

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 9/2018

BENRALITSUMABI VAIKEAN
EOSINOFIILISEN ASTMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

BENRALITSUMABI VAIKEAN EOSINOFIILISEN ASTMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2018

Julkaisuajankohta toukokuu 2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

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 978-952-5624-89-2

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Jari Heiskanen

TtM, lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri

tutkijalääkäri

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

FM, prov., ON, lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Minna Purokivi

LT, dos., keuhkosairauksien erikoislääkäri

Osaamiskeskusjohtaja, Medisiininen keskus

Lääkinnälliset palvelut, KYS

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

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

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
LYHENTEET	7
1 JOHDANTO	8
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT	9
2.1 Benralitsumabi ja sen käyttöaiheet	9
2.2 Vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdot	9
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11
3.1 Benralitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset	11
3.2 Meneillään olevat tutkimukset	13
3.3 Benralitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	14
3.4 Alaryhmäanalyysit	18
3.5 Epäsuora vertailu	19
3.6 Benralitsumabi-hoidon turvallisuus	22
3.7 Pohdinta	23
4 KUSTANNUKSET	26
4.1 Benralitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset	26
4.2 Benralitsumabi-hoidon budjettivaikutus	27
4.3 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät	32
4.4 Pohdinta	33
■ [REDACTED]	35
■ [REDACTED]	35
■ [REDACTED]	40
■ [REDACTED]	41
■ [REDACTED]	43
6 JOHTOPÄÄTÖKSET	45
LÄHTEET	46
LIITTEET	48
LIITE 1. KIRJALLISUUSHAUN KUVAUS	48
LIITE 2. POTILAIEN OMINAISUUDET SIROCCO-, CALIMA- JA ZONDA- TUTKIMUSTEN ITT-POPULAATIOISSA.	49
LIITE 3. POTILAIEN OMINAISUUDET KESKEISISSÄ BENRALITSUMABI-, RESLITSUMABI- JA MEPOLITSUMABI- TUTKIMUKSISSA	50

TIIVISTELMÄ

Heiskanen J, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Benralitsumabi vaikea eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-89-2.

Benralitsumabi on biologinen astmalääke, IL-5R-vasta-aine, joka on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Benralitsumabin hoidolliset vaikutukset kolmessa satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa ovat lumeeseen verrattuna suotuisat mutta vaatimattomat. CALIMA-tutkimuksessa kliinisesti merkittäviä astman pahenemisvaiheita potilasvuotta kohden ilmeni benralitsumabi-ryhmässä 0,66 ja lumeryhmässä 0,93. SIROCCO-tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 0,65 ja 1,33. Vaikutuksia elämänlaatuun ja astmaoireisiin ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. Myös vaikutukset astman hallintaan sekä uloshengityksen sekuntikapasiteettiin ovat vaatimattomat. Haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ole merkittäviä eroja benralitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Tuloksia tarkasteltiin pääasiallisesti potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli ≥ 300 solua/ μ l.

Alaryhmäanalyysien perusteella potilaat, joilla on ollut vähintään 3 astman pahenemisvaihetta benralitsumabi-hoitoa edeltäneen vuoden aikana, mahdollisesti hyötyisivät hoidosta enemmän kuin potilaat, joilla on ollut vähemmän pahenemisvaiheita. Alaryhmäanalyysien perusteella veren eosinofiilipitoisuus ei näyttäisi vaikuttavan merkittävästi hoidon tehoon. Lisäksi benralitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on samanlainen riippumatta siitä, käyttäkö potilas systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona vai ei.

Benralitsumabilla on suotuisa vaikutus systeemisen kortikosteroidin annoksen pieneneeseen, kun hoito yhdistetään aktiiviseen kortikosteroidien vähennysohjelmaan. ZONDA-tutkimuksessa 59 % benralitsumabi-ryhmän potilaista ja 33 % lumeryhmän potilaista onnistui pienentämään systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannoksen tasolle ≤ 5 mg/vrk. Vuorokausiannoksiin, jotka ovat korkeintaan 5 mg, liittyy aiempien tutkimusten perusteella mahdollisesti vähemmän haittavaikutuksia kuin suurempiin systeemisen kortikosteroidin annoksiin. Keskimääräinen systeemisen kortikosteroidin vuorokausiannos pienentyi benralitsumabi-ryhmän potilailla 14 mg ja lumeryhmän potilailla 14 mg, kun alkuannos molemmissa ryhmissä oli keskimäärin noin 14 mg/vrk. Benralitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidien haittavaikutuksiin tai käytön vähenemiseen ilman aktiivista interventiota ei ole tutkittu.

Benralitsumabia ei ole satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattu kahteen käytössä olevaan IL-5-vasta-aineeseen, mepolitsumabiin ja reslitsumabiin. Myöskään epäsuoran vertailun keinoin ei voida tehdä johtopäätöksiä hoidollisten vaikutusten eroista näiden IL-5(R)-vasta-aineiden välillä. Benralitsumabin eduksi voidaan kuitenkin katsoa helpompi annostelu (s.c. kahdeksan viikon välein).

Benralitsumabi-hoidossa ensimmäisen vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnalla arvioituna ovat noin 22 000 euroa, ja seuraavina vuosina noin 18 000 euroa. Hoidolla saavutetut säästöt sairaalapäivien, sairauspoissaolojen ja kortisonihaittojen hoidon kustannuksissa ovat yhteensä korkeintaan muutamia tuhansia euroja vuodessa potilasta kohti. IL-5(R)-vasta-aine-hoidon aloittaa vuosittain arviolta noin 60 uutta potilasta. Kokonaiskustannukset riippuvat merkittävästi hoidettavien potilaiden kokonaismäärästä ja hoidon kestosta. Kustannuksissa ei ole merkittäviä eroja IL-5(R)-vasta-aineiden välillä.

Fimean arvion mukaan hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) potilailla, jotka käyttävät säännöllisesti systeemistä kortikosteroidia, on lääkkeen listahinnalla hyvin korkea. Benralitsumabi-hoitoa ei todennäköisesti voida pitää kustannusvaikuttavana ilman huomattavaa lääkkeen hinnan alennusta tai muuta hallitun käyttöönoton sopimukseen liittyvää menettelyä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisäätöihin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. 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

Heiskanen J, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Benralizumab i behandlingen av svår eosinofil astma. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2018. 52 s. ISBN 978-952-5624-89-2.

Benralizumab är ett biologiskt astmaläkemedel, en IL-5R-antikropp, som är indicerat som tilläggsunderhållsbehandling till vuxna patienter med svår eosinofil astma. De terapeutiska effekterna av benralizumab i tre randomiserade studier i fas III är jämfört med placebo gynnsamma men anspråkslösa. I studien CALIMA var antalet kliniskt signifikanta astmaexacerbationer per patientår i benralizumabgruppen 0,66 och i placebogrupperna 0,93. I prövningen SIROCCO var motsvarande siffror 0,65 och 1,33. Effekterna på livskvaliteten och astmasymtomen kan inte anses kliniskt signifikanta. Även effekterna på astmakontrollen och forcerad expiratorisk volymen (FEV₁) är anspråkslösa. Frekvensen av biverkningar och allvarliga biverkningar uppvisar inga signifikanta skillnader mellan benralizumab- och placebogruppen. Resultaten granskades huvudsakligen hos patienter med en eosinofilkoncentration i blodet ≥ 300 celler/ μ l.

