reslitsumabin systeemiseen altistukseen eikä niillä ole vaikutusta kliiniseen farmakodynamiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen. (Valmisteyhteenveto, reslitsumabi).

Reslitsumabin turvallisuudesta ja tehosta on hyvin vähän tutkittua tietoa yli 75-vuotiaiden ja alle 18-vuotiaiden potilaiden hoidossa. Reslitsumabin käyttöä ei ole tutkittu myöskään potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai heikentynyt maksan toiminta. Maksan tai munuaisten toiminnalla ei kuitenkaan odoteta olevan suoraa vaikutusta reslitsumabin farmakokinetiikkaan, koska vasta-aineet eliminoituvat pääasiassa katabolian kautta. (Valmisteyhteenveto, reslitsumabi)

Taulukko 8. Yleisimmät haittavaikutukset tutkimuksissa 1, 2, ja 3. Kaikki taulukossa esitetyt haitat eivät välttämättä ole hoitoon liittyviä (treatment related). (Bjermer ym. 2016, Castro ym. 2015a).

	Tutkimus 1		Tutkimus 2		Tutkimus 3	
	Lume (n=243)	Resliitsumabi 3 mg/kg (n=245)	Lume (n=232)	Resliitsumabi 3 mg/kg (n=232)	Lume (n=105)	Resliitsumabi 3 mg/kg (n=103)
HAITTA-VAIKUTUKSET¹	%	%	%	%	%	%
Kaikki haittavaikutukset	85	80	87	76	63	59
Astman paheneminen	52	40	51	29	19	16
Ylähengitystieinfektio	13	16	7	3	3	5
Nenänielun tulehdus (nasopharyngitis)	14	11	24	19	4	6
Sinuiitti	12	9	4	4	3	4
Päänsärky	12	8	7	14	6	11
Influenssa	9	7	3	3	N/A	N/A
Pahoinvointi	4	5	1	<1	0	2
Keuhkoputkentulehdus	10	5	6	<1	5	2
Virtsatieinfektio	5	5	<1	0	3	4
Allerginen nuha	2	5	4	3	4	<1
Suun ja nielun kipu (oropharyngeal pain)	3	5	1	2	N/A	N/A
Selkääkipu	5	5	3	5	N/A	N/A
Nielutulehdus (pharyngitis)	5	4	3	3	3	<1
Yskä	5	4	3	1	N/A	N/A
Hengenahdistus	5	4	2	<1	<1	4
Hengitystieinfektio	2	2	3	4	N/A	N/A
Huimaus	5	2	2	3	N/A	N/A
VAKAVAT HAITTA-VAIKUTUKSET²	14	10	10	8	<1³	4³
Astma tai astman paheneminen ⁴	5	4	3	1	0	3
Keuhkokuume	0	<1	3	<1	0	1
Liikenneonnettomuus	0	0	1	<1	0	1
Sydäninfarkti	N/A	N/A	N/A	N/A	1	0
Sinuiitti	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1
Kylkiluun murtuma	N/A	N/A	N/A	N/A	0	1
KESKEYTYKSEEN JOHTANEET HAITTA-VAIKUTUKSET	3	2	4	3	10	6

N/A: tietoa ei saatavilla

¹Haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 5 %:lla missä tahansa ryhmässä tutkimusjakson aikana (tutkimukset 1 ja 2) tai yli 2 %:lla resliitsumabi-hoitoryhmässä (tutkimus 3)

²Vakavat haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 1 %:lla missä tahansa ryhmässä tutkimusjakson aikana (tutkimukset 1 ja 2)

³Tutkimuksessa 3 yhdellä resliitsumabi-ryhmän potilaalla esiintyi useampia vakavia haittavaikutuksia. Yksikään tutkimuksen 3 vakavista haittavaikutuksista ei ollut tutkimuslääkkeeseen liittyvä.

⁴Tutkimuksissa 1 ja 2 tällä tarkoitetaan astmaa, tutkimuksessa 3 astman pahenemista

3.7 Epävarmuustekijät

3.7.1 Kuinka kauan resliitsumabi-hoitoa tulisi jatkaa?

Resliitsumabi annostellaan neljän viikon välein ja se on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön (valmisteyhteenveto, resliitsumabi). Tarkkaa suositusta hoidon kestolle ei siis ole, eikä toistaiseksi ole määritelty kriteerejä hoidon keskeyttämiselle (tiedonanto, myyntiluvan haltija). Hoidon jatkamista tulisi kuitenkin arvioida vähintään kerran vuodessa. Myös vertailuhoito

mepolitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön eikä hoidon kestoa ole tarkemmin määriteltä (valmisteyhteenveto, mepolitsumabi).

3.7.2 Miten reslitsumabi-hoidon lopettaminen vaikuttaa hoidon lopputuloksiin?

Toistaiseksi tiedetään hyvin vähän siitä, miten reslitsumabi-hoidon lopettaminen vaikuttaa astman hallintaan. Seuranta-ajat eri tutkimuksissa ovat varsin lyhyet⁸, 3–4 kuukautta hoidon päättymisestä tai keskeyttämisestä (tutkimuksessa 3 vain 4 viikkoa). Esimerkiksi veren eosinofiilipitoisuuden on todettu nousevan tai palautuvan lähtötasolle 3–4 kuukauden seurannassa hoidon päättymisen jälkeen (Castro ym. 2015a, Corren ym. 2016, Murphy ym. 2015). Muiden tulostuuttajien osalta ei ole raportoitu seurantakäynnin tietoja. Myös myyntiluvan haltija totesi vastauksessaan, ettei käytettävissä olevan datan perusteella tiedetä, kuinka kauan reslitsumabi-hoidon vaikutus kestää hoidon päättymisen jälkeen.

