

Remdesiviiri

Arviointikooste (julkaistu 8/2020)

Arvioitu käyttöaihe: Remdesiviiri on tarkoitettu koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville), joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähapetta.

Arviointiryhmä

Ulla Härkönen

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

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

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

Kliininen asiantuntija

Anneli Lauhio

LT, dosentti, sisätautien- ja infektiosairauksien
erikoislääkäri
Yliääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

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

Sisällysluettelo

1.	Johdanto	4
2.	Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot	5
2.1.	Remdesiviiri	5
2.2.	Muut COVID-19-taudin hoitovaihtoehdot	5
3.	Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	6
3.1.	Kliinisten tutkimusten kuvaus	6
3.2.	Hoidolliset vaikutukset	9
3.2.1.	Toipumisaika, potilaiden kliininen status ja sairaalahoidon kesto	9
3.2.2.	Kuolleisuus	11
3.2.3.	Antiviraalinen vaikutus	11
3.3.	Alaryhmäanalyysit	11
3.4.	Turvallisuus	11
3.5.	Lisätiedon kerääminen	13
4.	Kustannukset	14
5.	Muiden maiden HTA-arvioinnit	15
6.	Pohdinta ja johtopäätökset	16
	Lähteet	17
	Liitteet	19

1. Johdanto

Joulukuussa 2019 Kiinan Wuhanissa tunnistettiin uusi SARS-CoV2-virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Se aiheuttaa pääasiassa hengitystieoireina ilmenevän koronavirustaudin (COVID-19-tauti), joka joissakin vakavissa tapauksissa voi johtaa akuuttiin hengitysvaikeusoireyhtymään (acute respiratory distress syndrome, ARDS) tai kuolemaan. COVID-19-tautiin ei toistaiseksi ole rokotetta tai parantavaa hoitoa.

Maaliskuussa 2020 COVID-19-tauti oli levinnyt maailmanlaajuisesti pandemiaksi (WHO 2020). Elokuun alkuun (4.8.2020) mennessä se oli todettu 18,3 miljoonalla henkilöllä, ja kuolleita oli lähes 694 000 (ECDC 2020).

WHO:n hätätilajulistuksen seurauksena Euroopan lääkevirasto (EMA) on ottanut käyttöön poikkeukselliset nopeutetut myyntilupamenettelyt COVID-19-taudin lääkehoitoihin liittyen. Remdesiviiri on ensimmäinen lääke, joka on saanut Euroopassa myyntiluvan COVID-19-taudin hoitoon. Myyntilupa on myönnetty ehdollisena heinäkuussa 2020, ja valmisteeseen kohdistuu lisäseuranta.

Tämä arviointikooste käsittelee remdesiviirin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia COVID-19-taudin hoidossa. Arviointiaiheen tarkempi rajaus on esitetty **taulukossa 1**. Kooste perustuu julkisesti saatavilla olevaan materiaaliin. Lisäksi remdesiviirin myyntiluvan haltija on Fimean pyynnöstä toimittanut joitakin lisätietoja, joita on hyödynnetty kustannusten arvioinnissa (**luku 4**).

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Potilasryhmä	Aikuispotilaat ja nuoret (ikä ≥ 12 vuotta ja paino ≥ 40 kg), joilla on koronaviruksen (COVID-19) aiheuttama keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähappea.
Arvioitava lääkehoito	Remdesiviiri + standardihoito
Vertailuhoidot	Standardihoito
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">• Kuolleisuus• Toipuminen ja kliininen status• Antiviraalinen vaikutus• Haittavaikutukset• Kustannukset

2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

2.1. Remdesiviiri

Remdesiviiri on viruksen RNA-polymeraasin estäjä. Se häiritsee viruksen RNA:n eli viruksen geneettisen materiaalin tuotantoa, mikä estää virusta monistumasta solujen sisällä. Tämä voi auttaa elimistöä selviytymään virusinfektiosta ja nopeuttaa paranemista. (EMA 2020, Yleistiedot Veklury-valmisteesta)

Heinäkuussa 2020 myönnetyn ehdollisen myyntiuvan mukaan remdesiviiri on tarkoitettu koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoitoon aikuisille ja nuorille (vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville), joilla on keuhkokuume ja jotka tarvitsevat lisähappea. Se annostellaan laskimoon 30–120 minuuttia kestävässä infuusiona. Suositeltu annos on ensimmäisenä hoitopäivänä yksi 200 mg:n latausannos ja toisesta päivästä alkaen 100 mg kerran päivässä. Hoidon suositeltu kesto on vähintään 5 vuorokautta ja enintään 10 vuorokautta. (Valmisteyhteenveto, remdesiviiri)

2.2. Muut COVID-19-taudin hoitovaihtoehdot

Remdesiviiri on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen valmiste COVID-19-taudin hoitoon, joten vakiintuneita hoitokäytäntöjä ei ole. Useita erilaisia hoitovaihtoehtoja on kokeiltu kuten esimerkiksi viruslääkkeitä, (hydroksi)klorokiiniä, interferoni-beeta-valmisteita, interleukiini-6:n estäjiä, glukokortikoideja ja plasmahoitoja. Tässä arvioinnissa vertailuhoitona on ”standardihoito”, joka käytännössä tarkoittaa mitä tahansa kokeellista hoitoa sekä oireenmukaista hoitoa. Kaikissa tutkimuksissa standardihoidon käsitettä ei ole tarkasti määritelty eikä potilaiden saamia oheishoitoja ole välttämättä kerrottu.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Kliinisten tutkimusten kuvaus

Remdesiviirin ehdollinen myyntilupa perustuu neljään faasin III tutkimukseen, joista kaksi on lumekontrolloituja ja kaksoissokkoutettuja (**taulukko 2**). Myyntilupa perustuu ensisijaisesti NIAID-ACTT-1-tutkimuksen tuloksiin. (EPAR)

NIAID-ACTT-1-tutkimus (remdesiviiri vs. lume, pivotaalitutkimus)

NIAID-ACTT-1-tutkimus (first stage Adaptive Covid-19 Treatment Trial) on lumekontrolloitu kaksoissokkoutettu kansainvälinen pivotaalitutkimus, jossa valtaosalla potilaista (89 %) oli vakava tautimuoto. Tutkimuksen rahoittaja ja tutkimuksesta vastaava taho oli yhdysvaltalainen National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).

Remdesiviiri-ryhmään satunnaistettiin 541 potilasta ja lumeryhmään 522. Lopullisessa analyysissä oli mukana vastaavasti 538 ja 521 potilasta, koska muutamasta potilaasta ei saatu seurantadataa alkutilanteen jälkeen. Tulokset on raportoitu ajankohdasta 28.4.2020, jolloin tutkimus oli päättynyt eli 29 päivän seuranta oli tullut täyteen 69 %:lla potilaista. Analyysissä todettiin remdesiviirille suotuisia tuloksia, joiden vuoksi sokkoutus purettiin ja kaikille potilaille tarjottiin mahdollisuus remdesiviiri-hoitoon 30.4.2020 lähtien (EPAR).

Remdesiviiri-ryhmän potilaista 33 % (n = 180) sai 10 hoitopäivän annoksen. Osalla potilaista hoito jäi lyhyemmäksi. Yleisimmät syyt lyhyemmälle hoidon kestolle olivat toipuminen (31 %), kuolema (4 %) ja väliin jääneet lääkeannokset (2 %). Osalla potilaista hoito jatkui edelleen tai dataa ei ollut saatavilla tiedonkeruun ajankohtana.

Lumeryhmän potilaista 36 % (n = 185) sai 10 hoitopäivän annoksen. Osalla potilaista hoito jäi lyhyemmäksi. Yleisimmät syyt lyhyelle hoidon kestolle olivat toipuminen (23 %), kuolema (5 %) ja väliin jääneet lääkeannokset (5 %). Osalla potilaista hoito jatkui edelleen tai dataa ei ollut saatavilla tiedonkeruun ajankohtana.