Enligt subgruppsanalyserna skulle patienter som har haft minst 3 astmaexacerbationer under året före behandlingen med benralizumab eventuellt ha större nytta av behandlingen än patienter med färre exacerbationer. Enligt subgruppsanalyserna förefaller inte eosinofilkoncentrationen i blodet inte ha någon nämnvärd verkan på behandlingseffekten. Dessutom är effekten av benralizumab på astmaexacerbationer likadan oavsett om patienten har systemisk underhållsbehandling med systemiska kortikosteroider eller inte.

Benralizumab har en gynnsam effekt på dosminskning av systemiska kortikosteroider när behandlingen kombineras med ett aktivt program för minskning av kortikosteroider. I studien ZONDA kunde 59 % av patienterna i benralizumabgruppen och 33 % av patienterna i placebogrupperna minska dygnsdosen för systemiska kortikosteroider till en nivå ≤ 5 mg/dygn. Dygnsdoser som är högst 5 mg medför enligt tidigare prövningar eventuellt färre biverkningar än större doser av systemiska kortikosteroider. Den genomsnittliga dygnsdosen av systemiska kortikosteroider minskade \blacksquare mg hos patienterna i benralizumabgruppen och \blacksquare mg hos patienterna i placebogrupperna när startdosen i båda grupperna i genomsnitt var 14 mg/dygn. Effekterna av benralizumab på biverkningar av systemiska kortikosteroider eller minskning av användningen utan aktiv intervention har inte undersökts.

Benralizumab har inte jämförts med de två tillgängliga IL-5-antikropparna mepolizumab och reslizumab i randomiserade studier. Inga slutsatser kan heller dras genom indirekt jämförelse av skillnaderna i terapeutiska effekter mellan dessa IL-5(R)-antikroppar. En fördel för benralizumab kan dock lättare administrering (s.c. med 8 veckors mellanrum) anses vara.

Vid behandling med benralizumab uppgår de patientspecifika läkemedels- och administrationskostnaderna under det första året enligt listpriset till cirka 22 000 euro och de därpå följande åren till cirka 18 000 euro. Besparingarna som behandlingen ger i kostnader för sjukhusdagar, sjukfrånvaro och behandling av biverkningar av systemiska kortikosteroider är totalt högst några tusen euro i året per patient. Enligt Fimeas uppskattning cirka 60 nya patienter påbörjar årligen behandling med IL-5(R)-antikroppar. De totala kostnaderna beror på i hög grad på det totala antalet patienter som behandlas och behandlingens längd. Det finns inga nämnvärda skillnader i kostnader mellan de olika IL-5(R)-antikropparna.

Enligt Fimeas bedömning är inkrementell kostnadseffektivitetskvot (ICER) jämfört med standardbehandling mycket högt hos patienter som regelbundet använder systemiska kortikosteroider. Behandling med benralizumab kan sannolikt inte anses kostnadseffektiv utan en märkbar prissänkning eller ett annat förfarande som bygger på avtal om kontrollerat införande.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. 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

Heiskanen J, Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Benralizumab in the treatment of severe eosinophilic asthma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 9/2018. 52 p. ISBN 978-952-5624-89-2.

Benralizumab is a biological asthma medicine (an anti-IL-5R antibody) indicated for the add-on maintenance treatment of adult patients with severe eosinophilic asthma. In three randomised phase III studies, the therapeutic effects of benralizumab were beneficial but modest compared to placebo. In the CALIMA study, the number of clinically significant asthma exacerbations per patient year was 0.66 in the benralizumab group and 0.93 in the placebo group. In the SIROCCO study, the corresponding figures were 0.65 and 1.33, respectively. Effects on the quality of life and asthma symptoms cannot be considered clinically meaningful. Effects on asthma control and forced expiratory volume in one second (FEV₁) were also modest. There were no significant differences between the benralizumab group and the placebo group in the incidence of adverse events and severe adverse events. The results were studied mainly in patients whose blood eosinophil count was ≥ 300 cells/ μ L.

According to subgroup analyses, the treatment may be more beneficial to patients who had at least 3 asthma exacerbations during the year prior to benralizumab treatment than to patients with fewer exacerbations. Based on subgroup analyses, blood eosinophil count does not seem to have a significant impact on the effectiveness of the treatment. In addition, the effect of benralizumab on the incidence of asthma exacerbations is similar regardless of whether the patient uses oral corticosteroids for maintenance treatment or not.

Benralizumab has a beneficial effect in terms of reducing the dose of oral corticosteroid when the treatment is combined with an active reduction programme of corticosteroids. In the ZONDA study, 59 % of the patients in the benralizumab group and 33 % of the patients in the placebo group succeeded in reducing their daily dose of oral corticosteroids to ≤ 5 mg/day. Based on previous studies, daily doses of 5 mg or less may be associated with fewer adverse effects than larger doses of oral corticosteroids. The average daily dose of oral corticosteroid decreased by █ mg among the patients in the benralizumab group and by █ mg among the patients in the placebo group when the average initial dose was 14 mg/day in both groups. The effect of benralizumab on the adverse events of oral corticosteroids or reduction of their use without active intervention has not been studied.

Benralizumab has not been compared to the two anti-IL-5 antibodies currently in use, mepolizumab and reslizumab, in randomised studies. Indirect comparison does not allow drawing conclusions about the differences between the therapeutic effects of these anti-IL-5(R) antibodies. However, easier dosing can be considered an advantage of benralizumab (s.c. every 8 weeks).

Based on the list price, the total annual medicine and administration costs of a single patient are approximately EUR 22,000 during the first year of benralizumab treatment and EUR 18,000 during the following years. In terms of hospital days, sickness absences and treating the adverse events of oral corticosteroids, the maximum savings associated with benralizumab treatment are approximately a few thousand euros per patient a year. Approximately 60 new patients start treatment with IL-5 antibodies annually. The total number of patients and duration of the treatment have a significant effect on the total costs. There are no significant differences in costs between the anti-IL-5(R) antibodies.

Fimea estimates that the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in patients who use an oral corticosteroid regularly is very high at list price. Without a considerable price reduction or other procedures associated with managed entry agreements, benralizumab treatment is unlikely to be considered cost-effective.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. 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)
AE	Haittavaikutus (adverse event)
AQLQ(S)+12	Yli 12-vuotiaille tarkoitettu astmaspesifinen elämänlaatumittari (Asthma Quality of Life Questionnaire)

FEV ₁	Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (forced expiratory volume in 1 second)
FVC	Nopea vitaalikapasiteetti eli voimakkaassa uloshengityksessä kokonaan ulospuhallettu ilmamäärä (forced vital capacity)
GINA	Kansainvälinen astmajärjestö (Global Initiative for Asthma), joka laatii esimerkiksi astman hoitosuosituksia
ICS	Inhaloitava kortikosteroidi (inhaled corticosteroid)
IL-5(R)	Vaikean eosinofiilisen astman hoitoon tarkoitettu IL-5-vasta-aine (mepolitsumabi, reslizumabi) tai IL-5R-vasta-aine (benralitsumabi)
ITT-populaatio	Hoitoaieanalyysin mukainen populaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimonsisäinen annostelumuoto (intravenous)
LABA	Pitkävaikutteinen beeta-2-agonisti (long-acting beta-agonist) eli ns. pitkävaikutteinen avaava astmalääke
LTRA	Leukotrieenisalpaaja
LV	Luottamusväli