3.7.3 Voiko reslitsumabi-annosta pienentää, kun astman hallinta paranee?

Yksi astman hoidon keskeisistä tavoitteista on lisätä tai vähentää hoitoa taudin hallinnan mukaan siten, että hoitotasapaino säilyisi kuitenkin hyvänä. Käypä hoito -suosituksen (2012) mukaan tarpeetonta monilääkitystä pitäisi välttää, ja astmalääkityksen keventämistä tulisi kokeilla, mikäli astmaoireet ovat olleet hyvässä hallinnassa pitkään (esimerkiksi 6 kuukauden ajan). Reslitsumabi-tutkimuksissa hoitoannoksia ei kuitenkaan pienennetty vaan reslitsumabin annostelu säilyi muuttumattomana koko tutkimuksen ajan. Tutkimuksesta 3 kuitenkin tiedetään, että reslitsumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin on parempi annoksella 3 mg/kg kuin annoksella 0,3 mg/kg.

3.7.4 Onko reslitsumabi-hoidolla vaikutusta systeemisen kortikosteroidihoidon haittojen ilmaantuvuuteen?

Osa vaikeaa astmaa sairastavista potilaista joutuu käyttämään säännöllisesti systeemistä kortikosteroidihoitoa, johon tunnetusti voi liittyä monenlaisia haittavaikutuksia. Tutkimuksen 1 potilaista 19 %:lla ja tutkimuksen 2 potilaista 12 %:lla oli sisäänottohetkellä käytössä suun kautta annosteltava (systeeminen) kortikosteroidi. Sitä ei kuitenkaan tiedetä, oliko reslitsumabi-hoidolla vaikutusta säännöllisesti käytettävän systeemisen kortikosteroidihoidon tarpeeseen ja siten myös kortikosteroidista johtuvien haittojen ilmaantuvuuteen. Lopputulosmuuttujana raportoitiin ainoastaan astman pahenemisvaiheisiin liittyvien lyhyiden (vähintään 3 vuorokautta kestävien) systeemisten kortikosteroidikuurien tarve. Tutkimusten 1 ja 2 yhdistetyssä aineistossa reslitsumabi-ryhmän potilailla tarve oli keskimäärin 0,9 kuuria vähemmän kuin lumeryhmän potilailla (taulukko 5).

Tällä hetkellä on meneillään faasin III kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus (NCT02501629, ks. taulukko 4), jossa selvitetään reslitsumabi-hoidon vaikutuksia systeemisen kortikosteroidin päivittäisannokseen. Tutkimuksen varsinaisena tarkoituksena (ensisijaisena tai toissijaisena lopputulosmuuttujana) ei kuitenkaan ole selvittää, vähentääkö reslitsumabi-hoito systeemisen kortikosteroidin haittavaikutuksia tai niiden hoitoon liittyviä kustannuksia.

3.7.5 Lisätiedon kerääminen

Mikäli reslitsumabi-hoito otetaan käyttöön yhdeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdoksi, olisi hoidon kliinisen käytön yhteydessä tarkoituksenmukaista kerätä lisätietoa, jonka avulla voitaisiin saada tarkempaa selvyyttä seuraaviin kysymyksiin:

- Millaisille potilaille reslitsumabi-hoito kannattaa aloittaa?
- Kuinka kauan reslitsumabi-hoitoa kannattaa jatkaa?
- Millaisia hoitovasteita reslitsumabi-hoidolla voidaan saavuttaa terveydenhuollon arjessa?

Tämä edellyttäisi hoidon aloituksen yhteydessä selkeää dokumentaatiota hoidon aloittavista potilaista (ikä, sukupuoli, astman pahenemisvaiheet 12 kuukauden ajalta ennen hoidon aloitusta, aiempi lääkitys, keuhkofunktio, elämänlaatu, astmaoireiden hallinta, veren eosinofiilipitoisuus).

Reslitsumabi-hoidon aikana tulisi dokumentoida hoidon mahdolliset keskeytykset, niiden ajankohta ja syyt. Hoidon aikana hoitovastetta (astman pahenemisvaiheet ja niihin liittyvät

⁸ tutkimukset 1 ja 2: 90 päivää (Castro ym. 2015a), tutkimus 4: 12 viikkoa (Corren ym. 2016), tutkimus 5: 4 kuukautta (Murphy ym. 2015)

mahdolliset sairaalajaksoit sekä sairauslomien) ja systeemisen kortikosteroidin käyttöä tulisi dokumentoidusti seurata vähintään vuoden välein.

Edellyttäen, että tällaiset tiedot saataisiin kerättyä rakenteellisessa ja yhdenmukaisessa muodossa potilastietojärjestelmistä tai rekistereistä, voitaisiin näin muodostuvasta aineistosta arvioida tarkemmin hoidon kestoa ja mahdollisten keskeytysten syitä. Lisäksi voisi olla mahdollista tarkentaa hoidon kohderyhmää sekä arvioida hoitotuloksia käytännössä. Tällä hetkellä kaikkea tarvittavaa tietoa ei kuitenkaan kirjata potilastietojärjestelmiin rakenteellisessa muodossa, ja tämä hankaloittaa lisätiedon keräämistä.