Potilaiden mediaani-ikä oli 58,9 vuotta, ja 64 % oli miehiä. 65-vuotiaita tai vanhempia oli 36 %. Painoindeksin mediaani oli 30,6. Yleisimmät perussairaudet olivat verenpainetauti (50 %:lla potilaista), obeositeetti (37 %) ja tyypin 2 diabetes (30 %). Mediaaniaika oireiden alusta satunnaistamiseen oli 9 päivää. Suurimmalla osalla potilaista (89 %) oli vakava tautimuoto, ja 11 %:lla oli lievä tai keskivaikea tauti. Vakavalla taudilla tarkoitettiin jotakin seuraavista: mekaanisen ventilaation tai lisähapen tarve, saturaatio huoneilmalla ≤ 94 % tai hengitystaajuus ≥ 24 / min. Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu tarkemmin esimerkiksi Euroopan lääkeviraston arviointiraportin (EPAR:n) taulukossa 11 (s. 88–89).

5758-tutkimus (remdesiviiri vs. lume, ”China study”)

CO-US-540-5785 (jatkossa 5758-tutkimus) on lumekontrolloitu kaksoissokkoutettu tutkimus. Tämä tutkijalähtöinen¹ tutkimus toteutettiin 10 sairaalassa Kiinassa, Wuhanin alueella.

Tutkimukseen oli suunniteltu rekrytoitavan 650 potilasta. Potilaiden rekrytointi keskeytettiin 12.3.2020 ja tutkimus lopetettiin 29.3.2020, koska epidemiatilanne oli Wuhanin alueella hallinnassa. Lisäksi tutkimusprotokollassa määritellyt lopetuskriteerit täyttyivät. Tutkimuksen interim-analyysistä luovuttiin ja tutkimuksesta raportoitiin keskeytyshetkellä käytettävissä olleet 236 potilaan tulokset. Tämän seurauksena alun perin suunniteltu tilastollinen voimakkuus väheni 80 %:sta 58 %:iin.

Lähes kaikki potilaat saivat tutkimuslääkettä vähintään 5 päivän ajan: remdesiviiri-ryhmässä 5 potilaalla ja lumeryhmässä 2 potilaalla hoidon kesto oli alle 5 päivää. (Wang ym. 2020)

¹ Tutkimuksen rahoittajia olivat Chinese Academy of Medical Sciences Emergency Project of COVID-19, National Key Research and Development Program of China, the Beijing Science and Technology Project (Wang ym. 2020).

Taulukko 2. Yhteenveto keskeisimmistä remdesiviiri-tutkimuksista.

Tutkimus	NIAID-ACTT-1 (5776)	5758 ("China study")	5773 (vakava tauti)	5774 (keskivaikea tauti)
Tutkimus-asetelma	Faasin III satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus	Faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus
Tunnisteet	CO-US-540-5776, NCT04280705	CO-US-540-5758, NCT04257656	GS-US-540-5773, NCT04292899, 2020-000841-15	GS-US-540-5774, NCT04292730, 2020-000842-32
Sisäänto-kriteerit	Sairaalahoidossa olevat aikuiset, joilla on varmistettu SARS-CoV-2-infektio ja jokin seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> kuvantamistutkimuksella todettuja infiltraatteja, happisaturaatio huoneilmalla $\leq 94\%$, lisähapen tarve mekaanisen ventilaation tarve 	Aikuiset, joilla on RT-PCR-varmennettu SARS-CoV-2-infektio, oireiden kesto enintään 12 päivää ja jokin seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> kuvantamistutkimuksella varmistettu keuhkokuume happisaturaatio huoneilmalla $\leq 94\%$, tai PaO_2/FiO_2-suhde ≤ 300 mmHg 	Sairaalahoidossa olevat ≥ 12 -vuotiaat, joilla on varmistettu SARS-CoV-2-infektio ja jokin seuraavista: <ul style="list-style-type: none"> kuvantamistutkimuksella todettuja keuhkoinfiltraatteja, happisaturaatio huoneilmalla $\leq 94\%$, lisähapen tarve 	Sairaalahoidossa olevat ≥ 12 -vuotiaat, joilla on COVID-19-infektio. Lisäksi edellytettiin seuraavia: <ul style="list-style-type: none"> happisaturaatio $> 94\%$ huoneilmalla ja kuvantamistutkimuksella todennetut keuhkoinfiltraatit
Keskeiset poissulku-kriteerit	<ul style="list-style-type: none"> ASAT tai ALAT yli 5-kertaiset viitearvon ylärajaan nähden tai eGFR < 30 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> Maksakirroosi ASAT tai ALAT yli 5-kertaiset viitearvon ylärajaan nähden vakava munuaisten vajaatoiminta 	<ul style="list-style-type: none"> Mekaanisen ventilaation tarve (15.3. lähtien sallittiin, myös ECMO sallittiin) Monielinvaurio ASAT tai ALAT yli 5-kertaiset viitearvon ylärajaan nähden CrCl < 50 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> ASAT tai ALAT yli 5-kertaiset viitearvon ylärajaan nähden CrCl < 50 ml/min
n (satunnais-tettujen määrä)	Remdesiviiri-ryhmä: 541 Lumeryhmä: 522	Remdesiviiri-ryhmä: 158 Lumeryhmä: 78	5 päivän ryhmä: 202 10 päivän ryhmä: 200	5 päivän ryhmä: 199 10 päivän ryhmä: 197 Standardihoito: 200
Interventio	Remdesiviiri 200 mg i.v. päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg kerran päivässä sairaalahoidon ajan, enintään 10 päivää. Jos potilas oli saanut paikallisen hoitosuosituksen mukaan lopinaviiri-ritonaviiriä, hydroksiklorokiiniä tai muuta hoitoa, sen jatkaminen sallittiin.	Remdesiviiri 200 mg i.v. päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg kerran päivässä päivinä 2–10. Muut kokeelliset COVID-19-hoidot kuten lopinaviiri-ritonaviiri sallittiin.	Remdesiviiri 200 mg i.v. päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg kerran päivässä 5 tai 10 päivän ajan. Muut tutkimukselliset hoidot kuten lopinaviiri-ritonaviiri tai hydroksiklorokiini olivat kiellettyjä.	Remdesiviiri 200 mg i.v. päivänä 1 ja sen jälkeen 100 mg kerran päivässä 5 tai 10 päivän ajan. Muut tutkimukselliset hoidot kuten lopinaviiri-ritonaviiri tai hydroksiklorokiini olivat kiellettyjä.
Vertailuhoito	Lume	Lume	-	Standardihoito
Ensisijainen lopputulos-muuttuja	Toipumiseen kulunut aika (time to recovery), päivään 29 mennessä. Toipumisella tarkoitettiin ensimmäistä päivää, jolloin kliininen status on 8-portaisella asteikolla arvioituna 1, 2 tai 3. (ks. liite 1).	Kliiniseen paranemiseen (clinical improvement) kulunut aika, päivään 28 mennessä. Paranemisella tarkoitettiin kahden pisteen pienenemistä 6-portaisella asteikolla tai kotiutumista sairaalahoidosta (ks. liite 1).	Kliininen status päivänä 14. Status arvioitiin 7-portaisella asteikolla (ks. liite 1)	Kliininen status päivänä 11. Status arvioitiin 7-portaisella asteikolla (ks. liite 1)
Lähteet	EPAR, Beigel ym. 2020	EPAR, Wang ym. 2020	EPAR, Goldman ym. 2020	EPAR

ASAT: aspartaattiaminotransferaasi; **ALAT:** alaniiniaminotransferaasi; **ECMO:** veren kehon ulkoinen happeuttaminen (extracorporeal membrane oxygenation); **eGFR:** glomerulusfiltraatio; **CrCl:** kreatiniinipuhdistuma; **i.v.:** laskimonsisäinen annostelu; **ITT-populaatio:** hoitoaieanalyysin mukainen populaatio; **PaO₂/FiO₂:** arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen.

Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu esimerkiksi Wang ym. 2020 -artikkelin taulukoissa 1 ja 2. Potilaat olivat hieman vanhempia kuin NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa: mediaani-ikä oli remdesiviiri-ryhmässä 66,0 vuotta ja lumeryhmässä 64,0 vuotta. Painoindeksiä ei ole raportoitu. Yleisimmät perussairaudet olivat verenpainetauti (46 % ja 38 %), diabetes (25 % ja 21 %) ja sepelvaltimotauti (9 % ja 3 %). Tautimuoto oli jossain määrin lievempi kuin NIAID-ACTT-1-tutkimuksen potilailla: vain yhdellä potilaalla 5758-tutkimuksessa oli hyvin vakava tautimuoto (ECMO²:n tai invasiivisen mekaanisen ventilaation tarve), kun NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa tähän kategoriaan luokiteltiin 26 % potilaista.

Remdesiviiri-ryhmän potilaista 65 % ja lumeryhmän potilaista 68 % oli saanut kortikosteroidihoitoa. Lähes kaikki potilaat (90 % ja 94 %) olivat saaneet antibiootteja. Muita potilaiden saamia hoitoja olivat muun muassa interferoni alfa-2b (29 % ja 38 %), lopinaviiri-ritonaviiri (28 % ja 29 %) ja vasopressorit (16 % ja 17 %). Vastaavia tietoja ei ole raportoitu NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta.

5773-tutkimus (vakava tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito)

GS-US-540-5773 (jatkossa 5773-tutkimus) on satunnaistettu sokkouttamaton kansainvälinen tutkimus, jossa potilaat saivat remdesiviiriä 5 tai 10 päivän ajan. Jälkikäteen on julkaistu myös artikkeli (Olender ym. 2020), jossa tuloksia verrataan standardihoitoa saaneiden potilaiden kohorttiin. Kaikilla potilailla oli vakava tautimuoto. Tutkimuksen pääasiallinen rahoittaja oli remdesiviirin myyntiluvan haltija Gilead Sciences.

Viiden päivän hoitoryhmässä 86 % (n = 172) sai suunnitellun hoidon kokonaisuudessaan ja 14 % (n = 28) keskeytti hoidon. Yleisimpiä keskeyttämisen syitä olivat kotiutuminen (n = 16), haittavaikutukset (n = 9), ja potilaan oma vetäytyminen (n = 2). Kymmenen päivän hoitoryhmässä vain 43 % (n = 86) sai suunnitellun hoidon kokonaisuudessaan ja 56 % keskeytti hoidon (n = 111). Toteutuneiden annosten mediaani oli 9 (interkvartaaliväli 5–10). Yleisimpiä keskeyttämisen syitä olivat kotiutuminen³ (n = 68), haittavaikutukset (n = 22) ja kuolema (n = 12).

Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu esimerkiksi EPAR:n taulukossa 14 (s. 103). Taustatiedoiltaan potilaat olivat suurin piirtein samankaltaisia kuin NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa. Hyvin vakavaa tautimuotoa sairastavia potilaita oli tässä tutkimuksessa kuitenkin vähemmän, koska poissulkukriteereitä olivat mekaanisen ventilaation ja ECMO:n tarve. Vaikka tutkimuksen sisäänottokriteerit sallivat vähintään 12-vuotiaiden lasten osallistumisen, mukana ei ollut yhtään lapsipotilaita (ikähaitari oli 20–98 vuotta). Lisäksi huomattava osa potilaista sai tutkimuslääkkeen ohella muita antiviruseräkkeitä, vaikka ne oli kielletty tutkimusprotokollassa (EPAR s. 104). Tarkkaa tietoa näiden lääkkeiden käytöstä tai mahdollisesta vaikutuksesta tutkimustuloksiin ei ole raportoitu.

Tutkimusryhmien välillä potilaiden ominaisuuksissa oli joitakin eroja siten, että 10 päivän remdesiviiri-ryhmässä potilaiden kliininen status oli huonompi: 5 päivän ryhmään verrattuna suurempi osa potilaista tarvitsi mekaanista ventilaatiota tai ECMO-hoitoa (5 % vs. 2 %) tai non-invasiivista ventilaatiota tai happea nopealla virtauksella (high-flow oxygen, 30 % vs. 24 %). Ryhmien välinen ero kliinisessä statuksessa oli myös tilastollisesti merkitsevä (p = 0,02) (Goldman ym. 2020). Lisäksi oireiden mediaanikesto ennen remdesiviiri-hoidon aloitusta oli 10 päivän ryhmässä hieman pidempi (9 päivää vs. 8 päivää).

5774-tutkimus (keskivaikea tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito vs. standardihoito)

GS-US-540-5774 (jatkossa 5774-tutkimus) on satunnaistettu sokkouttamaton kansainvälinen tutkimus, jossa potilaat saivat remdesiviiriä 5 tai 10 päivän ajan ja vaikutuksia verrattiin standardihoitoon. kaikilla potilailla oli keskivaikea tautimuoto. Tutkimuksen pääasiallinen rahoittaja oli remdesiviirin myyntiluvan haltija Gilead Sciences.

Viiden päivän hoitoryhmässä 76 % (n = 145) sai suunnitellun hoidon kokonaisuudessaan ja 24 % (n = 46) keskeytti hoidon. Toteutuneiden annosten keskiarvo oli 4 (keskihajonta 1,1). Yleisimpiä keskeyttämisen syitä olivat kotiutuminen (n = 35), potilaan oma vetäytyminen (n = 5) ja haittavaikutukset (n = 4). Kymmenen päivän hoitoryhmässä vain 38 % (n = 73) sai suunnitellun hoidon kokonaisuudessaan ja 62 % keskeytti hoidon (n = 120). Toteutuneiden annosten keskiarvo oli 6 (keskihajonta 3,2). Yleisimpiä keskeyttämisen syitä olivat kotiutuminen (n = 98), haittavaikutukset (n = 7) ja potilaan oma vetäytyminen (n = 7).

Potilaiden ominaispiirteitä on kuvattu esimerkiksi EPAR:n taulukoissa 17 ja 18 (s. 109–110). Perussairauksia ei ole raportoitu, mutta iän, sukupuolijakauman ja taudin keston osalta potilaat olivat suurin piirtein samankaltaisia

² ECMO = veren kehonulkoinen happeuttaminen (sydän-keuhkokoneella), (extracorporeal membrane oxygenation)

³ Terveystieteiden tutkimuskeskuksen resurssista oli pulaa pandemian aikana. Siksi potilaat kotiutettiin heti kun se voinnin puolesta oli mahdollista, vaikka tutkimusprotokollan mukainen 5 tai 10 päivän hoito ei ollut vielä toteutunut kokonaisuudessaan. (EPAR s. 104)

kuin NIAID-ACTT-1- ja 5773-tutkimuksissa. Painoindeksin mediaani oli hieman alhaisempi (27,1). Taudin vaikeusaste oli tämän tutkimuksen potilailla huomattavasti lievempi, kuten sisäänottokriteerien perusteella voidaan olettaa. Tutkimuksen sisäänottokriteerit sallivat vähintään 12-vuotiaiden lasten osallistumisen, mutta ainoastaan 5 päivän remdesiviiri-ryhmässä oli mukana joitakin lapsipotilaita (mediaani-ikä 58 vuotta, interkvartaaliväli 48–66 ja min/max 12/90). Kymmenen päivän remdesiviiri-ryhmässä ja standardihoitoryhmässä nuorimmat potilaat olivat 20- ja 23-vuotiaita.

3.2. Hoidolliset vaikutukset

3.2.1. Toipumisaika, potilaiden kliininen status ja sairaalahoidon kesto

NIAID-ACTT-1-tutkimuksen (remdesiviiri vs. lume, pivotaalitutkimus) tulokset toipumisen osalta on koottu **taulukkoon 3**. Toipumisella tarkoitettiin ensimmäistä päivää, jolloin kliininen status oli 8-portaisella asteikolla arvioituna 1, 2 tai 3 (ks. asteikon portaat **liitteestä 1**).