MCID	Pienin kliinisesti merkittävä muutos (Minimal Clinical Important Difference)
OCS	Systeeminen (suun kautta annosteltava) kortikosteroidi (oral corticosteroid) eli tässä raportissa yleisesti; systeeminen kortikosteroidi
RCT	Satunnaistettu kontrolloitu koe (randomized controlled trial)
pre-BD	Keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä edeltävä (pre-bronchodilatation)
Q4W	Joka neljäs viikko annosteltava
Q8W	Joka kahdeksas viikko annosteltava
SABA	Lyhytvaikutteinen beeta-2-agonisti (short-acting beta-agonist) eli ns. lyhytvaikutteinen avaava astmalääke
SAE	Vakava haittavaikutus (serious adverse event)
s.c.	Ihonalainen annostelumuoto (subcutaneous)
SD	Keskihajonta (standard deviation)
SGRQ	Sairauspesifinen, hengitystiesairauksiin keskittyvä, elämänlaatumittari (St. George's Respiratory Questionnaire)

1 JOHDANTO

Suomessa on noin 150 000 aikuista¹, joilla on erityiskorvausoikeus astmalääkkeisiin. Astma on yleinen sairaus, mutta vain pienellä osalla potilaista (noin 5–10 %) sairaus täyttää vaikean astman kriteerit (esim. Gibeon ym. 2010, Sheehan ym. 2015, O'Toole ym. 2016). Edelleen vain osa näistä potilaista sairastaa vaikeaa eosinofiilista astmaa.

Benralitsumabi on biologinen astmalääke, joka on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille. Fimea on aiemmin arvioinut kahden muun biologisen astmalääkkeen, mepolitsumabin ja reslitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä samassa käyttöaiheessa (Härkönen ym. 2016, Härkönen ym. 2017).

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää benralitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa, käyttöaiheen mukaisessa potilasväestössä. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**. Raportista on peitetty sellaiset myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot, jotka myyntiluvan haltija on merkinnyt liikesalaisuuksina salassa pidettäviksi.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavat aikuispotilaat, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta-agonistin käytöstä huolimatta. Alaryhmät – Systemistä kortikosteroidia käyttävät potilaat, joiden astma ei ole riittävästi hallinnassa – Veren eosinofiilipitoisuus – Edeltävien astman pahenemisvaiheiden määrä
Arvioitava lääkehoito	Benralitsumabi + standardihoito
Vertailuhoito	Standardihoito Mepolitsumabi + standardihoito Reslitsumabi + standardihoito
Lopputulokset	Vaikutus astman pahenemisvaiheisiin Vaikutus systeemisen kortikosteroidin käyttöön ja steroidihaittoihin Vaikutus keuhkofunktioon Potilaiden raportoimat lopputulokset (esim. oireet, elämänlaatu) Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (systemistä kortikosteroidia käyttävät potilaat, joiden astma ei ole riittävästi hallinnassa)

¹ Tällä tarkoitetaan vähintään 18-vuotiaita henkilöitä, joilla oli vuoden 2015 lopussa erityiskorvausoikeus (203) astmadiagnoosilla (J45-alkuinen ICD-10-koodi). Tiedonanto: Kela.

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

2.1 Benralitsumabi ja sen käyttöaiheet

Benralitsumabi sai myyntiluvan Euroopassa tammikuussa 2018. Kyseessä on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine (IgG1, kappa), jonka vaikutus kohdistuu ihmisen interleukiini-5-reseptoriin (IL-5R) alfa-alayksikköön. IL-5-reseptori ilmentyy erityisesti eosinofiilien ja basofiilien pinnalla. (Benralitsumabi-valmisteyhteenveto 2018.)

Benralitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavien aikuispotilaiden ylläpitohoitoon, kun suuriannoksisen inhaloitavan kortikosteroidin ja pitkävaikutteisen beeta-agonistin yhdistelmällä ei ole saavutettu riittävää hoitotasapainoa (benralitsumabi-valmisteyhteenveto 2018).

Benralitsumabin suositeltu kerta-annos aikuisille on 30 mg, ja se annostellaan ihonalaisena injektiona. Ensimmäiset kolme annosta annetaan neljän viikon välein, jonka jälkeen annosteluväli on kahdeksan viikkoa. Benralitsumabi on tarkoitettu pitkäaikaiseen käyttöön. Hoidon jatkamista arvioidaan vähintään kerran vuodessa. (Benralitsumabi-valmisteyhteenveto 2018.)

2.2 Vaikean eosinofiilisen astman hoitovaihtoehdot

Benralitsumabi 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 viisiportainen, ja vaikealla astmalla tarkoitetaan portaita 4–5. Porras 3 kuvastaa keskivaikeaa astmaa ja portaat 1–2 lievää astmaa. Astmaoireiden hallintaan tarvittava lääkitys ja siten myös taudin vaikeusaste voivat vaihdella ajan myötä. Siksi vaikeusasteen määrittely olisi hyvä tehdä tilanteessa, jolloin hoitotasapaino on pysynyt vakaana usean kuukauden ajan. (GINA 2018.)

Vaikean astman hoitovaihtoehtoja on kuvattu kansainvälisessä hoitosuosituksessa (**taulukko 2**, GINA 2018). Suosituksen mukaan IL-5-vasta-aineita tulisi käyttää vain erittäin vaikean eosinofiilisen astman hoitoon (porras 5), ja silloinkin hoidon aloituksen suhteen tulisi konsultoida erikoissairaanhoidoa. IL-5-vasta-aineilla tarkoitetaan GINA 2018 -suosituksessa benralitsumabia, mepolitsumabia ja reslitsumabia. Vaikean astman hoitovaihtoehtona portaalla 5 (**taulukko 2**) mainitaan myös IgE-vasta-aine omalitsumabi, mutta sen käyttöaihe on IgE-välitteinen vaikea allerginen astma (omalitsumabi-valmisteyhteenveto 2016).

Taulukko 2. Astman hallinta ja hoitoportaat aikuisilla ja vähintään 6-vuotiailla lapsilla. Portaat 4–5 kuvastavat vaikeaa astmaa, portas 3 keskivaikeaa ja portaat 1–2 lievää astmaa. Muokattu lähteestä: GINA 2018.