Edellä esitetyissä määrittelyissä on soveltuvin osin hyödynnetty myyntiluvan haltijan toimitamaa vastausta siitä, millaista lisätietoa tulisi kerätä reslitsumabi-hoidosta sen kliinisen käytön yhteydessä.

3.8 Pohdinta

Reslitsumabin vaikutus lopputulosmuuttujiin on eri tutkimuksissa johdonmukainen ja suotuisa lumeeseen verrattuna. Vaikutukset ovat kuitenkin pieniä, ja esimerkiksi vaikutuksia elämänlaatuun (AQLQ), astmaoireisiin (ASUI), astman hallintaan (ACQ-7) ja uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV₁) ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. Reslitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla astman pahenemisvaiheita, jotka vaativat vähintään 3 päivää kestävästä systeemisen kortikosteroidihoidon, oli potilasvuotta kohti noin yksi vähemmän kuin lumeryhmässä. Sairaala- tai tehohoitoa vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudessa ei ole osoitettu eroa reslitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Sairaalajaksojen ilmaantuvuus reslitsumabi-ryhmässä oli kuitenkin hieman pienempi kuin lumeryhmässä.

Sekä reslitsumabi- että mepolitsumabi-tutkimuksissa on havaittavissa suuri Hawthorne-ilmiö. Tämä tarkoittaa, että kokeellisissa olosuhteissa reslitsumabi-ryhmän lisäksi myös lumeryhmässä on havaittu merkittäviä muutoksia esimerkiksi astman hallinnassa ja astmaoireissa sekä monissa muissa mitattavissa ominaisuuksissa. Ilmiölle kuvaavaa onkin, että 52 viikon kuluttua hoidon aloituksesta hoitovasteen kriteerit täytti reslitsumabi-ryhmässä 81 % ja lumeryhmässä 58 % potilaista. Merkittävä Hawthorne-ilmiö tulee ottaa huomioon erityisesti hoitohaaran sisällä tapahtuvia muutoksia tarkasteltaessa.

Reslitsumabi-hoidon haittavaikutuksina on raportoitu paljon tavanomaisia astmaan liittyviä oireita (esim. astman pahenemisvaiheet), jotka ovat todellisuudessa hoidon vaikuttavuuden mittareita. Haittavaikutusten tulokinnassa on syytä erottaa toisistaan varsinaiset hoitoon liittyvät haitat ja toisaalta sellaiset oireet, joiden syntymistä lääkehoidolla voidaan ehkäistä. Tämänhetkiset tulokset viittaavat siihen, että yleisimpien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pääsääntöisesti samaa suuruusluokkaa reslitsumabi- ja lumeryhmässä.

Reslitsumabia ei ole verrattu satunnaistetuissa faasin III tutkimuksissa muihin lääkehoitoihin, ja veren eosinofiilipitoisuuden erot tutkimuspopulaatioiden välillä estävät validin epäsuoran vertailun toiseen IL-5-vasta-aineeseen, mepolitsumabiin. Meneillään olevista tutkimuksista tunnistettiin IDEAL-poikkileikkaustutkimus, jossa arvioidaan vakavaa astmaa sairastavien potilaiden soveltuvuutta erilaisiin biologisiin hoitoihin (mepolitsumabi, omalitsumabi, reslitsumabi). Varsinaista vertailua hoitojen vaikuttavuudesta ja turvallisuudesta IDEAL-tutkimuksessa ei kuitenkaan tehdä.

Reslitsumabin käyttöä yli 75-vuotiailla on tutkittu hyvin vähän. Tutkimuksissa 1–3 ei ollut lainkaan mukana yli 75-vuotiaita, ja tutkimuksessa 4 potilaiden yläikäraja oli 65 vuotta. Eri-tyiskorvattaviin astmalääkkeisiin (korvausoikeus 203, J45-alkuinen ICD-10-diagnosikoodi) oikeutetuista henkilöistä Suomessa vuoden 2015 lopussa 33 % oli 65 vuotta täyttäneitä ja 14 % oli 75 vuotta täyttäneitä (tiedonanto, Kela).

Tällä hetkellä ei tiedetä, auttaako reslitsumabi-hoito vähentämään pitkäaikaiseen systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Mepolitsumabi-hoidon on todettu vähentävän systeemisen kortikosteroidihoidon tarvetta potilailla, jotka käyttivät vähintään kuuden kuukauden ajan ylläpitohoitona päivittäin 5–35 mg prednisonia (tai muuta vastaavaa kortikosteroidia) (Bel ym. 2014). 54 % mepolitsumabi-ryhmän potilaista ja 33 % lumeryhmän potilaista onnistui pienentämään päivittäistä kortikosteroidiannosta vähintään puolella (-50 %). Toisaalta 36 % mepolitsumabi-ryhmän potilaista ja 56 % lumeryhmän potilaista ei kyennyt lainkaan vähentämään systeemistä kortikosteroidia. Tässä SIRIUS-tutkimuksessa ei suoranaisesti selvitetty, auttaako mepolitsumabi-hoito vähentämään systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyviä haittavaikutuksia.

