

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Brolusitsumabi kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa

Brolusitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman hoidossa. Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan eri VEGF-estäjien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikuttavuudessa. Palko suosittaa, että ensisijaisesti kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa käytetään edullisinta VEGF-estäjähoitoa, joka tällä hetkellä on bevasitsumabi. Myös toisen tai myöhemmän linjan hoidoksi tulee valita sairaaloille kokonaistaloudellisin vaihtoehto.

Nykytiedon mukaan brolusitsumabi ei ole turvallisuudeltaan yhdenvertainen muiden VEGF-estäjien kanssa. Brolusitsumabilla on havaittu enemmän vakavia silmään liittyviä haittoja kuin afliberseptillä. Brolusitsumabin turvallisuusprofiilista tarvitaan lisää tietoa ennen kuin voidaan ottaa uudelleen kantaa sen asemaan kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa.

Sisällys

Lyhenteet

1.	Suosituksen kohde ja rajaukset ja tietopohja.....	4
2.	Sairaus tai terveysongelma.....	4
3.	Arvioitava menetelmä	5
4.	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä johon verrataan	5
5.	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi.....	5
6.	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset.....	8
7.	Eettiset näkökohdat	8
8.	Johtopäätökset	9
9.	Yhteenvedo suosituksesta	10
10.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	10
11.	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	10
12.	Suosituksen valmistelun vaiheet	11
13.	Viitteet	11

Liite 1.

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

Lyhenteet

AMD	Silmänpohjan ikärappeuma (Age-Related Macular Degeneration)
BCVA	Paras korjattu näöntarkkuus (Best Corrected Visual Acuity)
CSFT	Verkkokalvon paksuus (Central SubField Thickness)
CSFTns	Keskeisen verkkokalvon neurosensorisen osan paksuus
CSFTtot	Keskeisen verkkokalvon kokonaispaksuus
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
SAE	Vakava haittatapahtuma (Serious Adverse Event)
VEGF	Verisuonen endoteelikasvutekijä (Vascular Endothelial Growth Factor)

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

1. Suosituksen kohde ja rajaukset ja tietopohja

Suositus käsittelee brolusitsumabin käyttöä uudissuonituksen aiheuttaman (neovaskulaarisen) kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa aikuisilla.

Palkon suositus perustuu EUnetHTA-verkoston yhteisarviointiraporttiin¹ ja Fimean toukokuussa 2020 raportista julkaisemaan yhteenvedoon ja kustannusten arviointiin². Muun materiaali on kuvattu viitteissä.

2. Sairaus tai terveysongelma

Silmänpohjan ikärappeuma (Age-Related Macular Degeneration, AMD) on yleisin näkövammaisuuden aiheuttaja kehittyneissä maissa. AMD-potilaista noin 10–20 % sairastaa kosteaa tautimuotoa (wet AMD, wAMD), jossa silmän suonikalvosta eli silmämunan seinämän keskikerroksesta syntyy patologisia uudisverisuonia silmän sisimmän kerroksen eli verkkokalvon alle. Uudisverisuonista verkkokalvon sisälle tai sen alle tihkuva neste ja veri aiheuttavat verkkokalvon turvotusta, jonka johdosta verkkokalvo paksuuntuu. Tällaiset muutokset johtavat näöntarkkuuden heikkenemiseen. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenvedo, Käypä hoito -suositus 2016)

Kosteaa AMD:ta sairastavien potilaiden lukumäärästä ei ole tarkkaa tietoa. Vuoden 2018 lopussa Näkövammarekisteriin oli kirjattuna 7 419 henkilöä AMD-diagnoosilla. Yli 64-vuotiaiden rekisteröidyistä uusista näkövammoista 71 % (n = 1 010 / 1 431) johtui ikärappeumasta (Ojamo 2019).

Näkövammarekisterin luvuissa ovat mukana myös kuivan ikärappeuman vuoksi näkövammautuneet ja lisäksi kosteaa AMD:tä sairastaa suuri joukko potilaita, joiden näkökyky on heikentynyt, mutta näkövammaisuuden kriteerit eivät täyty.