	Ensijainen hoitovaihtoehto	Muut hoitovaihtoehdot	Oirelääke
Portas 1	Ei säännöllistä inhaloitavaa lääkettä	<ul style="list-style-type: none"> Harkinnan mukaan pieniannoksinen ICS 	SABA tarpeen mukaan
Portas 2	Pieniannoksinen ICS	<ul style="list-style-type: none"> Leukotrieenisalpaaja (LTRA) Pieniannoksinen teofylliini (ei alle 12-vuotiaille) 	SABA tarpeen mukaan
Portas 3	ICS/LABA-yhdistelmä pienellä annoksella (ei 6–11-vuotiaille lapsille, heille ICS keskisuurella annoksella)	<ul style="list-style-type: none"> ICS keskisuurella tai suurella annoksella ICS/LTRA-yhdistelmä (tai ICS/teofylliini-yhdistelmä 12 vuotta täyttäneille) pienellä annoksella 	SABA tai ICS/formoteroli-yhdistelmä* pienellä annoksella tarpeen mukaan
Portas 4	ICS/LABA-yhdistelmä keskisuurella tai suurella annoksella	<ul style="list-style-type: none"> Lisälääkkeeksi tiotropium (ei alle 12-vuotiaille)** ICS/LTRA-yhdistelmä (tai ICS/teofylliini-yhdistelmä 12 vuotta täyttäneille) keskisuurella tai suurella annoksella 	SABA tai ICS/formoteroli-yhdistelmä* pienellä annoksella tarpeen mukaan
Portas 5	Ylläpitohoito portaan 4 mukaisesti, lisäksi konsultoi erikoissairaanhoidon lisälääkityksen suhteen. Vaihtoehtoina esim. IgE-vasta-aine (omalitsumabi) sekä 12 vuotta täyttäneille tiotropium** tai IL-5-vasta-aine.	<ul style="list-style-type: none"> Lisälääkkeeksi pieniannoksinen systeeminen kortikosteroidi (OCS) 	SABA tai ICS/formoteroli-yhdistelmä* pienellä annoksella tarpeen mukaan

ICS: inhaloitava kortikosteroidi; **LABA:** pitkävaikutteinen beeta-2-agonisti; **LTRA:** leukotrieenisalpaaja (leucotriene receptor antagonist); **OCS:** systeeminen kortikosteroidi (oral corticosteroid); **SABA:** lyhytvaikutteinen beeta-2-agonisti

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

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

Benralitsumabin keskeisiä vertailuhoitoja tämän arvioinnin näkökulmasta ovat IL-5-vastaaineet reslitsumabi ja mepolitsumabi, joiden käyttöaiheet ovat hyvin lähellä benralitsumabin käyttöaihetta.

- Mepolitsumabi on tarkoitettu lisähoitona vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille (mepolitsumabi-valmisteyhteenveto 2017).
- Reslitsumabi on tarkoitettu lisälääkkeeksi vaikean eosinofiilisen astman hoitoon aikuispotilaille, joiden astmaa ei saada riittävästi hallintaan suuriannoksisten inhaloitavien kortikosteroidien ja toisen ylläpitohoitoon tarkoitetun lääkevalmisteen antamisesta huolimatta (reslitsumabi-valmisteyhteenveto 2017).

Reslitsumabi annetaan infuusiona laskimoon (i.v.) neljän viikon välein, potilaan painon mukaisesti. Mepolitsumabi annostellaan ihonalaisena (s.c.) injektiona neljän viikon välein, ja aikuisten kerta-annos on 100 mg potilaan painosta riippumatta. (Mepolitsumabi-valmisteyhteenveto 2017, reslitsumabi-valmisteyhteenveto 2017.)

Mepolitsumabi (IgG1, kappa) ja reslitsumabi (IgG4, kappa) ovat humanisoituja monoklonaalaisia vasta-aineita, jotka sitoutuvat spesifisesti IL-5:een ja estävät sen sitoutumisen eosinofiilisolun pinnalla ilmentyvään pintareseptoriin (IL-5-R-alfa). Tämä pysäyttää IL-5:n signaalinvälityksen ja vähentää eosinofiilien tuotantoa ja lyhentää niiden elinikää. (Mepolitsumabi-valmisteyhteenveto 2017, reslitsumabi-valmisteyhteenveto 2017)

Fimea on jo aiemmin arvioinut mepolitsumabin ja reslitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa (Härkönen ym. 2016, Härkönen ym. 2017).

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Benralitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Benralitsumabin myyntilupa, arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa, perustuu pääasiassa kolmeen faasin III tutkimukseen: SIROCCO- (Bleecker ym. 2016) ja CALIMA-tutkimuksissa (FitzGerald ym. 2016) arvioitiin benralitsumabin vaikutuksia astman pahenemisvaiheisiin ja ZONDA-tutkimuksessa (Nair ym. 2017) systeemisen kortikosteroidin käytön vähentämiseen (EPAR 2018). Kirjallisuudessa (*liite 1*) ei löytynyt muita hakukriteerit täyttäviä tutkimuksia.

3.1.1 SIROCCO- ja CALIMA-tutkimukset

SIROCCO (NCT01928771, Bleecker ym. 2016) ja CALIMA (NCT01914757, FitzGerald ym. 2016) ovat satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, lumekontrolloituja faasin III tutkimuksia. SIROCCO-tutkimuksessa oli mukana 1 205 ja CALIMA-tutkimuksessa 1 306 satunnaistettua potilasta.

Molemmissa tutkimuksissa aikuispotilaat satunnaistettiin (1:1:1) kolmeen ryhmään, joissa annosteltiin benralitsumabia 30 mg ihon alaiseen rasvakudokseen (s.c.) joka neljäs viikko (Q4W) tai joka kahdeksas viikko (Q8W; tässä ryhmässä annettiin kolme ensimmäistä annosta neljän viikon välein). Kolmantena ryhmänä oli lumeryhmä. Lisäksi potilaat stratifioitiin (2:1) veren eosinofiilipitoisuuden mukaan kahteen ryhmään: ≥ 300 solua/ μ l ja < 300 solua/ μ l. Lisäksi nuoret (12–17-vuotiaat²) satunnaistettiin 1:1 vain kahdeksan viikon välein annosteltavaan lume- tai benralitsumabi-ryhmään.

SIROCCO-tutkimuksessa hoitoaika oli 48 viikkoa (lisäksi seurantakäynti oli viikolla 56) ja tutkimusryhmien koot; Q4W (n = 400), Q8W (n = 398) ja lume (n = 407). CALIMA-tutkimuksessa hoitoaika oli 56 viikkoa (lisäksi seurantakäynti viikolla 60) ja tutkimusryhmien koot; Q4W (n = 425), Q8W (n = 441) ja lume (n = 440).

Tutkimuksissa oli mukana 12–75-vuotiaita potilaita, joilla oli lääkärin diagnosoima astma. Edeltävän vuoden aikana tuli olla vähintään kaksi kliinisesti merkitsevää astman pahenemisvaihetta. Keuhkoputkien uloshengityksen sekuntikapasiteetilla (FEV₁) mitattu vaste vuosi ennen ensimmäistä käyntiä tuli olla dokumentoidusti > 12 % ja > 200 ml. Lisäksi FEV₁ tuli olla < 80 % viitearvosta (12–17-vuotiailla < 90 %), kolme viikkoa ennen hoidon alkua ja satunnaistamispäivänä. Tupakointihistoria ei saanut olla yli 10 vuotta. Lisäksi seitsemän päivää satunnaistamista edeltävästi tuli ainakin yhden seuraavista tiloista täyttyä: Yli kaksi päivää kestävä päivä- tai yöaikaiset oirepisteet ≥ 1 , lyhytvaikutteisen beeta-2-agonistin käyttö yli kaksi päivää tai yksi tai useampi yöllinen herääminen astman takia. Potilaiden ominaisuudet alkutilanteessa on esitetty *liitteessä 2*.