Reslitsumabin kliiniseen käyttöön ja hoidollisiin vaikutuksiin liittyy joitakin epävarmuustekijöitä. Sen vuoksi olisi tärkeää kerätä lisätietoa reslitsumabi-hoidon käytöstä, kustannuksista, hoitotuloksista ja turvallisuudesta sen mahdollisen kliinisen käytön yhteydessä. Lisänäytön järjestelmällinen kerääminen uusien lääkkeiden käyttöönoton yhteydessä on muutoinkin kannatettava ajatus.

Mikäli reslitsumabi-hoito haluttaisiin kohdentaa sen käyttöaihetta suppeammalle potilasjoukolle, eräissä abstrakteissa ja postereissa on julkaistu ennalta määrittämättömien alaryhmä-analysien tuloksia. Tulosten tulkinnassa tulisi kuitenkin huomioida, että ne perustuvat jälkikäteen tehtyihin alaryhmä-analyysiin eikä niistä ole toistaiseksi saatavilla vertaisarvioituja julkaisuja. Tällä hetkellä käytettävissä olevat alaryhmä-analysit eivät mahdollista luotettavasti hoidon kohderyhmän rajaamista.

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että reslitsumabi-hoidon vaikutukset ovat sinänsä johdonmukaisia. Ne ovat kuitenkin pääosin niin vaatimattomia, että ne eivät ole kliinisesti merkittäviä tai niiden kliininen merkittävyys on epäselvä.

4 KUSTANNUKSET

Tässä luvussa esitetään reslitsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset sekä arvio budjettivaikutuksesta. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset esitetään myös mepolitsumabin osalta, vaikka mepolitsumabi-hoidon kohderyhmä poikkeaa reslitsumabi-hoidon kohderyhmästä, ja näiden hoitojen vertailu kliinisen vaikuttavuuden osalta ei ole tarkoituksenmukaista. Edellä mainitusta syystä budjettivaikutuksen arviointi tehtiin vain standardihoitoon verrattuna. Budjettivaikutuksia arvioitiin Fimean rakentamalla budjettivaikutusmallilla viiden vuoden aikajaksolla.

4.1 Reslitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset

Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset on esitetty taulukossa 9. Kustannukset on laskettu esimerkkipotilaalle, jonka paino on 77,8 kg. Tämä on suomalaisten miesten ja naisten keskipaino⁹, joka on painotettu väestön sukupuolijakaumalla¹⁰.

Reslitsumabia on Suomessa saatavilla 100 mg:n pakkauksina (tukkuhinta 557,00 € marraskuussa 2016). Vuoden 2017 aikana markkinoille tulee myös 25 mg pakkaus, jonka tukkuhinnaksi arvioitiin neljäsosa 100 mg pakkauksen hinnasta (myyntiluvan haltijan antama tieto). Esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan 234 mg reslitsumabia (3 mg/kg). Tämä tarkoittaa kahta 100 mg:n pakkausta ja kahta 25 mg pakkausta. Tällöin yhden annostelukerran keskimääräiset lääkekustannukset reslitsumabille ovat 1 392,50 euroa olettaen, ettei ylijäävää osuutta injektioapulosta voida hyödyntää. Mikäli kustannukset lasketaan milligramma-hinnalla olettaen, ettei lääkehävikkiä synny, yhden annostelukerran lääkekustannukset esimerkkipotilaalle ovat 1 300,05 euroa. Lääkehävikin arvo jokaiselta annostelukerralta on siis noin 100 euroa.

Mepolitsumabia on Suomessa saatavilla 100 mg:n pakkauksina, ja suositeltu kerta-annos aikuisille on 100 mg (eli yksi pakkaus) ihonalaisena injektiona. Yhden pakkauksen tukku- myyntihinta marraskuussa 2016 oli 1 293,05 euroa. Mepolitsumabin annostelussa ei synny lääkehävikkiä.

Taulukko 9. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset¹ yhtä annostelukertaa kohden sekä yhden vuoden ajalta.

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

¹Lääkekustannukset perustuvat tukkumyyntihintoihin, ja ne on laskettu potilaalle, jonka paino on 77,8 kg.

Reslitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 20–50 minuuttia kestäväenä infuusiona ja mepolitsumabi ihonalaisena injektiona. 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.

⁹ miesten keskipaino 85,5 kg ja naisten 70,4 kg (FINRISKI 2012)

¹⁰ 31.12.2015 väestöstä 49,2 % oli miehiä ja 50,8 % naisia (Tilastokeskus 2016)

Sekä reslitsumabia että mepolitsumabia annostellaan neljän viikon välein. Mikäli hoidon kes-
toissa ei ole eroa, annostelukustannusten suuruus on sama molemmissa hoitovaihtoehdois-
sa.

Reslitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset yhden vuoden ajalta ovat esimerkki-
potilaalle (77,8 kg) noin 20 100 euroa (taulukko 9). Se on noin 1 300 euroa enemmän kuin
mepolitsumabi-hoidon kustannukset vastaavalta ajanjaksolta.