¹ EUnetHTA PTJA09. Authoring Team. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020. 124 pages. PTJA09. Available from: <https://www.eunethta.eu>

² Härkönen U, Kiviniemi V. Brolusitsumabi. EUnetHTA-raportin yhteenvedo ja kustannusten arviointi (julkaistu 5/2020). Arvioitu käyttöaihe: Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille. FIMEA/2019/000969.
https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Brolusitsumabi_yhteenvedo.pdf/b9fdc2bb-c456-53b4-180f-0d0b20da15bd?t=1589779785456

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

3. Arvioitava menetelmä

Brolusitsumabi on verisuonen endoteelikasvutekijä A -reitin (VEGF-A) estäjä, joka on saanut Euroopassa myyntiluvan helmikuussa 2020. Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenvedo)

Brolusitsumabi annostellaan injektiona silmän sisälle lasiaistilaan. Se vähentää epänormaalia uudissuonien muodostusta ja verisuonten läpäisevyyttä. Suositeltu annos on 6 mg brolusitsumabia neljän viikon välein ensimmäisten kolmen annoksen ajan. Tämän jälkeen lääkäri voi muuttaa hoitovälejä yksilöllisesti näöntarkkuuden ja/tai anatomisten parametrien perusteella arvioimansa tautiaktiivisuuden pohjalta. Tautiaktiivisuuden arviointia suositellaan 16 viikon kuluttua hoidon aloittamisesta. Potilaille, joilla tauti ei ole aktiivinen, suositellaan hoitoa 12 viikon välein. Potilaille, joilla on tautiaktiivisuutta, suositellaan hoitoa 8 viikon välein. (Brolusitsumabi-valmisteyhteenvedo)

4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä johon verrataan

Kostean AMD:n hoidon kulmakivi on silmän lasiaiseen injektiona annettava VEGF-estäjä. Markkinoilla on pitkään ollut tähän tarkoitukseen kaksi myyntiluvallista lääkevalmistetta, aflibersepti ja ranibitsumabi, joille on lähivuosina tulossa käyttöön biosimilaarit alkuperäisvalmisteiden patenttien umpeutuessa. Bevasitsumabilla ei ole virallista käyttöaihetta silmänsairauksien hoidossa, mutta sitä käytetään monissa maissa sen edullisemman hinnan vuoksi. Bevasitsumabi on todettu olevan yhtä vaikuttava ja turvallinen kuin ranibitsumabi ja aflibersepti (Käypä hoito -suositus 2016). Palko on antanut 10.12.2015 suosituksen, jonka mukaan kostean AMD:n silmänsisäinen hoito bevasitsumabilla kuuluu Suomessa julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan.

Bevasitsumabia käytetään Suomessa ensisijaisena kostean AMD:n hoitovaihtona. Afliberseptiä käytetään lähinnä toissijaisena vaihtoehtona. Ranibitsumabia käytetään hyvin vähän. Vuonna 2018 on julkaistu Vältä viisasti -suositus, joka tarkentaa VEGF-estäjän valintaa kostean AMD:n hoidossa (Sipilä ym. 2018). Suosituksessa ranibitsumabia ja afliberseptiä suositellaan vältettävän kostean AMD:n ensisijaisena lääkehoitona korkeiden kustannusten vuoksi.

5. Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Fimean yhteenvedossa tutkimusnäyttö brolusitsumabin tehosta ja turvallisuudesta kostean AMD:n hoidossa perustuu pääasiassa kahteen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun faasin III tutkimukseen (HAWK ja HARRIER), joissa vertailuhoitona oli aflibersepti. Lisänäyttöä on faasin II OSPREY-tutkimuksesta, jossa vertailuhoitona oli myös aflibersepti. EUnetHTA-arvioinnissa on lisäksi raportoitu verkostometa-

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

analyysi, jossa brolusitsumabia verrattiin epäsuorasti ranibitsumabiin. Brolusitsumabia ja bevasitsumabia ei ole verrattu keskenään suorasti eikä epäsuorasti.