Lisäksi potilailla tuli olla tutkimusta edeltävästi vähintään kolmen kuukauden hoito ICS- ja LABA-valmisteilla annoksella ≥ 500 μ g/päivä flutikasonia tai vastaavaa inhaloitavaa kortikosteroidia (ICS), joko systeemisen kortikosteroidin (OCS) kanssa tai ilman. Jos potilaalla oli useampi ICS-valmiste käytössä, laskettiin ICS-annoksien summa. Täydentävät ylläpitolääkkeet astman hoitoon (esim. leukotrieenisalpaaja, tiotropium, kromoni, teofylliini tai systeeminen kortikosteroidi sallittiin, jos niitä oli käytetty yli 30 päivää ennen ensimmäistä tutkimuskäyntiä. (Bleecker ym. 2016, FitzGerald ym. 2016.)

Molemmissa tutkimuksissa benralitsumabi-hoito oli luonteeltaan lisälääkehoito, ja tutkimusta edeltävän astmalääkityksen tuli jatkua koko tutkimuksen ajan samalla annoksella. Lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit sallittiin tarvittaessa annosteltavina oirelääkkeinä. Ensimmäisenä tulomuuttujana sekä SIROCCO- että CALIMA-tutkimuksissa oli astman pahenemisvaiheiden vuosittainen määrä.

² SIROCCO-tutkimuksessa 12–17-vuotiaita oli 53 (4 %) ja CALIMA-tutkimuksessa 55 (4 %).

Sekä SIROCCO- että CALIMA-tutkimuksessa 89 % potilaista sai suunnitellun hoidon kokonaisuudessaan (completed treatment). Tavallisimpia keskeyttämisen syitä olivat potilaan päätös, muut syyt ja haittavaikutukset. Jatkotutkimukseen eteni 74 % SIROCCO-tutkimuksen ja 80 % CALIMA-tutkimuksen potilaista. (EPAR 2018.)

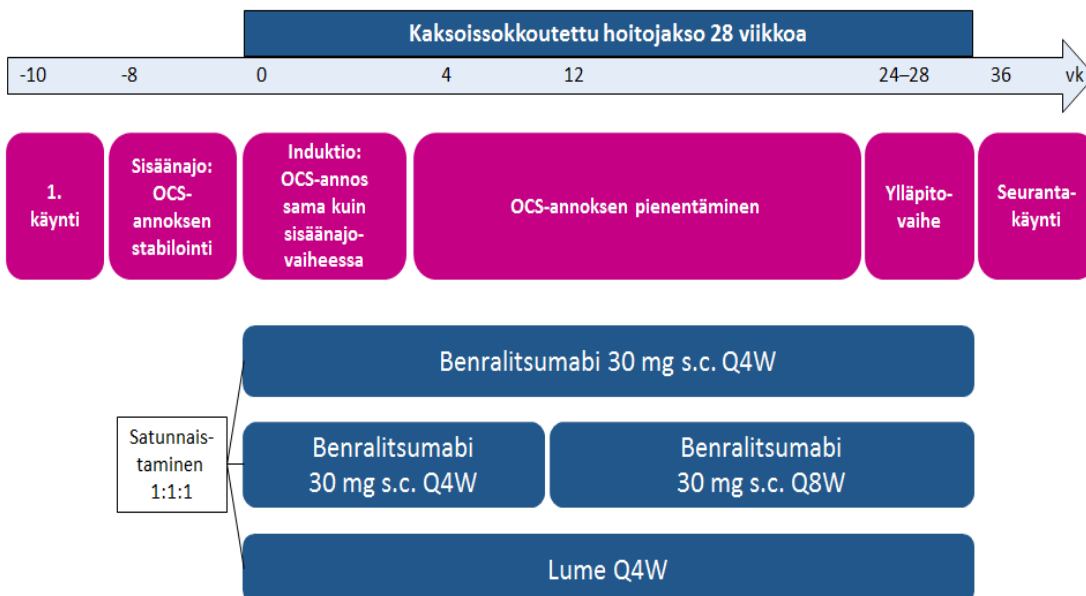
3.1.2 ZONDA-tutkimus

ZONDA (NCT02075255, Nair ym. 2017) on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin III tutkimus. Tutkimukseen rekrytoitiin vaikeaa astmaa sairastavia aikuispotilaita (18–75-vuotiaat), joiden veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 150 solua/μl. Potilaat satunnaistettiin (1:1:1) saamaan benralitsumabia 30 mg ihon alaiseen rasvakudokseen (s.c.) joka neljäs viikko (Q4W, n = 72) tai joka kahdeksas viikko (Q8W, n = 73; tässä ryhmässä annettiin kolme ensimmäistä annosta neljän viikon välein). Kolmantena ryhmänä oli lumeryhmä (n = 75), jossa lääkeaineeton s.c.-injektio annosteltiin neljän viikon välein. Lisäksi potilaat stratifioitiin (2:1) veren eosinofiilipitoisuuden mukaan 150–299 ja ≥ 300 solua/μl -ryhmiin. Suurimmalla osalla potilaista (85 %, n = 187) veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 300 solua/μl. (Nair ym. 2017.)

Potilailta edellytettiin kuuden kuukauden systeemisestä kortikosteroidihoitoa (OCS) ennen tutkimukseen osallistumista. Lääkityksen tuli olla suun kautta annosteltava prednisoni tai prednisoloni, jos oli joku muu lääkeaine, se vaihdettiin edellä mainituksi lääkeaineeksi (Nair ym. 2017). Potilaat jatkoivat edeltävää korkea-annoksista ICS- ja LABA-hoitoa, sekä mitä tahansa astman ylläpitohoitoa muuttumattomana läpi tutkimuksen. Menossa olevan OCS-lääkityksen annostusta titrattiin ennalta määritetyn vähennysohjelman mukaan. Lyhytvaikutteiset beeta-2-agonistit sallittiin tarvittavina oirelääkkeinä koko tutkimuksen ajan. Potilaiden tiedot tutkimuksen alkutilanteessa on koottu **liitteeseen 2**.

Tutkimuksen kulkua on havainnollistettu **kuviossa 1**. Interventiovaiheen kesto oli 28 viikkoa ja se muodostui kolmesta eri vaiheesta: 1) Induktiovaiheessa (4 viikkoa) potilaat jatkoivat OCS-lääkitystä sisäänajovaiheessa optimoidulla ja vakiinnutetulla annoksella, astmatasapaino huomioiden. 2) Annoksen madallusvaiheessa (20 viikkoa) OCS-lääkitystä vähennettiin säännöllisin väliajoin ennalta suunnitellun ohjelman mukaan. 3) Annoksen ylläpitovaiheessa (4 viikkoa) vähennetty OCS-lääkitys pidettiin ennallaan tai niillä joilla OCS-lääkitys oli lopetettu, sitä ei aloitettu uudelleen. (Nair ym. 2017.)

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää OCS-lääkkeiden käytön muutoksia benralitsumabi-hoidon yhteydessä. Ensijaisena tulosuuttujana oli OCS-annoksen muutos (%) alkutilanteen ja 28 viikon välillä.



Kuvio 1. Zonda-tutkimuksen kulku. Muokattu lähteestä: Nair ym. 2017.