4.2 Reslitsumabi-hoidon budjettivaikutus

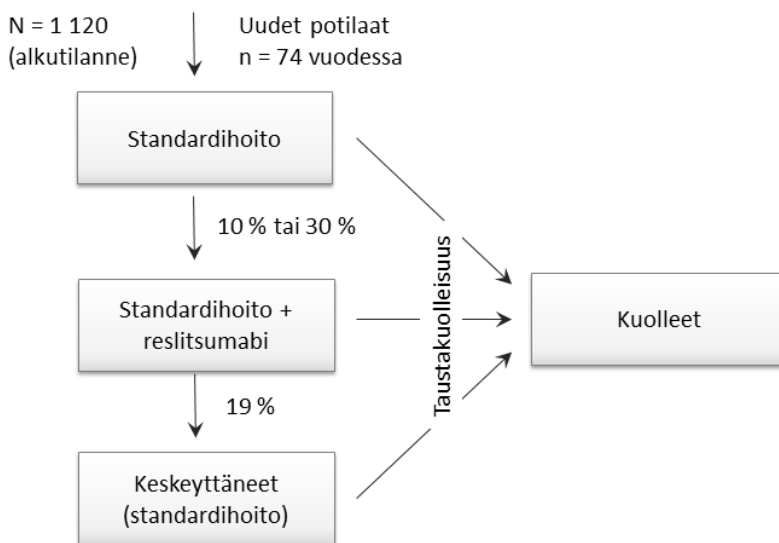
Reslitsumabi-hoidon budjettivaikutuksen arviointia varten Fimeassa rakennettiin simulaatio-
malli. Mallin avulla ennustetaan reslitsumabi-hoidossa olevien potilaiden lukumäärää ja hoi-
don kustannuksia ensimmäisten viiden vuoden aikana mahdollisen käyttöönoton jälkeen.

Tässä luvussa kuvataan lyhyesti arvioinnissa käytetyt menetelmät, tulokset ja niihin liittyvät
epävarmuustekijät. Lyhyestä aikavälistä johtuen kustannuksia ei diskontattu. Kustannuksis-
sa huomioitiin lääke- ja annostelukustannusten lisäksi muut terveydenhuollon suorat kus-
tannukset sekä sairauslomista ja sairaalajaksoista aiheutuvan työajan menetyksen arvo.

4.2.1 Menetelmät

Budjettivaikutusmalli

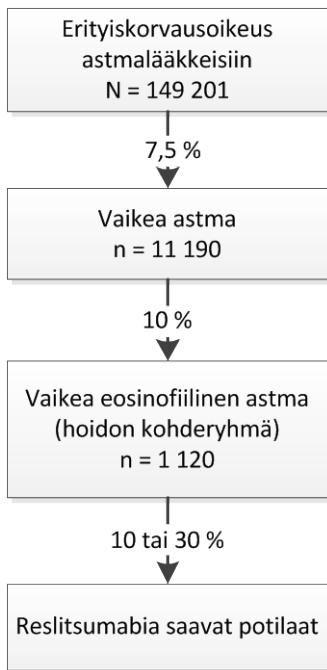
Simulaatiomalli on rakenteeltaan ja toiminnaltaan Markov-tyyppinen tilasiirtymämalli (ku-
vio 6). Mallissa on neljä vaihtoehtoista tilaa, joiden välillä potilaat liikkuvat tietyin siirtymäto-
dennäköisyyksin. Yhden syklin pituus mallissa on yksi vuosi ja tarkasteltava ajanjakso on
viisi vuotta.



Kuvio 6. Simulaatiomallin rakenne.

Potilasmäärä ja uudet tapaukset

Mallissa käytetty alkutilanteen potilasmäärän arvio (n = 1 120, *kuviot 6 ja 7*) perustuu niiden
18 vuotta täyttäneiden henkilöiden lukumäärään, joilla oli voimassa oleva Kelan erityiskor-
vausoikeus (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). Eosinofiilista astmaa sairastavien
potilaiden määrästä ei ole tarkkaa tietoa. Mallissa käytetty arvio perustuu suomalaisen tut-
kimukseen, jonka mukaan 25 %:lla huonossa hoitotasapainossa olevista astmapotilaista ve-
ren eosinofiilipitoisuus oli suurempi kuin 320 solua/ μ l (Tuomisto ym. 2016). Tämän tiedon
perusteella oletettiin, että niiden potilaiden osuus, joilla eosinofiilipitoisuus on reslitsumabi-
hoidon edellyttämällä tasolla (vähintään 400 solua/ μ l), olisi noin 10 %.



Kuvio 7. Arvio potilasmäärästä.

Malliin vuosittain tulevien uusien tapausten määrä ($n = 74$, *kuvio 6*) ensimmäisen vuoden jälkeen perustuu vuonna 2015 aikuisille (18 vuotta täyttäneille) myönnettyihin uusiin erityiskorvausoikeuksiin. Astmadiagnoosin (J45) perusteella korvausoikeuden (203) sai 9 886 aikuista (tiedonanto, Kela). Näistä henkilöistä reslitsumabi-hoidon piiriin päätyvien osuus arvioitiin samalla tavoin kuin alkutilanteen potilasmäärä. Malliin tulevien uusien potilaiden keski-ikäksi arvioitiin 44 vuotta, joka mukaillee potilaiden ikäjakaumaa tutkimuksissa 1, 2 ja 3 (Bjerner ym. 2016, Castro ym. 2015a). Potilaiden ikä vaikuttaa mallissa ainoastaan taustakuolleisuuteen.