Remdesiviiri-ryhmän potilailla toipumisajan mediaani oli 11 päivää ja lumeryhmän potilailla 15 päivää (RR 1,32; 95 %:n LV 1,12–1,55). Kliinisen statuksen mukaisissa alaryhmissä tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin vain potilailla, joiden kliininen status oli alkutilanteessa tasolla 5 (sairalahoidon ja lisähapen tarve): remdesiviiri-ryhmässä toipumisajan mediaani oli 7 päivää ja lumeryhmässä 9 päivää (RR 1,47; 95 %:n LV 1,17–1,84). Tämä alaryhmä oli myös määrällisesti suurin, siihen kuului 40 % populaatiosta. Tehohoitoa (invasiivinen mekaaninen ventilaatio tai ECMO-hoito) tarvitsevilla potilailla ei ole osoitettu toipumisaikaan liittyvää hyötyä.

5758-tutkimuksessa (remdesiviiri vs. lume, ”China study”) ensisijainen tulosmuuttuja oli kliiniseen paranemiseen (clinical improvement) kulunut aika, päivään 28 mennessä. Paranemisella tarkoitettiin kahden pisteen pienenemistä 6-portaisella asteikolla (ks. **liite 1**) tai kotiutumista sairaalahoidosta. Tuloksissa ei ollut eroja remdesiviiri- ja lumeryhmien välillä: mediaaniaika kliiniseen paranemiseen oli remdesiviiri-ryhmässä 21 päivää ja lumeryhmässä 23 päivää (HR 1,23; 95 %:n LV 0,87–1,75).

Sairalahoidon kestossa ei ollut eroja: remdesiviiri-ryhmän potilailla sairaalahoidon keston mediaani oli 25 päivää ja lumeryhmässä 24 päivää (ryhmien välinen ero 0,0; 95 %:n LV –4,0–4,0).

5773-tutkimuksessa (vakava tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito) ensisijainen tulosmuuttuja oli potilaan kliininen status päivänä 14. Tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja 5 ja 10 päivän remdesiviiri-ryhmien välillä.

Aika kliiniseen paranemiseen oli 5 päivän ryhmässä 10 päivää ja 10 päivän annosteluryhmässä 11 päivää (HR 0,79; 95 %:n LV 0,61–1,01). Ryhmien välinen ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä, mutta numeerinen trendi vaikuttaa siltä, että paraneminen olisi hieman nopeampaa 5 päivän remdesiviiri-ryhmässä. Kliinisellä paranemisella tarkoitettiin vähintään kahden pisteen paranemista 7-portaisella asteikolla (ks. **liite 1**).

Sairalahoidon kesto oli 5773-tutkimuksessa lyhyempi 5 päivän remdesiviiri-ryhmän potilailla verrattuna 10 päivän annosteluryhmään: 5 päivän ryhmässä mediaanikesto oli 7 päivää (interkvartaaliväli 6–10) ja 10 päivän ryhmässä 8 päivää (5–10). 14 päivän kohdalla vastaavasti 60 % ja 52 % potilaista oli kotiutunut.

5774-tutkimuksessa (keskivaikea tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito vs. standardihoito) ensisijainen tulosmuuttuja oli potilaan kliininen status päivänä 11. Tutkimustulokset antavat joitakin viitteitä siitä, että 5 päivän mittaisella remdesiviiri-hoidolla voitaisiin saavuttaa kliinisesti havaittavaa toipumista standardihoitoa enemmän. Sen sijaan 10 päivän remdesiviiri-hoidolla ja standardihoidolla ei havaittu eroja kliinisessä statuksessa 11 päivän kohdalla.

Tutkimuksen muut tulokset kuten vähintään 2 pisteen paraneminen kliinisessä statuksessa tai toipuminen viittaavat edellisen tuloksen tavoin siihen, että 5 päivän remdesiviiri-hoidolla ja standardihoidolla voisi olla joitakin eroja, mutta 10 päivän remdesiviiri-hoidolla ja standardihoidolla ei havaittu merkittäviä eroja.

Tutkimusasetelman ja analyysin raportoinnin puutteista johtuen tulosten painoarvo on vähäinen.

Taulukko 3. Toipumiseen liittyvät tulokset NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta, kliinisen statuksen (4–7)^a mukaisissa alaryhmissä. (EPAR)

	Koko populaatio		Kliininen status 4		Kliininen status 5		Kliininen status 6		Kliininen status 7	
	Remdesiviiri n = 538	Lume n = 521	Remdesiviiri n = 67	Lume n = 60	Remdesiviiri n = 222	Lume n = 199	Remdesiviiri n = 98	Lume n = 99	Remdesiviiri n = 125	Lume n = 147
Toipuminen										
Toipuneita	334	273	61	47	177	128	47	43	45	51
Mediaaniaika toipumiseen ^b (95 % LV), pvä	11 (9–12)	15 (13–19)	5 (4–6)	6 (4–8)	7 (6–8)	9 (7–11)	16 (NE–10)	22 (NE–12)	(NE–NE)	28 (NE–22)
Rate ratio (95 % LV)	1,32 (1,12–1,55)		1,38 (0,94–2,03)		1,47 (1,17–1,84)		1,20 (0,79–1,81)		0,95 (0,64–1,42)	
Kliininen status^a, päivänä 15 (± 2 pvä), n (%)										
n	434	410	60	51	196	161	71	77	101	115
1	99 (22,8)	76 (18,5)	22 (36,7)	15 (29,4)	54 (27,6)	45 (28,0)	13 (18,3)	7 (9,1)	10 (9,9)	8 (7,0)
2	158 (36,4)	127 (31,0)	25 (41,7)	21 (41,2)	95 (48,5)	66 (41,0)	28 (39,4)	27 (35,1)	6 (5,9)	10 (8,7)
3	11 (2,5)	6 (1,5)	7 (11,7)	4 (7,8)	4 (2,0)	2 (2,1)	0	0	0	0
4	23 (5,3)	20 (4,9)	1 (1,7)	3 (5,9)	12 (6,1)	7 (4,3)	4 (5,6)	4 (5,2)	6 (5,9)	6 (5,2)
5	34 (7,8)	40 (9,8)	3 (5,0)	5 (9,8)	14 (7,1)	6 (3,7)	2 (2,8)	7 (9,1)	15 (14,9)	22 (19,1)
6	16 (3,7)	14 (3,4)	1 (1,7)	0	1 (0,5)	3 (1,9)	6 (8,5)	6 (7,8)	7 (6,9)	5 (4,3)
7	60 (13,8)	72 (17,6)	0	2 (3,9)	12 (6,1)	12 (7,5)	5 (7,0)	13 (16,9)	43 (42,6)	45 (39,1)
8	33 (7,6)	55 (13,4)	1 (1,7)	1 (2,0)	4 (2,0)	20 (12,4)	13 (18,3)	13 (16,9)	14 (13,9)	19 (16,5)
Odds ratio (95 % LV)	1,50 (1,18–1,91)		1,51 (0,76–3,00)		1,31 (0,89–1,92)		1,60 (0,89–2,86)		1,04 (0,64–1,68)	

^a1: Not hospitalized, no limitations on activities; 2: Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen; 3: Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requiring ongoing medical care; 4: Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise); 5: Hospitalized, requiring supplemental oxygen; 6: Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices; 7: Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO; 8: Death.

^bToipumisella tarkoitettiin ensimmäistä päivää, jolloin kliininen status oli 8-portaisella asteikolla arvioituna 1, 2 tai 3.

3.2.2. Kuolleisuus

NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa (remdesiviiri vs. lume, pivotaalitutkimus) 14 päivän kuolleisuudessa ei ollut eroa remdesiviiri- ja lumeryhmien välillä (HR 0,70; 95 % LV 0,47–1,04). Kliinisen statuksen mukaisissa alaryhmissä tilastollisesti merkitsevä ero havaittiin vain potilailla, joiden kliininen status oli alkutilanteessa tasolla 5 (sairaalahoidon ja lisähapen tarve): remdesiviiri-ryhmän potilaista 1,8 % (n = 4) ja lumeryhmän potilaista 9,5 % (n = 19) kuoli (HR 0,22; 95 %:n LV 0,08–0,58). 28 päivän kuolleisuustuloksia ei toistaiseksi ole julkaistu. Keskeneneräisestä seurannasta tiedossa olevat estimoidut 28 päivän kuolleisuusluvut (EPAR s. 120) eivät ole vielä riittävän luotettavia, jotta niiden perusteella voisi tehdä johtopäätöksiä.