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta etsittiin marras-joulukuussa 2017 meneillään olevia faasien 2–3 tutkimuksia, jotka käsittelevät benralitsumabi-hoitoa astman tai muiden sairauksien yhteydessä. Keskeisimmät tutkimukset, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu, on kuvattu tarkemmin alaluvuissa 3.2.1–3.2.3.

3.2.1 (Eosinofiilisen) astman hoitoon liittyvät tutkimukset

Benralitsumabiin liittyviä keskeisiä eosinofiilisen astman tutkimuksia on menossa viisi kappaletta. BORA ja MELTEMI ovat jatkotutkimuksia SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksiin osallistuneille potilaille. BORA-tutkimuksen tiedonkeruu ensisijaisen tulomuuttujan osalta on päättynyt lokakuussa 2017, joten tuloksia julkaistaan mahdollisesti lähiaikoina. MELTEMI-tutkimuksen tiedonkeruun on ClinicalTrials -tietokannan mukaan arvioitu päättyvän 2019. Lisäksi benralitsumabin käytöstä eosinofiilisen astman hoitoon on meneillään SOLANA-, ANDHI- ja MIRACLE-tutkimukset (**taulukko 3**).

Yhdessäkään tutkimuksessa benralitsumabia ei verrata muihin lääkkeisiin, ainoastaan lumeeseen, tai tutkimukset ovat yksihaaraisia (**taulukko 3**).

Taulukko 3. Meneillään olevat faasin III tutkimukset benralitsumabista (eosinofiilisen) astman hoidossa.

Tutkimus	Tutkimuspopulaatio ja käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulomuuttuja	Tiedonkeruu päättyy**
NCT02258542 (BORA)	Satunnaistettu jatkotutkimus SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksiin osallistuneille potilaille	A ja B haarat eri annosväillä (4 ja 8 viikkoa) benralitsumabia	2 133	AE / epänormaalit laboratorioarvot ja terveystarkastuksen mukainen arvio kahden annostelu välin turvallisuudesta ja potilaan sietokyvystä	10/2017
NCT02808819 (MELTEMI)	Satunnastamaton jatkotutkimus BORA-tutkimukseen osallistuneille potilaille	A ja B haarat eri annosväillä (4 ja 8 viikkoa) benralitsumabia	446	AE ja SAE	3/2019
NCT02869438 (SOLANA)	Vaikea eosinofiilinen astma	-benralitsumabi -lume	230	pre-BD FEV ₁ ja keuhopletysmografia*	8/2018
NCT03170271 (ANDHI)	Vaikea eosinofiilinen astma	-benralitsumabi -lume	800	Pahenemisvaiheet	5/2019
NCT03186209 (MIRACLE)	Astmaatikot, joilla käytössä ICS + LABA keski-suurella tai suurella annoksella	-benralitsumabi -lume	834	Vuosittainen astman pahenemisvaiheet	2/2021

SAE: vakava haittavaikutus; **AE:** haittavaikutus; **pre-BD FEV₁:** bronkodilataatiota edeltävä uloshengityksen sekuntikapasiteetti; * Tutkimuksella saadaan selville keuhkojen tilavuudet ja sitä käytetään hengitysteiden ahtautumisassteen määrittelyssä; **Ensisijaisen tulomuuttujan osalta

3.2.2 Benralitsumabin annostelu itsenäisesti kotona

Itsenäistä kotona tapahtuvaa annostelua on tutkittu GREGALE-tutkimuksessa (NCT02417961, n = 162), josta on saatavilla alustavia tuloksia ClinicalTrials-tietokannassa: Päätulomuuttujana oli potilaiden tai omaisen antamien onnistuneiden injektioiden prosenttiosuus. Tuloksina oli, että 12 viikon kohdalla 98 % potilaista tai omaisista onnistui injektioita antamisessa itsenäisesti ja 16 viikon kohdalla 99 %. Molemmassa aikapisteissä onnistuneen injektioita sai annettua 93 % tutkitavista. Injektioita saaneista 99 % toimi moitteettomasti.

Lisäksi menossa on benralitsumabi-injektion kotiannostelussa käytettävän injektorin käyttöön liittyvä yksihaarainen GRECO-tutkimus (NCT02918071). Tiedonkeruu ensisijaisen muuttujan osalta, joka oli onnistuneiden injektioita osuus, on päättynyt elokuussa 2017. Siinä tuloksia on mahdollisesti odotettavissa lähiaikoina.

3.2.3 Muiden sairauksien hoito

Eosinofiilisen astman lisäksi benralitsumabi-hoitoa tutkitaan myös seuraavien sairauksien hoidossa: keuhkohtaumatauti (COPD), eosinofiilinen granulomatoottinen polyangiitti, hypereosinofiilinen syndrooma (HES), krooninen eosinofiilinen nenän ja sen sivuonteloiden tulehdus sekä krooninen idiopaattinen urtikaria. Lisäksi kausi-influenssarokotteen yhteydessä annettavan benralitsumabin vaikutusta on tutkittu nuorilla potilailla ALIZE-tutkimuksessa (NCT02814643), jonka tiedonkeruu ensisijaisen muuttujan osalta on päättynyt tammikuussa 2017, mutta tuloksia ei ole vielä julkaistu. Benralitsumabin käyttöä tutkitaan myös lievää

atooppista astmaa sairastavien potilaiden allergiaperäisen inflammaation hoidossa (ARIA-tutkimus, NCT02821416).

3.3 Benralitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Ellei toisin mainita, tämä arviointi perustuu pääasiassa SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tuloksiin potilaspopulaatiosta, jossa veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 300 solua/ μ l ja lääke annosteltiin kahdeksan viikon välein. ZONDA-tutkimuksen osalta arviointi perustuu sen potilasjoukon tuloksiin, jolle lääkettä annosteltiin kahdeksan viikon välein.

3.3.1 Astman pahenemisvaiheet

SIROCCO-tutkimuksessa vuosittaisia astman pahenemisvaiheita oli tutkimusta edeltävän vuoden aikana keskimäärin potilasta kohden lumeryhmässä 3,1 ja benralitsumabi-ryhmässä 2,8. Tutkimuksen seuranta-ajalla pahenemisvaiheita lumeryhmässä oli 1,33 ja benralitsumabi-ryhmässä 0,65. Näin ollen benralitsumabi-ryhmässä oli potilasvuotta kohden 0,68 pahenemisvaihetta vähemmän kuin lumeryhmässä. (**Taulukko 4.**)

CALIMA-tutkimuksessa vuosittaisia astman pahenemisvaiheita oli tutkimusta edeltävän vuoden aikana keskimäärin potilasta kohden lumeryhmässä 2,8 ja benralitsumabi-ryhmässä 2,7. Tutkimuksen seuranta-ajalla pahenemisvaiheita lumeryhmässä oli 0,93 ja benralitsumabi-ryhmässä 0,66. Näin ollen benralitsumabi-ryhmässä oli potilasvuotta kohden 0,26 pahenemisvaihetta vähemmän kuin lumeryhmässä. (**Taulukko 4.**)

ZONDA-tutkimuksessa vuosittaisia astman pahenemisvaiheita oli tutkimusta edeltävän vuoden aikana keskimäärin potilasta kohden lumeryhmässä 2,5 ja benralitsumabi-ryhmässä 3,1. Tutkimuksen seuranta-ajalla pahenemisvaiheita lumeryhmässä oli 1,83 ja benralitsumabi-ryhmässä 0,54. Näin ollen benralitsumabi-ryhmässä oli potilasvuotta kohden 1,28 pahenemisvaihetta vähemmän kuin lumeryhmässä. (**Taulukko 4.**)

Taulukko 4. Astman pahenemisvaiheiden ilmeneminen SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksissa*.