Siirtymätodennäköisyydet

Toistaiseksi ei tiedetä, kuinka moni hoidon kohderyhmään kuuluvista potilaista ($n = 1\,120$) tulisi saamaan reslitsumabia. Tässä arvioinnissa rakennettiin kaksi skenaariota, joissa vuosittain reslitsumabi-hoitoa saavien potilaiden määräksi arvioitiin 10 % ja 30 % hoidon kohderyhmään kuuluvista potilaista (*kuvio 7*). Nämä osuudet vastaavat samalla vuotuista siirtymätodennäköisyyttä standardihoidosta reslitsumabia sisältävän hoitoon.

Reslitsumabi-hoidon keskeyttämisen vuotuiseksi todennäköisyydeksi arvioitiin 19 %. Arvio perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan responder-analyysiin, jonka mukaan hoidosta hyötävien potilaiden osuudeksi arvioitiin 81 % 52 viikon kohdalla (ks. alaluku 3.3.2). Mallissa oletettiin, että hoito keskeytyy niillä potilailla, jotka eivät hyödy hoidosta (19 %).

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 tutkimuksissa 1 ja 2 esitettyihin tuloksiin (Castro ym. 2015a). Reslitsumabi-hoidossa olevilla sairaalahoitoa vaativan pahenemisvaiheen ilmaantuvuudeksi arvioitiin 7,7 per 100 potilasvuotta ja niillä, jotka eivät saa reslitsumabi-hoitoa, ilmaantuvuudeksi arvioitiin 12 per 100 potilasvuotta.

Muiden kuin sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden (yli kolmen päivän systeeminen kortikosteroidihoito) ilmaantuvuudeksi arvioitiin reslitsumabi-hoitoa saaville 66 per 100 poti-

lasvuotta ja niillä, jotka eivät saa reslitsumabi-hoitoa, ilmaantuvuudeksi arvioitiin 154 per 100 potilasvuotta.

Kustannukset

Mallissa käytetyt yksikkökustannukset on esitetty *taulukossa 10*.

Taulukko 10.
set.

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 vaativaan 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. Tehohoitoa vaativille pahenemisvaiheille ei laskettu erillistä hintaa, koska tehohoitoa vaativien tapausten määrä oletettiin hyvin pieneksi.

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 palkansaajien 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 €).

Reslitsumabi-hoidon vuotuiset lääkekustannukset laskettiin *taulukon 9* mukaisesti. Yhden hoitovuoden lääke- ja annostelukustannukset ovat 20 053 €. Hoidon alkamis- tai päättymisvuoden osalta huomioitiin vain puolet vuotuisista kustannuksista.

4.2.2 Tulokset

Skenaario 1: hoidettavien potilaiden vuosittainen osuus on 10 % vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista.

Skenaariossa 1 uusien hoidon aloittavien potilaiden vuosittainen osuus on 10 % niistä vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista, jotka eivät vielä ole saaneet reslitsumabihoitoa. Vuositasolla tämä tarkoittaa noin 100 uutta hoidon aloitusta vuosittain (*taulukko 11*). Hoito keskeytyy vuosittain 19 %:lla potilaista. Hoitovuosia kertyy 51–275. Lyhyellä aikavälillä hoitovuosien määrä lisääntyy, kun uusia potilaita siirtyy hoitoon nopeammin kuin hoito keskeytyy.

Vuosina 1–5 kertyy vuosittain noin 10–70 sairaalapäivää vähemmän verrattuna siihen, että reslitsumabihoitoa ei käytettäisi ollenkaan. Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 500–2 500 vuosittain. Näistä syntyy noin 40 000–230 000 euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa.

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

Taulukko 11. *Skenaarion 1 (reslitsumabi-hoidon aloittaa vuosittain 10 % hoidon kohderyhmästä) tulokset verrattuna tilanteeseen, jossa reslitsumabia ei käytetä.*

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet					
Uusia reslitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	112	108	104	101	98
Potilasvuodet yhteensä reslitsumabi-hoidossa ¹ , vuotta	51	131	192	239	275
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot					
Vältetyt sairaalapäivät	-13	-34	-50	-62	-71
Vältetyt sairauslomapäivät	-458	-1 184	-1 742	-2 168	-2 489
Kustannukset					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-42 658	-110 158	-162 098	-201 744	-231 645
Reslitsumabi-hoidon lääke- ja annostelu-kustannukset, €	1 014 665	2 620 249	3 855 704	4 798 728	5 509 975
Reslitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	972 008	2 510 091	3 693 606	4 596 985	5 278 330

¹Hoidon alkamis- tai päättymisvuoden osalta huomioitiin vain puolet vuotuisista kustannuksista

Skenaario 2: hoidettavien potilaiden vuosittainen osuus on 30 % vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista.

Skenaariossa 2 uusien hoidon aloittavien potilaiden vuosittainen osuus on 30 % niistä vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista, jotka eivät vielä ole saaneet reslitsumabihoitoa. Ensimmäisenä vuotena tämä tarkoittaa noin 340 uutta hoidon aloitusta, ja vuotena 5 noin 140 (taulukko 12). Uusien hoitoa aloittavien potilaiden määrä vähenee, koska reslitsumabihoitoon siirtyy vuosittain noin kolmannes vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista, ja hoidon kohderyhmään kuuluvien potilaiden joukko pienenee. Uusia hoidon kohderyhmään kuuluvia potilaita arvioidaan tulevan vuosittain 74.