5758-tutkimuksessa (remdesiviiri vs. lume, ”China study”) 28 päivän kuolleisuudessa ei ollut eroa remdesiviiri- ja lumeryhmien välillä: Remdesiviiri-ryhmän potilaista 14 % (n = 22) ja lumeryhmän potilaista 13 % (n = 10) kuoli (ryhmien välinen ero 1,1 %; 95 %:n LV –8,1–10,3).

5773-tutkimuksessa (vakava tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito) 14 päivän kuolleisuus oli 5 päivän remdesiviiri-ryhmässä 8 % ja 10 päivän annosteluryhmässä 11 %. 28 päivän kuolleisuustuloksia ei toistaiseksi ole julkaistu.

5774-tutkimuksessa (keskivaikea tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito vs. standardihoito) kuolleisuus oli vähäistä: Päivään 11 mennessä 5 päivän remdesiviiri-ryhmässä ei kuollut yhtään potilasta, 10 päivän remdesiviiri-ryhmässä kuolleita oli 2 (1,0 %) ja standardihoitoryhmässä 3 (2,0 %).

3.2.3. Antiviraalinen vaikutus

5774- ja 5758-tutkimuksissa remdesiviirillä ei voitu osoittaa selkeitä antiviraalisia vaikutuksia. NIAID-ACTT-1- ja 5773-tutkimuksista ei ole julkaistu virologisia tuloksia lainkaan.

3.3. Alaryhmäanalyysit

Remdesiviiri-hoidon vaikuttavuudessa ei ole todettu eroja tavallisimpien taustatekijöiden kuten iän, sukupuolen tai etnisen taustan mukaan. Alaryhmäanalyysijä ei ole julkaistu esimerkiksi perussairauksien tai oheislääkityksen mukaan. Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu viitteitä siitä, että taudin vaikeusaste tai oireiden kesto voivat olla remdesiviiri-hoidon vaikuttavuutta muovaavia tekijöitä.

Taudin vaikeusaste

NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa (remdesiviiri vs. lume, pivotaalitutkimus) toipumista ja kliinistä statusta arvioitiin 8-portaisella asteikolla. Remdesiviirin vaikutus toipumisaikaan ja kuolleisuuteen oli suotuisa erityisesti niillä potilailla, jotka tarvitsivat sairaalahoitoa ja lisähapeta (kliininen status 5). Tulokset on esitetty tarkemmin **luvuissa 3.2.1 ja 3.2.2.**

5758-tutkimuksesta (remdesiviiri vs. lume, ”China study”) ei ole raportoitu tuloksia alkutilanteen kliinisen statuksen mukaisissa alaryhmissä (6-portainen asteikko) samaan tapaan kuin NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa.

Oireiden kesto enintään 10 päivää

5758-tutkimuksen (remdesiviiri vs. lume, ”China study”) alaryhmäanalyysissä toipumisajan mediaani oli remdesiviiri-ryhmässä lumeeseen verrattuna 5 päivää lyhyempi (18 päivää vs. 23 päivää), kun oireiden alusta oli kulunut enintään 10 päivää. Tulos ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä (HR 1,52; 95 %:n LV 0,95–2,43). Kun oireiden alusta oli kulunut yli 10 päivää, toipumisajat olivat yhtä pitkät remdesiviiri- ja lumeryhmissä (mediaani 23 päivää vs. 24 päivää, HR 1,07; 95 %:n LV 0,63–1,83). (EPAR, NICE 2020)

NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa (remdesiviiri vs. lume, pivotaalitutkimus) toipumisaika oli samankaltainen riippumatta siitä, olivatko oireet kestäneet alle 10 päivää tai pidempään ennen hoidon aloittamista.

5773-tutkimuksen kokonaispopulaatioissa (vakava tautimuoto, 5 tai 10 päivän remdesiviiri-hoito) sairaalasta kotiutuminen oli yleisempää (62 %) niillä potilailla, joiden oireet olivat kestäneet alle 10 päivää ennen remdesiviiri-hoidon aloittamista. Jos oireiden kesto oli ollut 10 päivää tai enemmän, 49 % potilaista kotiutui. (Goldman ym. 2020)

3.4. Turvallisuus

Remdesiviirin myyntilupa-arvioinnin turvallisuusanalyysissä oli mukana yhteensä 1 936 henkilön tiedot. Heistä 1 630 oli saanut vähintään yhden annoksen remdesiviiriä kliinisissä tutkimuksissa COVID-19-taudin hoitoon. Loput olivat ebola-potilaita tai terveitä vapaaehtoisia. Tässä yhteydessä raportoidaan lyhyesti keskeisimmät

tiedot, jotka liittyvät remdesiviiriin turvallisuuteen COVID-19-taudin hoidossa. Yksityiskohtaisempaa tietoa löytyy EMA:n arviointiraportista, luvusta 2.6. (EPAR)

Yleisimmät haittavaikutukset

Niissä tutkimuksissa, joista tiedot on raportoitu, vähintään yhden haittavaikutuksen koki 51–74 % remdesiviiriä saaneista potilaista (**taulukko 4**). Yleisimpiä haittavaikutuksia vakavan tautimuodon 5773-tutkimuksessa olivat pahoinvointi (10 % remdesiviiri 5 pvä -ryhmässä ja 9 % 10 pvä -ryhmässä), akuutti hengitysvajaus⁴ (6 % ja 11 %) ja ALAT-arvon nousu (6 % ja 8 %). Vastaavasti keskivaikkeen tautimuodon 5774-tutkimuksessa yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (10 % ja 9 %), ripuli (5 % ja 5 %) ja hypokalemia (5 % ja 7 %). Lumekontrolloidussa 5758-tutkimuksessa ("China-study") yleisimpiä haittavaikutuksia olivat ummetus (14 % remdesiviiri-ryhmässä ja 15 % lumeryhmässä), hypoalbuminemia (13 % ja 15 %), hypokalemia (12 % ja 14 %) ja anemia (12 % ja 15 %). NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta ei ole selkeästi raportoitu yleisimpiä haittavaikutuksia; on raportoitu erikseen vakavat ja ei-vakavat haittavaikutukset, mutta ei kaikkia haittoja yhdessä (Beigel ym. 2020, EPAR).

Vakavat haittavaikutukset (SAE)

Vähintään yhden vakavan haittavaikutuksen (serious adverse event, SAE) koki 18–35 % remdesiviiriä saaneista potilaista (**taulukko 4**). Poikkeuksena on keskivaikkeen tautimuodon 5774-tutkimus, jossa vakavia haittavaikutuksia raportoitiin vain 4 %:lla sekä 5 että 10 päivän remdesiviiri-ryhmässä (**taulukko 4**). Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa olivat hengitysvajaus⁵ (5 % remdesiviiri-ryhmässä ja 8 % lumeryhmässä), luokittelematon⁶ haitta (4 % ja 4 %), akuutti hengitysvajaus⁴ (2 % ja 2 %) ja hengitysvaikeus⁷ (2 % ja 2 %). Lumekontrolloidussa 57578-tutkimuksessa ("China study") yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat vastaavasti hengitysvajaus tai akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä⁸ (10 % ja 8 %) sekä sydämen ja keuhkojen vajaatoiminta⁹ (5 % ja 9 %). Vakavan tautimuodon 5773-tutkimuksessa yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat akuutti hengitysvajaus⁴ (5 % remdesiviiri 5 pvä -ryhmässä ja 9 % 10 pvä -ryhmässä), koronavirusinfektio (4 % ja 5 %) ja hengitysvajaus⁵ (3 % ja 5 %). Keskivaikkeen tautimuodon 5774-tutkimuksessa ei ollut sellaisia vakavia haittavaikutuksia joita olisi ilmennyt vähintään yhdellä prosentilla remdesiviiri-ryhmien potilaista.