	Lume	Benralitsumabi	Absoluuttisen eron estimaatti (95 % LV)	Rate ratio (95 % LV)
SIROCCO	(n = 267)	(n = 267)		
Pahenemisvaiheiden vuosittainen keskiarvo edeltävän 12 kk aikana / potilas	3,1	2,8		0,49 (0,37–0,64)
Vuosittainen pahenemisvaihe / potilasvuosi seuranta-aikana (rate estimate)	1,33	0,65	–0,68 (–0,95; –0,42)	
CALIMA	(n = 440)	(n = 441)		
Pahenemisvaiheiden vuosittainen keskiarvo edeltävän 12 kk aikana / potilas	2,8	2,7		0,72 (0,54–0,95)
Vuosittainen pahenemisvaihe / potilasvuosi seuranta-aikana (rate estimate)	0,93	0,66	–0,26 (–0,48; –0,04)	
ZONDA	(n = 75)	(n = 73)		
Pahenemisvaiheiden vuosittainen keskiarvo edeltävän 12 kk aikana / potilas	2,5	3,1		0,30 (0,17–0,53)
Vuosittainen pahenemisvaihe / potilasvuosi (seuranta-aikana)	1,83	0,54	–1,28 (–1,92; –0,64)	

*SIROCCO- JA CALIMA-tutkimusten osalta esitetään tulokset siitä potilasjoukosta, jossa veren eosinofiilipitoisuus oli \geq 300 solua/ μ l. ZONDA-tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli veren eosinofiilipitoisuus \geq 150 solua/ μ l, mutta suurimmalla osalla potilaista (n. 85 %) pitoisuus oli \geq 300 solua/ μ l.

Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että SIROCCO- ja CALIMA-tutkimukset ovat samankaltaisia ja niiden seuranta-ajat ovat 48 ja 56 viikkoa. Molemmissa pahenemisvaiheet on raportoitu vuosittaisina tapahtumina, eli ne on suhteutettu hoidon keston³. ZONDA-tutkimuksessa seuranta-aika oli 28 viikkoa, ja pahenemisvaiheet raportoitiin vuosittaisina.

Astman pahenemisvaiheet määriteltiin SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksissa seuraavien kriteerien mukaisesti:

³ Laskettu: Pahenemisvaiheet x 365,25 / seurannan kokonaiskesto

- *Systeemisen kortikosteroidin käyttö yli kolme päivää tai annoksen nosto, mikäli potilas käyttää systeemistä steroidia säännöllisenä ylläpitolääkkeenä*
- *Potilaan oireet vaativat kiireellisen hoidon yksikön palveluita vuorokauden sisällä systeemisen kortikosteroidin aloituksesta*
- *Yli vuorokauden kestävä sairaalakäynti astman takia*

Lisäksi astman katsottiin pahentuneen, jos uusi tai olemassa oleva oire paheni tai yllä mainitut kriteerit täyttyivät ja sähköisen potilaspäiväkirjan hälytysjärjestelmä hälytti.

ZONDA-tutkimuksessa astman pahenemisella tarkoitettiin tilannetta, joka johtaa tilapäiseen OCS-annoksen nostamiseen yli kolmeksi päiväksi tai vaatii ensiapukäyntiä, joka johtaa OCS-lääkkeen aloitukseen tai sairaalajaksoon astman takia (Nair ym. 2017).

SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tuloksia ei voi verrata ZONDA-tutkimukseen, koska potilaiden tilanne tutkimuksen aloitusvaiheessa oli erilainen. ZONDA-tutkimukseen tullessa potilaiden hoitotasapaino oli kohtuullisen hyvä ja OCS-lääkityksen annos oli optimoitu tutkimuksen sisäajonvaiheessa. SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksissa puolestaan edellytettiin, että tutkimusta edeltävästi potilailla piti olla ennalta määritellyjä astman pahenemisen oireita. Näissä tutkimuksissa suurimmalla osalla potilaista ei myöskään ollut OCS-lääkitystä tutkimuksen alussa eikä tutkimuksen aikana, kun taas ZONDA-tutkimuksessa kaikilla potilailla oli käytössä OCS. Lisäksi ZONDA-tutkimukseen kuului systeemisen kortikosteroidin vähennysinterventio, ja sillä voi myös olla vaikutusta (erityisesti lumeryhmän osalta) astmaoireiden tai pahenemisvaiheiden ilmenemiseen.

3.3.2 Systeemisen kortikosteroidin (OCS) käyttö

ZONDA-tutkimuksen ITT-populaation⁴ lumeryhmässä keskimääräinen OCS-vuorokausiannos laski 14,1 mg:sta ■■■ mg:aan ja benralitsumabi-ryhmässä 14,3 mg:sta ■■■ mg:aan (**taulukko 5**, ■■■, EPAR 2018). Potilailla, joiden veren eosinofiilipitoisuus oli ≥ 300 solua/ μl ⁵, alku- ja lopputilanteen keskiarvoestimaatit vastasivat koko ITT-populaation estimaatteja.

Taulukossa 5 esitetään benralitsumabin vaikutukset systeemisen kortikosteroidin käyttöön ZONDA-tutkimuksessa. OCS-annos nousi tai pysyi ennallaan lumeryhmässä 47 %:lla ja benralitsumabi-ryhmässä 21 %:lla potilaista. Lumeryhmässä tapahtui vähintään 50 %:n väheneminen OCS-annoksessa 37 %:lla potilaista ja benralitsumabi-ryhmässä 66 %:lla potilaista. OCS-lääkityksen sai lopetettua kokonaan lumeryhmässä 11 % ja benralitsumabi-ryhmässä 30 % potilaista. OCS-lääkityksen kokonaan lopettaminen oli mahdollista vain jos alkuannos oli enintään 12,5 mg vuorokaudessa. Annoksen vähennysohjelmasta johtuen esimerkiksi potilailla, joilla OCS-alkuannos oli 40 mg/vrk tai 20 mg/vrk, suurin mahdollinen vähennys oli 75 %.

Aiemman tutkimusnäytön (Lefebvre ym. 2015, Dalal ym. 2016) perusteella voidaan olettaa, että kortikosteroidi-annoksiin, jotka ovat ≤ 5 mg/vrk tai ≤ 6 mg/vrk, haittavaikutuksia liittyy vähemmän kuin korkeampiin annoksiin. Näin ollen systeemisten kortikosteroidien vähentäminen edellä mainitulle tasolle olisi relevanttia haittojen välttämiseksi. ZONDA-tutkimuksen lopussa OCS-vuorokausiannos oli 5 mg tai pienempi 33 %:lla lumeryhmän potilaista ja 59 %:lla benralitsumabi-ryhmän potilaista. ZONDA-tutkimuksessa ei kuitenkaan suoranaisesti selvitetty benralitsumabin vaikutuksia OCS-haittojen ilmaantuvuuteen. (Nair ym. 2017.)