Vuosina 1–5 kertyy vuosittain noin 40–140 sairaalapäivää vähemmän verrattuna siihen, että reslitsumabihoitoa ei käytettäisi ollenkaan (taulukko 12). Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 1 400–5 000 vuosittain. Näistä syntyy noin 130 000–470 000 euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa.

Reslitsumabi-hoidon aiheuttamat vuotuiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tällä ajanjaksolla 3,0–11,1 miljoonaa euroa (taulukko 12). Tämä tarkoittaa sitä, että mikäli hoidon aloittaa noin kolmannes hoidon kohderyhmään kuuluvista potilaista vuosittain, vuosittainen kustannusten lisäys on 2,9–10,6 miljoonaa euroa vuosina 1–5. Kustannusten nousu johtuu siitä, että hoidossa olevien potilaiden määrä kasvaa.

Taulukko 12.

Skenaariot 2 (reslitsumabi-hoidon aloittaa vuosittain 30 % hoidon kohderyhmästä) tulokset verrattuna tilanteeseen, jossa reslitsumabia ei käytetä.

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet					
Uusia reslitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	335	257	201	163	136
Potilasvuodet yhteensä reslitsumabi-hoidossa ¹ , vuotta	152	362	477	533	552
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot					
Vältetyt sairaalapäivät	-39	-93	-123	-138	-142
Vältetyt sairauslomapäivät	-1 375	-3 276	-4 325	-4 831	-5 001
Kustannukset					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	-127 973	-304 932	-402 484	-449 600	-465 428
Reslitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	3 043 996	7 253 191	9 573 591	10 694 318	11 070 794
Reslitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	2 916 023	6 948 260	9 171 107	10 244 718	10 605 367

¹Hoidon alkamis- tai päättymisvuoden osalta huomioitiin vain puolet vuotuisista kustannuksista

4.3 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Keskeisin budjettivaikutuksen arviointiin liittyvä epävarmuustekijä on vuosittain hoidettavien potilaiden määrä. Tämä riippuu sekä hoidon kohderyhmään kuuluvien potilaiden määrästä että reslitsumabi-hoidon käytön laajuudesta. Reslitsumabi-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset kuitenkin kasvavat potilasmäärän kasvaessa, ja kustannussäästöjä reslitsumabi-hoidolla ei voida saavuttaa.

Hoidon keskimääräisestä pituudesta ei ole saatavilla tietoa. Valmisteyhteenvedon mukaan reslitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen hoitoon, ja hoidon jatkamista tulisi arvioida vähintään kerran vuodessa. Mallinnuksessa oletettiin, että vuosittain hoito keskeytyy noin viidenneksellä hoidettavista potilaista. Oletus perustuu myyntiluvan haltijan arvioon hoidosta hyötyvistä potilaista. Mikäli hoito keskeytyy useammalla kuin viidenneksellä potilaista vuosittain, hoidon lisäkustannukset ovat edellä esitettyjä pienempiä. Vastaavasti kustannukset kasvavat edellä esitetystä, mikäli hoito keskeytyy tätä harvemmin. Pitkällä aikavälillä lisäkustannukset ovat suorassa suhteessa hoidon keston.

Kokonaisuudessaan arvioihin liittyy erittäin merkittävää epävarmuutta johtuen saatavilla olevan tiedon puutteista ja rajallisuudesta.

4.4 Pohdinta

Reslitsumabi-hoidossa yhden vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset esimerkiksi potilaalle (77,8 kg) ovat noin 20 100 euroa. Kustannus riippuu potilaan painosta ja tarvittavasta lääkepakkausten määrästä. Saatavilla olevat pakkaukset aiheuttavat usein lääkehävikkiä, mikäli yli jäävää osuutta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Tässä arvioinnissa kustannukset on laskettu olettaen, että saataville on lähiaikoina tulossa 25 mg:n pakkaus nykyisen 100 mg:n pakkauksen lisäksi. Tällöin myös lääkehävikin määrä pienenee.

Mikäli reslitsumabi-hoito otetaan Suomessa käyttöön 10–30 %:lle vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista vuosittain, arvioitu budjettivaikutus (kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna) on ensimmäisenä vuonna 1–3 miljoonaa euroa ja nousee viidentenä vuotena 5–10 miljoonaan euroon vuositasolla. Kyseiset summat ovat reslitsumabi-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset, joissa on huomioitu reslitsumabilla saavutettavat säästövaikutukset sairaalahoidossa ja sairauspoissaoloissa. Mallinnuksen perusteella vaikuttaa siltä, että reslitsumabi-hoidolla pystytään vaikuttamaan astman pahenemisvaiheiden aiheuttamiin kustannuksiin, mutta reslitsumabin lääkekustannukset ovat merkittävästi korkeammat kuin saavutetut säästöt.