Tavallisimmat vakavat haittavaikutukset ovat suurelta osin erilaisia hengitystieoireita. Siten voi olla vaikea tehdä eroa lääkkeestä johtuvien haittavaikutusten ja COVID-19-taudin oireiden välille. Niissä tutkimuksissa, joissa vakavan haittavaikutuksen ja tutkimuslääkkeen välistä yhteyttä on arvioitu, tutkimuslääkkeeseen liittyvien vakavien haittojen ilmaantuvuus remdesiviiri- tai lumeryhmissä oli 0,4–2,0 % (**taulukko 4**).

Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli yleisempää remdesiviiri-ryhmän kuin lumeryhmän potilailla 5758-tutkimuksessa (**taulukko 4**). NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta haittavaikutuksiin liittyviä keskeyttämistietoja ei ole raportoitu lumeryhmä osalta (**taulukko 4**).

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittavaikutukset

Prekliinisissä tutkimuksissa ja/tai terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa remdesiviiri-hoitoon on epäillyt liittyvän maksatoksisuutta ja munuaistoksisuutta. Kliinisissä tutkimuksissa nämä havainnot eivät kuitenkaan saaneet selkeää vahvistusta. Tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla olisi maksan vajaatoiminta tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. keskeiset poissulkukriteerit **taulukossa 2**). Remdesiviiriin riskinhallintasuunnitelmaan on kirjattu seuraavat huolenaiheet (EPAR, Gilead 2020a):

- Tärkeät tunnistetut riskit: yliherkkyys, infuusioon liittyvät reaktiot
- Tärkeät potentiaaliset riskit: maksatoksisuus, munuaistoksisuus
- Puuttuva tieto: turvallisuus potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka imettävät tai ovat raskaana

⁴ acute respiratory failure

⁵ respiratory failure

⁶ NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta vakavat haittavaikutukset (SAE) on raportoitu MeDRA System Organ Class -luokituksen mukaan. Luokittelematon (uncoded) tarkoittaa, ettei haittavaikutus kuulu mihinkään tämän luokituksen mukaiseen luokkaan.

⁷ respiratory distress

⁸ respiratory failure or acute respiratory distress syndrome

⁹ cardiopulmonary failure

Taulukko 4. Yhteenveto keskeisimmistä turvallisuustuloksista remdesiviiri-tutkimuksissa (EPAR)

	NIAID-ACTT-1-tutkimus		5758-tutkimus ("China study")	
	Remdesiviiri n = 541	Lume n = 522	Remdesiviiri n = 155	Lume n = 78
Vähintään yksi haittavaikutus	NR	NR	65,8 %	64,1 %
Vähintään yksi vakava haittavaikutus (SAE)	21,1 %	27,0 %	18,1 %	25,6 %
Tutkimuslääkkeeseen liittyvä vakava haittavaikutus (SAE)	0,4 %	0,4 %	NR	NR
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi	6,7 %	NR	11,6 %	5,1 %
	5773-tutkimus (vakava tauti)		5774-tutkimus (keskivaikea tauti)	
	Rem 5 pvä n = 200	Rem 10 pvä n = 197	Rem 5 pvä n = 191	Rem 10 pvä n = 193
Vähintään yksi haittavaikutus	70,5 %	73,6 %	50,8 %	54,9 %
Vähintään yksi vakava haittavaikutus (SAE)	21,0 %	34,5 %	4,2 %	3,6 %
Tutkimuslääkkeeseen liittyvä vakava haittavaikutus (SAE)	1,5 %	2,0 %	0,5 %	0
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi	4,5 %	10,2 %	2,1 %	3,6 %

NR: ei raportoitu; **Rem:** remdesiviiri; **SAE:** Vakava haittavaikutus (serious adverse event): Lääkevalmisteeseen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

3.5. Lisätiedon kerääminen

Remdesiviirin myyntilupa on myönnetty ehdollisena. Myyntiluvan edellytyksenä on, että myyntiluvan haltija toimittaa Euroopan lääkevirastolle myyntilupa-arvioinnin yhteydessä määritellyjä lisätietoja. Kliiniseen vaikuttavuuteen ja turvallisuuteen liittyviä lisätietoja edellytetään seuraavasti (EPAR s.175, 186–198):

- Lopullinen päivän 28 kuolleisuusdata NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta. Määräaika: elokuu 2020.
- Pohdintaa siitä, onko kortikosteroidien käyttö hoidon vaikutusta muovaava tekijä NIAID-ACTT-1-tutkimuksessa. Määräaika: elokuu 2020.
- Kliiniset tutkimusraportit (CSR) tutkimuksista NIAID-ACTT-1, 5773 ja 5774. Määräaika: joulukuu 2020.
- Kaikki mahdollinen turvallisuusdata tutkimuksista NIAID-ACTT-1, 5758, 5773 ja 5774. Määräaika: joulukuu 2020.

4. Kustannukset

Potilaskohtainen kustannus

Remdesiviirin myyntiluvan haltija Gilead Sciences on päätenyt ratkaisuun hinnoitella lääke samoin kaikissa kehittyneissä maissa. Toimitusjohtaja Daniel O'Dayn nimissä julkaistussa avoimessa kirjeessä 29.6.2020 esitetty hinta on 390 Yhdysvaltain dollaria (USD) annospullolta (Gilead 2020b). Euroissa tämä tekee 346,51 euroa, jos valuuttakurssi muunnetaan kesäkuun 2020 keskikurssin 1,1255 EUR/ USD mukaan (Suomen Pankki 2020). Tällöin 5 päivän pituisen hoidon (6 annospulloa) hinnaksi muodostuu 2 079 euroa (2 340 USD) ja 10 päivän pituisen hoidon hinnaksi (11 annospulloa) 3 812 euroa (4 290 USD).

Myyntiluvan haltija arvioi vastauksena Fimean tietopyyntöön, että 95 % potilaista saisi lyhyemmän 5 päivän hoidon ja loput 5 % saisi 10 päivän pituisen hoidon. Tällä hoidon pituuksien jakaumalla keskimääräisen hoidon kustannukseksi muodostuu 2 166 euroa (2 438 USD).

Vuodeosastopäivän hinta infektiosairauksien tai sisätautien vuodeosastolla on noin 600–700 euroa (HUS palveluhinnasto 2020, Kapiainen ym. 2014). Viiden päivän pituinen remdesiviiri-hoito on näin ollen kustannusneutraalia, mikäli hoito lyhentää vuodeosastoaikaa keskimäärin vähintään kolmella vuorokaudella. Tällaisessa tapauksessa 5 päivän remdesiviiri-hoidon lääkekustannukset ovat samat kuin kolmen päivän vuodeosastohoidolla.

Potilaiden määrä ja kokonaiskustannukset

COVID-19-potilaiden määrän kehityksen ennustaminen Suomessa on tällä hetkellä erittäin vaikeaa, koska epidemia voi jatkossa kehittyä hyvin erilaisia polkuja pitkin. On mahdollista, että syksyllä 2020 epidemia jälleen voimistuu. Tämä voisi suuruudeltaan olla verrattavissa kevään 2020 kuluessa koettuun epidemia-aaltoon tai voisi olla sitä huomattavastikin pahempi, jollei rajaamistoimissa onnistuta. Toisaalta on myös mahdollista, ettei tartuntojen määrä lainkaan ala kasvaa ja remdesiviirin käyttöaiheen mukaisten potilaiden määrä pysyisi siten hyvin vähäisenä.

Heinäkuun loppuun (31.7.2020) mennessä COVID-19-näytteitä oli otettu Suomessa noin 359 400, joista 7 432 oli ollut positiivisia (THL 2020). Kyseisellä ajan hetkellä (31.7.2020) tilanne oli kuitenkin rauhallinen: sairaalahoitossa oli 8 potilasta ja tehohoidossa ei yhtään (THL 2020). Jos tilanne jatkuu yhtä rauhallisena, remdesiviiri-hoidon budjettivaikutus on hyvin maltillinen. Mikäli epidemiatilanne pahenee esimerkiksi siten, että remdesiviiri-hoitoa tarvitsevia potilaita olisi 1 000, lääkekustannukset olisivat tuolloin 2,2 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaisi, että hoidettavien potilaiden lukumäärä olisi suurempi kuin maaliskesäkuun 2020 aikana sairaalahoitossa olleiden potilaiden lukumäärä.