Tutkimuksiin otettiin mukaan yli 50-vuotiaita AMD:ta potilaita, joiden silmiin ei ollut aiemmin annosteltu VEGF-estäjiä. Potilaat satunnaistettiin HAWK-tutkimuksessa kolmeen ryhmään brolusitsumabi 3mg n = 360, brolusitsumabi 6mg n = 361, aflibersepti 2mg n = 361 ja HARRIER-tutkimuksessa kahteen ryhmään: brolusitsumabi 6 mg n = 372 ja aflibersepti 2 mg n = 371. Brolusitsumabi ja aflibersepti annosteltiin injektiona silmän lasiaiseen. Kaikissa ryhmissä ensimmäiset kolme injektiota annettiin kuukauden välein (päivänä 0, viikolla 4 ja viikolla 8). Tämän jälkeen aflibersepti-ryhmässä annostelu jatkui säännöllisinä injektioina 8 viikon välein. Brolusitsumabi-ryhmissä ylläpitohoito annosteltiin 8 tai 12 viikon välein, taudin aktiivisuudesta riippuen. Seuranta-aika oli 96 viikkoa. Sökkouttamisen säilyttämiseksi kummassakin tutkimuksessa käytettiin näennäis (sham)-toimenpiteitä, jossa toimenpide suoritettiin injektioruiskulla ilman neulaa.

Tutkimusten asetelmana oli non-inferiority, eli tavoitteena oli osoittaa, ettei brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen ole huonompi kuin afliberseptin. Ensisijaisena tulosmuuttujana HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa oli parhaan korjatun näöntarkkuuden BCVA:n muutos alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Siinä ei havaittu eroa brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien välillä, eikä myöskään alkutilanteen ja viikon 96 välillä. Tutkimuksissa ei havaittu eroa myöskään keskeisen verkkokalvon neurosensorisen osan paksuudessa (CSFTns) brolusitsumabi- ja aflibersepti-ryhmien alkutilanteen ja viikon 48 välillä. Keskeisen verkkokalvon kokonaispaksuuden (CSFTtot) muutoksessa sen sijaan havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero ryhmien välillä viikoilla 16, 48 ja 96. Erot olivat brolusitsumabille suotuisia, eli verkkokalvon ohenemista tapahtui enemmän brolusitsumabi- kuin aflibersepti-ryhmissä.

Hieman yli puolet potilaista (HAWK tutkimuksessa 56 %, HARRIER tutkimuksessa 51 %) pärjäsi ylläpitohoidossa viikolle 48 saakka 12 viikon välein tapahtuvalla brolusitsumabi-annostelulla. Vastaavasti 44 % ja 49 % potilaista joutui jossain vaiheessa ensimmäisen hoitovuoden aikana siirtymään tiheämpään 8 viikon välein tapahtuvaan annosteluun. Päätös annosteluvälistä perustui taudin aktiivisuuden arviointiin.

Ryhmien väliset erot injektioiden annostelun suhteen olivat pieniä molemmissa tutkimuksissa: HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa injektiomäärien keskiarvot 96 viikon aikana olivat 10,2 ja 10,9 brolusitsumabi-ryhmissä ja 11,3 ja 12,1 aflibersepti-ryhmissä. Potilaiden taustatekijöistä ei tunnistettu ominaisuuksia, jotka olisivat ennustaneet potilaiden mahdollisuuksia ylläpitää pidempää 12 viikon annosteluväliä. Verkkokalvon paksuus (CSFT) oli alaryhmäanalyyysien perusteella potentiaalisin erotteleva tekijä. Potilaat, joilla verkkokalvon paksuus oli alkutilanteessa ohuempi (< 400 µm), säilyivät todennäköisemmin 12 viikon annostelussa.

Kostean silmäpohjan ikärappeuma aiheuttaa potilaille huomattavaa haittaa arkielämän tilanteissa ja nykyinen hoito silmän sisäisillä injektioilla vaatii säännöllisiä sairaalakäyntejä. Tämä todettiin myös EUnetHTAn toteuttamassa kyselyssä potilasjärjestöille AMD:n hoidosta. HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa ei mitattu yleistä terveyteen liittyvää elämänlaatua. Näkökykyyn liittyvää elämänlaatua mitattiin NEI VFQ-25 -

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

mittarilla. Pientä elämänlaadun paranemista tapahtui sekä brolusitsumabi- että aflibersepti-ryhmissä, mutta tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä.