Edellä kuvattu budjettivaikutus syntyy verrattuna siihen tilanteeseen, jossa reslitsumabihoitoa vastaavaa muuta hoitoa ei oteta käyttöön. Mikäli budjettivaikutusta laskettaisiin mepolitsumabihoitoon nähden, vuotuinen budjettivaikutus (reslitsumabin aiheuttama kustannusten lisäys) olisi lääke- ja annostelukustannusten osalta noin 1 300 euroa potilasta kohti. Varsinaista budjettivaikutusten vertailua mepolitsumabin ja reslitsumabin välillä ei ole mahdollista tehdä, koska hoitojen vaikutuksia ei voida verrata toisiinsa ja hoitojen kohderyhmät poikkeavat osittain toisistaan.

Kokonaisuudessaan reslitsumabin käyttöönotto tulee kasvattamaan terveydenhuollon kokonaismenoja, eli hoidolla saavutetut säästöt ovat oleellisesti pienemmät kuin hoidon lääkekustannukset. Potilaskohtaiset säästöt muissa terveydenhuollon kustannuksissa ja sairauspoissaoloihin liittyvissä tuottavuuskustannuksissa (noin 800–900 €/hoitovuosi) ovat pienet verrattuna reslitsumabin lääke- ja annostelukustannuksiin (noin 20 100 €/hoitovuosi).

Tämä budjettivaikutusanalyysi huomioi terveydenhuollon suorat kustannukset (sairaalahoitajaksot ja astman pahenemisvaiheiden hoito) sekä sairauslomista johtuvat tuotannonmenetykset. Arvioitaessa lääkkeen käyttöönottoa, tulisi miettiä, onko potilaskohtainen noin 19 000 euron vuotuinen lisäkustannus kohtuullinen. Tätä tulisi arvioida suhteessa reslitsumabin melko vähäisiin elämänlaatuun ja oireiden lievittymiseen liittyviin vaikutuksiin, jotka eivät aiheuta suoria säästöjä yhteiskunnalle.

- Ayars AG, Altman LC, Potter-Perigo S, ym. Sputum hyaluronan and versican in severe eosinophilic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(1):65-73
- 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
- Bjerner L, Lemiere C, Maspero J ym. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma with Elevated Blood Eosinophil Levels: a Randomized Phase 3 Study. *CHEST* (2016), doi: 10.1016/j.chest.2016.03.032.
- 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 Sep 2. pii: S0140-6736(16)31324-1. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1. [Epub ahead of print]
- Bime C, Wei C, Holbrook J ym. Asthma Symptom Utility Index: Reliability, validity, responsiveness, and the minimal important difference in adult asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Nov;130(5):1078-84. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.058. Tekstiviite (Bime ym. 2012)
- Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L, ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus. Osa 2: Tutkimuksen taulukko-liite. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, raportti 22/2013. www.julkari.fi/handle/10024/114942 [siteerattu 21.10.2016]. Tekstiviite: (FINRISKI 2012)
- Canvin J, Noble R, Djukanovic R ym. Early identification of responders to reslizumab at 16 weeks using an algorithm derived from the pivotal clinical studies of severe eosinophilic asthma (SEA) patients. European Respiratory Society (ERS) International Conference, Sept 2016, London UK. Poster #OA2998
- 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. Tekstiviite (Castro ym. 2015a)
- Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME. Corrections. 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 Apr;3(4):e15. Tekstiviite (Castro ym. 2015b)
- Corren J, Weinstein S, Janka L ym. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *CHEST* (2016), doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018.
- 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
- 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]. Tekstiviite (GINA 2016)
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CINQAERO: EPAR – Public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. First published 2.9.2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf [siteerattu 12.9.2016] Tekstiviite (EPAR 2016)
- European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). NUCALA: EPAR – Public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003860/0000. First published 3.12.2015 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003860/WC500198038.pdf [siteerattu 2.12.2015] Tekstiviite (EPAR 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 Sep 5. pii: S0140-6736(16)31322-8. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8. [Epub ahead of print]
- Haldar P, Brightling CE, Hargadon B ym. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009 Mar 5;360(10):973-84
- 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]

Juniper E, Guyatt G, Willan A, ym. Determining a minimal important change in a disease-specific quality of life instrument. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 81-87 (Tekstiviite Juniper ym. 1994a)

Juniper E, O'Byrne P, Guyatt G, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999; 14: 902-7 (Tekstiviite Juniper ym. 1994b)

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveysten 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]

Kelasto-raportit. Kela / Tilasto- ja tietovarastoryhmä tilastot@kela.fi / NIT084A. <http://www.kela.fi/kelasto>.viimeksi muokattu 19.9.2016. [siteerattu 10.10.2016]

Käypä hoito -suositus, astma, 24.9.2012. www.kaypahoito.fi [siteerattu 15.12.2016]

Murphy K, Jacobs J, Bjermer L ym. 2015. Long-term safety and efficacy of reslizumab in patients with inadequately controlled, moderate-to-severe asthma and elevated blood eosinophil counts: an open-label extension study. Presented at the American Thoracic Society (ATS) International Conference, Denver, Colorado, USA, May 15–20, 2015

Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M ym. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med*. 2009 Mar 5;360(10):985-93

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, Bax L, Walters N. 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

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

Säynäjäkangas O, Keistinen T. Miten astmakuolema voidaan välttää? *Suomen Lääkärilehti* 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

Valmisteyhteenvedo, mepolizumabi, 15.4.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf [siteerattu 13.10.2016]

Valmisteyhteenvedo, reslizumabi (Cinqaero®), 2.9.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf [siteerattu 12.9.2016]



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