Maalis-kesäkuun 2020 välisenä aikana toteutui 826 erikoissairaanhoidon hoitojaksoa COVID-19-diagnosiin liittyen (Hilmo-rekisteri / Nurhonen 2020). Kevään lukujen perusteella ei kuitenkaan ole mahdollista ennustaa syksyn tilannetta, koska epidemian kulkua ei tunneta. Lisäksi kaikki sairaalahoitoon päätyvät potilaat eivät välttämättä kuulu remdesiviiri-hoidon kohderyhmään. Osalla sairaalahoitopotilaista tauti voi olla lievempi ja he pärjäävät ilman lisähappea. Toisaalta NIAID-ACTT-1-tutkimuksen mukaan remdesiviiristä ei ole hyötyä silloin, kun se aloitetaan potilaan jo jouduttua tehohoitoon (invasiivinen mekaaninen ventilaatio tai ECMO-hoito).

5. Muiden maiden HTA-arvioinnit

Muissa Pohjoismaissa ei tiettävästi ole julkaistu HTA-arvioiteja remdesiviiristä (tilanne 27.7.2020). Norjassa on tekeillä suppea arviointi, ilman kustannusvaikuttavuusanalyysiä (Nye Metoder 2020). Ison-Britannian viranomainen NICE on julkaissut yhteenvedon remdesiviirin tieteellisestä näytöstä (NICE 2020), mutta ei ole arvioinut hoidon kustannuksia eikä antanut varsinaista suositusta lääkkeen käytöstä. ICER-instituutti¹⁰ (Institute for Clinical and Economic Review) on julkaissut selvityksen remdesiviirin hinnasta ja kustannusvaikuttavuudesta.

ICER-instituutin selvitys

ICER-instituutin selvityksessä (ICER 2020) arvioitiin remdesiviirin hintaa COVID-19-taudin hoidossa. Lähtökohtana oli kustannusten kattamisen periaate eli selvityksessä arvioitiin, miten remdesiviiri tulisi hinnoitella, että lääkeyrityksen kustannukset tulisivat katetuksi. Selvityksessä pelkkään valmistuskustannukseen perustuva hoitajakson hinta arvioitiin olevan 10–600 USD.

Lääkkeen kehityskustannuksista esitetty arvio (1 miljardi dollaria) perustui yrityksen julkisesti esittämään lukuun. Arviossa huomioitiin alkuvaiheen lääkekehitykseen saatu tuki, mutta ei kliinisten tutkimusten tekemiseen saatua valtion rahoitusta. Remdesiviiri-hoitajaksojen määräksi arvioitiin yksi miljoona, joten kehityskustannus hoitajaksoa kohti olisi noin 1 000 USD. Valmistus- ja kehityskustannusten kattamiseksi remdesiviiri-hoitajakso hinnan tulisi siis olla 1 010–1 600 USD.

Selvityksessä arvioitiin lisäksi hintaa, jolla remdesiviiri-hoitoa voisi pitää kustannusvaikuttavana standardihoitoon verrattuna. Perusanalyysi tehtiin NIAID-ACTT-1-tutkimuksen koko populaatiota koskevan tuloksen perusteella. Jos kustannusvaikuttavuuden kynnsarvona pidetään 50 000 USD/QALY, hoitajakson hinta voi olla korkeintaan noin 5 000 USD, että hoitoa voi pitää kustannusvaikuttavana. Jos oletetaan, että hoitoryhmien väliillä ei ole eroa kuolleisuudessa, hoitajakson hinta voi olla korkeintaan 310 USD. Jos kustannusvaikuttavuuden kynnsarvona pidetään 100 000 USD, vastaavat luvut ovat 19 000 USD ja 620 USD.

¹⁰ ICER-instituutti on Yhdysvalloissa toimiva järjestö, joka tuottaa terveydenhuollon teknologioiden ja lääkkeiden kliinisiä ja taloudellisia arvioiteja. Tietoa hyödyntävät päätöksenteon tukena mm. potilaat, lääkärit, life science -yritykset, yksityiset vakuutusyhtiöt ja hallitus. Rahoitus tulee non-profit -järjestöiltä sekä muista lähteistä, joilla ei ole sidonnaisuuksia life science -teollisuuteen tai vakuutusyhtiöihin. (<https://icer-review.org>)

6. Pohdinta ja johtopäätökset

- Yhdessä tutkimuksessa (pivotaalitutkimus NIAID-ACTT-1) remdesiviirin on osoitettu lyhentävän toipumisaikaa lumeeseen verrattuna sellaisten COVID-19-potilaiden hoidossa, jotka tarvitsevat sairaalahoitoa ja lisähapetta mutta pärjäävät ilman tehohoitoa. Tällaisilla remdesiviiriä saaneilla potilailla mediaaniaika toipumiseen oli 2 päivää lyhyempi lumeeseen verrattuna (7 pvä vs. 9 pvä). Toisessa tutkimuksessa (5758, "China study") vastaavaa toipumisaikahyötyä ei voitu osoittaa, joskin tutkimuksen keskeytyksestä johtuen tutkimus oli tilastollisessa mielessä alimitoitettu tunnistamaan eroja ryhmien välillä.
- Remdesiviirillä ei ole selkeästi osoitettu tehoa COVID-19-taudin lievemmissä muodoissa eikä erittäin vaikeassa tautimuodossa (tehohoitoa tarvitsevilla potilailla).
- Pivotaalitutkimuksen (NIAID-ACTT-1) perusteella remdesiviiriä saaneilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta mutta pärjäävät ilman tehohoitoa, 14 päivän kuolleisuusosuus näyttää olevan hieman alhaisempi kuin lumeryhmässä. Toisaalta 5758-tutkimuksessa ("China study") ei havaittu mitään eroja 28 päivän kuolleisuudessa. 28 päivän kuolleisuuslukuja NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta ei ole toistaiseksi julkaistu.
- Remdesiviirillä ei ole osoitettu antiviraalisia vaikutuksia lumeeseen verrattuna. Remdesiviiri on antiviraalinen lääke, mutta sen ei kuitenkaan ole osoitettu vähentävän virustaakkaa COVID-19-potilailla.
- Remdesiviiri-hoidon suositeltu kesto on vähintään 5 päivää ja enintään 10 päivää. Tämänhetkiset tulokset viittaavat siihen, että 10 päivää kestävä hoito ei johda ainakaan parempiin lopputuloksiin kuin 5 päivän hoito. Tulos herättää kysymysmerkkejä hoidon optimaalisesta kestosta ja tehosta.
- Tutkimustuloksia on raportoitu pisimmillään 28 päivän seuranta-ajalta. Joillakin potilailla COVID-19-taudin oireet voivat jatkua hyvin pitkään tai heillä ilmenee erilaisia jälkitauteja. Toistaiseksi ei tiedetä, miten remdesiviiri vaikuttaa paranemiseen tai jälkitautilta ilmaantuvuuteen pitkällä aikavälillä.
- Tällä hetkellä käytävissä olevien lyhyen seuranta-aikaan perustuvien tietojen perusteella remdesiviiri-hoito näyttää olevan kohtuullisen hyvin siedettyä.
- Toistaiseksi ei tiedetä, miten potilaiden saama muu lääkehoito – erityisesti kortikosteroidihoito – vaikuttaa tutkimustuloksiin. 5758-tutkimuksessa ("China study") 66 % potilaista sai kortikosteroideja ennen tutkimusta tai sen aikana, ja merkittävä osa sai myös muita lääkehoitoja. NIAID-ACTT-1-tutkimuksesta vastaavia tietoja ei ole raportoitu, mutta EMA:n arviointiraportissa on esitetty, että muiden lääkehoitojen käyttö, mukaan lukien kortikosteroidit, olisi ollut NIAID-ACTT-1-tutkimuksen potilailla merkittävästi vähäisempää (EPAR). RECOVERY-tutkimuksen alustavan raportin (Horby ym. 2020) mukaan deksametasonin on osoitettu vähentävän 28 päivän kuolleisuutta tavanomaiseen hoitoon verrattuna potilailla, jotka saavat lisähapetta tai mekaanista ventilaatiota. Näiden tulosten perusteella on osittain epäselvää, millainen rooli ja vaikutus tehoon kortikosteroidihoidolla on yhdessä remdesiviirin kanssa.
- Remdesiviirin lääkekustannukset potilasta kohden ovat keskimäärin noin 2 200 euroa. Viiden päivän pituinen remdesiviiri-hoito on kustannusneutraalia, mikäli se lyhentää vuodeosastoaikaa keskimäärin vähintään kolmella vuorokaudella.