Myyntiluvan haltija toimitti EUnetHTA-arviointiryhmälle verkostometa-analyysin, jossa brolusitsumabia verrattiin afliberseptiin (2 mg) ja ranibitsumabiin (0,5 mg), mutta ei bevasitsumabiin. Verkostometa-analyysiin liittyy useita epävarmuustekijöitä, tulosten kliinistä merkitystä ei ole mahdollista arvioida. EUnetHTA-arviointiryhmän tekemän kirjallisuuskatsauksen mukaan bevasitsumabin ja afliberseptin tai ranibitsumabin välillä ei havaittu eroja näkökykyyn liittyvissä tulosmuuttujissa. (Fimean yhteenvedon luku 3.3., EUnetHTA-raportin luvut 3.1.3; 4.1.3; 4.2.3; 4.12)

Turvallisuus

Vakavat silmään liittyvät haittatapahtumat (serious adverse events, SAEs) olivat HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa harvinaisia. Vähintään yksi silmään liittyvä vakava haitta ilmeni tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä 3,3 %:lla ja 3,5 %:lla ja aflibersepti-ryhmissä 1,4 %:lla ja 1,6 %:lla potilaista. Tavallisimpia silmään liittyviä haittatapahtumia kaikissa hoitoryhmissä olivat sidekalvon verenvuoto ja näkökyvyn heikkeneminen. Brolusitsumabi-ryhmissä ilmeni afliberseptiin verrattuna enemmän silmänsisäistä tulehdusta ja retinavaltimon tukostapahtumia. Silmän sisäisiä tulehduksia ilmeni 1,7 %:lla ja 1,4 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä. Retinavaltimon tukostapahtumia ilmeni 0,3 %:lla ja 0,9 %:lla HAWK- ja HARRIER-tutkimusten brolusitsumabi-ryhmissä ja 0 %:lla ja 0,3 %:lla aflibersepti-ryhmissä. (EUnetHTA-raportti taulukko 4.18 ja taulukko 4.19, s. 54-55).

HAWK- ja HARRIER-tutkimusten turvallisuustuloksia analysoineen riippumattoman arviointikomitean mukaan brolusitsumabiin liittyvä silmän sisäisen tulehduksen ja näkökyvyn heikkenemisen (vähintään 15 kirjaimen menetys) raportoitiin 0,7 % (8/1088) potilaista. Suurin osa (74 %) tulehduksellisista tapahtumista ilmaantui puolen vuoden sisään brolusitsumabi-hoidon aloittamisesta (https://www.brolucizumab.info/sites/brolucizumab_info/files/2020-07/ASRS_SRC_report.pdf)

Brolusitsumabin markkinoille tulon jälkeen on julkaistu pienimuotoisia selvityksiä (Baumal ym. 2020, Witkin ym. 2020) ja tapausselostuksia (Haug ym. 2020, Jain 2020) brolusitsumabi-hoitoon liitetystä vakavista haitoista, erityisesti silmänsisäistä tulehdusta tulehduksista sekä tukkeutumisista. Witkin ym. (2020) analysoivat amerikkalaisen silmälääkäriyhdistyksen ASRS:n (American Society of Retinal Specialists) raportoimat 26 brolusitsumabiin liitettyä haittatapausta. Analyysin mukaan 92% tapauksista liittyi silmän sisäinen tulehdus ja silmien verisuonten tukkeutumista oli nähtävillä 83% kuvatuista silmistä. Lähes puolessa silmistä visuaalinen näkökyky heikentyi.

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Brolusitsumabia on olemassa kahdessa erilaisessa pakkausmuodossa: esitäytetty ruisku (0,165 ml) ja injektiopullo (0,23 ml). Molemmissa vahvuus on 120 mg/ml. Toistaiseksi vain esitäytetty ruisku on Suomessa kaupan, ja sen tukkumyyntihinta on 853 euroa. Potilaskohtaisten keskimääräisten kustannusten tai vuosikustannusten arvioiminen on vaikeaa, koska VEGF-estäjiä käytetään useiden erilaisten annosteluprotokollien mukaan, jolloin vuosittainen injektioiden määrä vaihtelee suuresti. Fimean yhteenvedossa on arvioitu, että kahden samaa lääkeainetta saavan potilaan vuosittaisissa lääkekustannuksissa voi olla 2,5-kertainen ero, joka määräytyy taudin aktiivisuuden ja valitun annosteluprotokollan perusteella.