Johtopäätökset:

Tämänhetkisen tutkimustiedon mukaan sairaalan vuodeosastohoidossa olevilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta, remdesiviirin on osoitettu lyhentävän toipumisaikaa ja mahdollisesti vähentävän kuolleisuutta lumeeseen verrattuna. Lievemmissä tautimuodoissa sekä tehohoitoa (invasiivinen mekaaninen ventilaatio tai ECMO-hoito) tarvitsevilla potilailla remdesiviiri-hoidosta ei ole osoitettu hyötyä.

Käytävissä oleva julkaistu aineisto pivotaalitutkimuksen (NIAID-ACTT-1) tuloksista on osittain keskeneräistä, ja tässä tutkimuksessa havaittuja hyötyjä ei ole toistaiseksi osoitettu muissa julkaistuissa tutkimuksissa. Lisäksi ei tiedetä, muovaavatko muut hoidot (esim. kortikosteroidit) remdesiviirin hoitovaikutuksia.

Viisi päivää kestävä remdesiviiri-hoito on kustannusneutraalia, mikäli se lyhentää vuodeosastoaikaa keskimäärin vähintään kolmella vuorokaudella. Vuodeosastohoidossa olevilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta, pivotaalitutkimuksen tulosten perusteella jokseenkin tämän suuruinen lyhenemä voisi olla saavutettavissa.

Lähteet

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE ym. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 May 22;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print.

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). COVID-19 situation update worldwide, as of 4 August 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> [siteerattu 5.8.2020].

European Medicines Agency (EMA). EMA/197268/2020, last updated 22.7.2020. Veklury (remdesiviiri). Yleistiedot Veklury-valmisteesta sekä siitä, miksi se on hyväksytty EU:ssa. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/veklury-epar-medicine-overview_fi.pdf [siteerattu 28.7.2020].

European Medicines Agency (EMA). EMA/357513/2020. Assessment report, Veklury. International non-proprietary name: remdesivir. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veklury-epar-public-assessment-report_en.pdf [siteerattu 28.7.2020]. (Tekstiviite: EPAR)

Gilead Sciences. EU Risk Management Plan for Remdesivir. 24 June 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/veklury-epar-risk-management-plan_en.pdf [siteerattu 29.7.2020]. (Tekstiviite: Gilead 2020a)

Gilead Sciences, Press Releases. June 29, 2020. An Open Letter from Daniel O'Day, Chairman & CEO, Gilead Sciences. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/6/an-open-letter-from-daniel-oday-chairman--ceo-gilead-sciences> [siteerattu 20.7.2020]. (Tekstiviite Gilead 2020b)

Goldman JD, Lye DCB, Hui DS ym. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 May 27. doi: 10.1056/NEJMoa2015301. Online ahead of print.

Horby P, Lim WS, Emberson J ym. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19: Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Online ahead of print.

HUS palveluhinnasto 2020. [https://www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202020.%20tuote-%20ja%20suoriteperusteiset%20hinnat%20\(osat%201%20ja%202\).pdf](https://www.hus.fi/hus-tietoa/talous/Hinnoittelu/Documents/HUS%20Palveluhinnasto%202020.%20tuote-%20ja%20suoriteperusteiset%20hinnat%20(osat%201%20ja%202).pdf) [siteerattu 5.8.2020].

Institute for Clinical and Economic Review (ICER). Alternative Pricing Models for Remdesivir and Other Potential Treatments for COVID-19. Initially Published: May 1, 2020. Last Updated: June 24, 2020. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2020/06/ICER-COVID_Revised_Report_20200624.pdf [siteerattu 30.7.2020].

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos, raportti 3/2014. <http://www.julkari.fi/handle/10024/114683> [siteerattu 5.8.2020].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID 19 rapid evidence summary: Remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. Evidence summary [ES27]. Published date: 05 June 2020. <https://www.nice.org.uk/advice/es27/chapter/Key-messages> [siteerattu 27.7.2020].

Nurhonen M. Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. Sähköpostitiedonanto 14.7.2020 Hilmo-rekisteriin kirjatusta hoitojaksoista.

Nye Metoder. Remdesivir (Veklury). <https://nyemetoder.no/metoder/remdesivir-veklury> [siteerattu 27.7.2020].

Olender SA, Perez K, Go AS ym. Remdesivir for Severe COVID-19 versus a Cohort Receiving Standard of Care. Clin Infect Dis. 2020 Jul 24;ciaa1041. doi: 10.1093/cid/ciaa1041. Online ahead of print.

Suomen Pankin verkkopalvelu. Valuuttakurssit, kuukauden keskiarvo. https://www.suomenpankki.fi/fi/Tilastot/valuuttakurssit/taulukot/valuuttakurssit_taulukot_fi/valuuttakurssit_short_fi/ [siteerattu 20.7.2020].

Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (THL). Tilannekatsaus koronaviruksesta. Päivitetty pe 31.7. klo 14.20. <https://thl.fi/fi/web/infektioaudit-ja-rokotukset/ajankohtaista/ajankohtaista-koronaviruksesta-covid-19/tilannekatsaus-koronaviruksesta>. [siteerattu 3.8.2020].

Valmisteyhteenvedo remdesiviiri (Veklury®). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fi.pdf [siteerattu 27.7.2020].

Wang Y, Zhang D, Du G ym. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2020;395(10236):1569-1578.

World Health Organization (WHO). WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic.

<https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic> [siteerattu 5.8.2020].

Liitteet

Liite 1. Tutkimuksissa käytetyt asteikot potilaan kliinisen tilanteen arvioimiseksi.

NIAID-ACTT-1 -tutkimus (5776), 8-portainen asteikko	5773- ja 5774-tutkimukset, 7-portainen asteikko	5758-tutkimus, ("China study") 6-portainen asteikko
8. Death	1. Death	6. Death
7. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO	2. Hospitalized, on invasive mechanical ventilation or ECMO	5. Hospital admission for extracorporeal membrane oxygenation or mechanical ventilation
6. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen devices	3. Hospitalized, on non-invasive ventilation or high flow oxygen device	4. Hospital admission for noninvasive ventilation or high-flow oxygen therapy
5. Hospitalized, requiring supplemental oxygen	4. Hospitalized, requiring low flow supplemental oxygen	3. Hospital admission for oxygen therapy (but not requiring high-flow or non-invasive ventilation)
4. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise)	5. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen – requiring ongoing medical care (COVID-19 related or otherwise)	2. Hospital admission but not requiring oxygen therapy
3. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requiring ongoing medical care	6. Hospitalized, not requiring supplemental oxygen - no longer requires ongoing medical care (other than per protocol RDV administration)	
2. Not hospitalized, limitation on activities and/or requiring home oxygen	7. Not hospitalized	1. Discharged or having reached discharge criteria (defined as clinical recovery—ie, normalisation of pyrexia, respiratory rate <24 breaths per minute, saturation of peripheral oxygen >94% on room air, and relief of cough, all maintained for at least 72 h)
1. Not hospitalized, no limitations on activities		

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation, veren kehon ulkoinen happeuttaminen (sydän-keuhkokoneella)