HAWK- ja HARRIER-tutkimuksissa viikolle 48 mennessä potilaat saivat HAWK-tutkimuksessa keskimäärin 6,1 brolusitsumabi-injektiota ja HARRIER-tutkimuksessa 6,2. Viikkoon 96 mennessä injektiomäärät olivat vastaavasti 10,2 ja 10,9. Näiden tietojen perusteella laskettuna brolusitsumabin potilaskohtaiset lääkekustannukset tukkumyyntihinnoin ja 90 euron annostelukustannus (HUS Palveluhinnasto 2020) huomioiden olisivat ensimmäisen vuoden (48 viikkoa) ajalta 5800 euroa ja kahden ensimmäisen vuoden (96 viikkoa) ajalta 9950 euroa.

Edullisen hintansa vuoksi bevasitsumabi on Suomessa ensisijainen kostean AMD hoitovaihtoehto (Sipilä ym. 2018). Brolusitsumabin hinnanalennuksen tulisi olla vähintään 96 %, jotta se pärjäisi hintavertailussa bevasitsumabille. Näin ollen on todennäköistä, että brolusitsumabi haastaisi lähinnä afliberseptin asemaa ns. toisen linjan hoitovaihtoehtona, koska brolusitsumabin ja afliberseptin julkiset tukkumyyntihinnat ovat samat. Käyttöaiheen mukaisesti käytettäessä ei ole odotettavissa, että brolusitsumabin käyttöönotto aiheuttaisi merkittävän budjettivaikutuksen aflibersepti-hoitoon verrattuna. Fimean arviointiraportti ei sisällä kustannusvaikuttavuusanalyysiä, joten ei ole käytettävissä arviota brolusitsumabi-hoidon inkrementaalisesta kustannusvaikuttavuussuhteesta (ICER) afliberseptiin verrattuna.

7. Eettiset näkökohdat

Brolusitsumabi-hoidon kohdalla tärkein eettinen kysymys liittyy hyötyjen ja haittojen suhteeseen: Altistetaanko potilaita turhaan vakaville haitoille, jotka voivat pahimmillaan viedä näkökyvyn, vaikka muita hoitovaihtoehtoja on olemassa? Brolusitsumabi ei myöskään tarjoa lisäarvoa kostean silmäpohjan ikärappeuman hoitoon elämänlaadun tai kustannusten suhteen. Sen tukkuhinta on vastaava kuin afliberseptin, eikä lisähyötyä esimerkiksi harvemman annostelun suhteen voitu osoittaa.

Tutkimusnäyttöön liittyvä rajoitus on se, ettei brolusitsumabia ole verrattu bevasitsumabiin, joka on off-label asemasta huolimatta käytetyin lääke kostean silmäpohjan ikärappeuman hoidossa. Suomessa sen käyttö kattaa n. 98% VEGF-estäjien käytöstä AMD:n hoidossa (Kataja ym. 2018).

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

8. Johtopäätökset

HAWK- ja HARRIER-tutkimusten asetelmana oli 'non-inferiority' eli tavoitteena oli osoittaa, ettei brolusitsumabin vaikutus näöntarkkuuteen ole huonompi kuin afliberseptin. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella Palko toteaa, että brolusitsumabin ja afliberseptin hoidollisissa vaikutuksissa koston AMD:n hoidossa ei ole merkittäviä eroja.

Tutkimuksissa hoitoihin liittyvät vakavat silmien haittatapahtumat olivat harvinaisia, mutta brolusitsumabia saaneilla potilailla ilmeni afliberseptillä hoidettuja enemmän silmänsisäistä tulehdusta ja retinavaltimon tukostapahtumia. Brolusitsumabin kliinisessä käytössä on myös raportoitu tapauksia silmän sisäisistä tulehduksista ja niihin liittyvistä verkkokalvon valtimoiden veritulpista ja muista verisuonitulehduksista (Baumal ym. 2020, Jain ym. 2020, Haug ym. 2020, Witkin ym. 2020). Vakavimmillaan nämä haitat voivat johtaa näkökyvyn nopeaan heikkenemiseen, ja vaikuttaa sitä kautta potilaiden toimintakykyyn sekä itsenäiseen pärjäämiseen. Kuvatuissa tapauksissa potilaat olivat saaneet aikaisemmin vaihtelevan määrän muita VEGF-hoitoja, mikä vaikeuttaa haittojen arviointia. Yhdysvaltalaiset silmälääkäriasiantuntijat ovat esittäneet huolensa haitoista ja neuvoneet pidättäytymään lääkkeen käytöstä, kunnes lisänäyttöä on saatavilla (Rosenfeld & Browning 2020).

Brolusitsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuudesta ei ole tietoa. Vaikka komplikaatioiden ilmaantuvuus on harvinaista, Palkon näkemyksen mukaan niiden hoidosta voi aiheutua merkittäviäkin lisäkustannuksia ja elämänlaadun alenemista.

Brolusitsumabista ja käytetyimmistä VEGF-estäjistä bevasitsumabista ei ole tehty suoria tai epäsuoria vertailuja. Brolusitsumabin ja ranibitsumabin vaikutuksia on vertailtu vain verkostometa-analyysin perusteella, johon liittyy useita epävarmuustekijöitä. Näiden lääkeaineiden välillä ei havaittu eroja näkökyvyssä (BCVA-muutos), eikä useimmissa muissa tulospaikoissa.

Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella Palko toteaa, että eri VEGF-estäjien (aflibersepti, bevasitsumabi, brolusitsumabi, ranibitsumabi) välillä ei ole vaikuttavuudessa kliinisesti merkittäviä eroja koston AMD:n hoidossa. Palko on 26.5.2016 hyväksynyt periaatteen, jonka mukaan vaikuttavuudeltaan ja turvallisuudeltaan yhdenvertaisista vaihtoehtoista samaan terveysongelman hoitoon tulee julkisesti rahoitettuun palveluvalikoimaan valita kokonaistaloudellisesti edullisin vaihtoehto. Tämän perusteella bevasitsumabi on edelleen edullisen hintansa vuoksi Suomessa ensisijainen koston AMD:n hoitovaihtoehto. Brolusitsumabi ei ole turvallisuudeltaan yhdenvertainen muiden VEGF-estäjien kanssa. Myös ns. toisen tai myöhemmän linjan hoidossa tulee huomioida valittavan hoidon turvallisuus ja kokonaistaloudellisuus. HAWK ja HARRIER tutkimuksissa mukaan otetut potilaille eivät olleet saaneet aikaisemmin VEGF-hoitoja, joten ei tiedetä vaikuttavuudesta, kun aikaisempia VEGF hoitoja on käytetty, mikä vastaisi brolusitsumabin käyttöä toisen tai kolmannen linjan lääkkeenä.

Useissa maissa brolusitsumabia koskeva arviointi on kesken. (Liite 1)

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

9. Yhteenveto suosituksesta

Brolusitsumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman hoidossa. Palveluvalikoimaneuvoston näkemyksen mukaan eri VEGF-estäjien välillä ei ole kliinisesti merkittäviä eroja vaikuttavuudessa. Palko suosittaa, että ensisijaisesti kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa käytetään edullisinta VEGF-estäjähoitoa, joka tällä hetkellä on bevasitsumabi. Myös toisen tai myöhemmän linjan hoidoksi tulee valita sairaaloille kokonaistaloudellisin vaihtoehto.

Nykytiedon mukaan brolusitsumabi ei ole turvallisuudeltaan yhdenvertainen muiden VEGF-estäjien kanssa. Brolusitsumabilla on havaittu enemmän vakavia silmään liittyviä haittoja kuin afliberseptillä. Brolusitsumabin turvallisuusprofiilista tarvitaan lisää tietoa ennen kuin voidaan ottaa uudelleen kantaa sen asemaan kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa.

10. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Lisätietoa tarvitaan erityisesti brolusitsumabi-hoidon turvallisuudesta. Euroopan lääkeviraston myyntilupa-arvion mukaisesti valmisteeseen liittyy lisäseuranta. Tietohaitoista kertyy EU- tietokantaan <http://www.adrreports.eu/fi/search.html>, jossa on jo tällä hetkellä (21.9.2020) 404 ilmoitusta brolusitsumabin haitoista. Niiden perusteella ei ole kuitenkaan mahdollista arvioida, ovatko haitat todella olleet brolusitsumabi-hoitoon liittyviä.

Suosituksen vaikutusta voidaan seurata tukkumyyntitiedoista.

11. Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

Lastentautien ja lasten infektiosairauksien erikoislääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala

Toimialuejohtaja, Operatiivinen ja syöpätaudit toimialue, Sirkku Jyrkkiö, Turun yliopistollinen keskussairaala

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala

Johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri/ KaikuHealth

Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

Ylilääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena sihteerinä syöpätautien erikoislääkäri Katariina Klintrup.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

12. Suosituksen valmistelun vaiheet

Toukokuu 2020 EUnetHTA-raportin yhteenvedon ja kustannusten arvioinnin julkaisu

11.6.2020 lääkejaoston alustava käsittely

17.8.2020 suositusluonnoksen käsittely lääkejaostossa

21.9.2020 suosituksen viimeistely lääkejaostossa

25.9.2020 suositusluonnoksen hyväksyminen Palveluvalikoimaneuvostossa vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

28.9.-18.10 suositus kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa

13. Viitteet

Baumal CR, Spaide RF, Vajzovic L ym. Retinal Vasculitis and Intraocular Inflammation after Intravitreal Injection of Brolucizumab. *Ophthalmology*. 2020;S0161-6420(20)30371-7. doi:10.1016/j.ophtha.2020.04.017.

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

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_fi.pdf

EUnetHTA PTJA09. Authoring Team. Relative Effectiveness Assessment of pharmaceutical technologies. Brolucizumab for the treatment of adults with neovascular (wet) age-related macular degeneration (AMD). Joint Assessment. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2020.124 pages. <https://eunetha.eu/ptja09/>

Haug SJ, Hien DL, Uludag G ym. Retinal arterial occlusive vasculitis following intravitreal brolucizumab administration. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100680. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100680

Härkönen U, Kiviniemi V. Brolusitsumabi. EUnetHTA-raportin yhteenvedo ja kustannusten arviointi (julkaistu 5/2020). Arvioitu käyttöaihe: Brolusitsumabi on tarkoitettu neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon aikuisille. FIMEA/2019/000969.

https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Brolusitsumabi_yhteenvedo.pdf/b9fdc2bb-c456-53b4-180f-0d0b20da15bd?t=1589779785456.

Jain A, Chea S, Matsumiya W ym. Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;18:100687. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100687.

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

Kataja M, Hujanen P, Huhtala H ym. Outcome of anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration in real-life setting. Br J Ophthalmol 2018;**102**:959–965. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311055.

Käypä hoito -suositus: Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma (AMD). Julkaistu 11.5.2016.
<https://www.kaypahoito.fi/hoi50107>

Ojamo M. Näkövammarekisterin vuosikirja 2018. Kirjapaino: Digipaino Kirjaksi.Net Jyväskylä 2019. ISSN 1236-5114.

Rosenfeld PJ & Browning DJ. Is This a 737 Max Moment for Brolucizumab (Editorial). American Journal of Ophthalmology August 2020. doi: [10.1016/j.ajo.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.05.012).

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

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvoston suositus (2015). Silmänpohjan kostean ikärappeuman hoito silmänsisäisellä bevasitumabilla kuuluu Suomen julkisesti rahoitettuun terveydenhuollon palveluvalikoimaan. https://palveluvalikoima.fi/suositus_amd.

Witkin AJ, Hahn P, Murray TG ym. Occlusive Retinal Vasculitis Following Intravitreal Brolucizumab. J Vitreoretin Dis. 2020 July ; 4(4): 269–279. doi:10.1177/2474126420930863.

Versio 21.9.2020

STM051:00/2020

Liite 1. Brolusitsumabi kostean silmäpohjan ikärappeuman hoidossa koskevat suositukset muissa maissa (tilanne 8.9.2020)

Ruotsi	Arviointi meneillään. NT-rådet on antanut suosituksen välttää brolusitsumabin käyttöä kunnes arviointi ja varsinainen suositus valmistuvat: https://janusinfo.se/download/18.185dfea217042689a76c4b6c/1582282445795/Beovu-(brolucizumab)-avvakta-200221.pdf
Norja	Arviointi meneillään https://nyemetoder.no/metoder/brolucizumab-beovu
Tanska	Ei suositella (7/2020). https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/brolucizumab-beovu-vad-amd-neovaskulaer-vad-aldersrelateret-macula-degeneration-amd
Englanti	Arviointi meneillään. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10455
Skotlanti	Hyväksytty käyttöön (9/2020) https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brolucizumab-beovu-full-smc2272/
Kanada	Hyväksytty käyttöön (5/2020) tietyin ehdoin. https://cadth.ca/brolucizumab