⁴ ITT-populaatiolla tarkoitetaan tässä yhteydessä lumeryhmää (n = 75) ja kahdeksan viikon välein annosteltua benralitsumabia (Q8W, n = 73).

⁵ Lumeryhmässä n = 64, benralitsumabi Q8W-ryhmässä n = 61. Tämä potilasjoukko kattaa 84 % yllä mainitusta ITT-populaatioista.

Taulukko 5. Benralitsumabin vaikutus systeemisen kortikosteroidin käyttöön ZONDA-tutkimuksessa (Nair ym. 2017, [REDACTED], EPAR 2018).

	Koko tutkimuspopulaatio	
	Lume (n = 75)	Benralitsumabi* (n = 73)
OCS-annos alkutilanteessa, stabilointivaiheen jälkeen (viikko 0), keskiarvo, mg/vrk (SD)	14,1 (6,4)	14,3 (7,8)
OCS-annos tutkimuksen lopussa (28 viikkoa), keskiarvo, mg/vrk (SD)	[REDACTED]	[REDACTED]
28 viikon keskimääräinen muutos OCS-annoksessa, mg/vrk	[REDACTED]	[REDACTED]
Prosentuaalinen OCS-annoksen lasku 28 viikon aikana, %	[REDACTED]	[REDACTED]
OCS-annoksen aleneminen tutkimuksen aikana, n (%)		
100	8 (11)	22 (30)
≥ 90	9 (12)	27 (37)
≥ 75	15 (20)	37 (51)
≥ 50	28 (37)	48 (66)
> 0	40 (53)	58 (80)
Mikä tahansa annoksen nousu tai ei muutosta, n (%)	35 (47)	15 (21)
OCS-annos ≤ 5 mg/vrk tutkimuksen lopussa (viikolla 28), n (%)	25 (33)	43 (59)

* 30 mg s.c. 8 viikon välein, ensimmäiset 3 annosta 4 viikon välein.

3.3.3 Bronkodilataatiota edeltävä uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁)

Bronkodilataatiota edeltävä uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁) oli SIROCCO-tutkimuksen alkutilanteessa keskimäärin 1,66 litraa (lume- ja benralitsumabi-ryhmien yhdistetty tulos). FEV₁-arvojen muutos alkutilanteeseen verrattuna oli 48 viikon kohdalla benralitsumabi-ryhmässä 0,16 litraa (10 %) suurempi kuin lumeryhmässä.

CALIMA-tutkimuksen alkutilanteessa FEV₁ oli vastaavasti keskimäärin 1,79 litraa, ja FEV₁-muutos oli 56 viikon kohdalla benralitsumabi-ryhmässä 0,12 litraa (7 %) suurempi kuin lumeryhmässä.

ZONDA-tutkimuksen alkutilanteessa FEV₁ oli vastaavasti keskimäärin 1,84 litraa, ja FEV₁-muutos oli 28 viikon kohdalla benralitsumabi-ryhmässä 0,11 litraa (6 %) suurempi kuin lumeryhmässä.

Yleisesti hyväksyttyä pienintä kliinisesti merkittävää (MCID) muutosta ei ole FEV₁-arvolle astman yhteydessä määritetty (Farne ym. 2017). Joidenkin lähteiden (esim. Dickinson ym. 2006, Santanello ym. 1999) mukaan kliinisesti merkittävänä muutoksena voidaan pitää noin 10 %:n muutosta FEV₁-arvossa. Lisäksi 0,12 litran potilaskohtaista vaihtelua yhdellä mittauksella voidaan pitää normaalina (Enright 2004). Näillä raja-arvoilla ainoastaan SIROCCO-tutkimuksen FEV₁-tulokset ovat lähellä kliinisesti merkittävää muutosta. Benralitsumabin kliinisesti merkittävää vaikutusta uloshengityksen sekuntikapasiteettiin ei siis ole toistetusti pystytty osoittamaan.

Lisäksi on huomioitava, että SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tuloksia ei voi rinnastaa ZONDA-tutkimukseen, koska tutkimuspopulaatioiden ominaisuuksissa ja tutkimusprotokollissa oli huomattavia eroja (ks. tarkemmin alaluvut 3.1 ja 3.3.1).

3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

Astman hallinta (ACQ-6)

Kaikissa benralitsumabi-tutkimuksissa (SIROCCO, CALIMA ja ZONDA) astman hallintaa mitattiin ACQ-6-kyselyllä, (Asthma Control Questionnaire, ACQ). ACQ-6 kyselyssä on kuusi kysymystä, joista viisi mittaa oireita ja yksi päivittäistä lyhytvaikutteisen avaavan lääkkeen käyttöä. Jokaiseen kysymykseen vastataan asteikolla 0–6 (ei astmaoireita – erittäin epätasapainoinen astma). Kokonaispisteissä 1,0 ilmaisee raja-arvoa hallinnassa olevan ja ei hallinnassa olevan astman välillä. Silloin kun pisteet ovat > 1,50, on korkea todennäköisyys huonoon astman hallintaan. Pienin kliinisesti merkittävä ero on 0,5 pistettä. (Juniper ym. 1999, Juniper ym. 2005a)

Astman hallintaan liittyvät tulokset on koottu **taulukkoon 6**. SIROCCO-tutkimuksessa lume- ja benralitsumabi-ryhmien välinen ero ACQ-6-pisteiden muutoksessa 48 viikon kohdalla oli – 0,29 pistettä. CALIMA-tutkimuksessa ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa 56 viikon kohdalla oli vastaavasti –0,25 pistettä ja ZONDA-tutkimuksessa 28 viikon kohdalla –0,55 pistettä. Eroista huolimatta yhdessä tutkimuksessa benralitsumabi- tai lumeryhmissä ei päästy alle 1,0 pisteen keskiarvon, eli hoidosta riippumatta astma ei ollut keskimäärin hallinnassa.

Benralitsumabin kliinisesti merkittävää vaikutusta astman hallintaan lumeeseen verrattuna ei ole toistettavasti osoitettu. Kliinisen merkittävyyden kriteeri (vähintään 0,5 pisteen ero ryhmiin välillä) täyttyi ZONDA-tutkimuksessa, mutta ei SIROCCO- eikä CALIMA-tutkimuksissa. On kuitenkin huomioitava, että SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tuloksia ei voi rinnastaa ZONDA-tutkimukseen, koska tutkimuspopulaatioiden ominaisuuksissa ja tutkimusprotokollissa oli huomattavia eroja (ks. tarkemmin alaluvut 3.1 ja 3.3.1).

Taulukko 6. Astman hallinnan pisteet ACQ-6 mittarilla mitattuna SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksissa. Negatiivinen pisteiden muutos tarkoittaa, että astman hallinta paranee.

Tutkimus	SIROCCO (seuranta-aika 48 vk)		CALIMA (seuranta-aika 56 vk)		ZONDA (seuranta-aika 28 vk)	
	Lume	Benralit- sumabi	Lume	Benralit- sumabi	Lume	Benralit- sumabi
ACQ-6 pisteet alkutilanteessa, keskiarvo	2,90	2,81	2,75	2,80	2,68	2,42
Pisteiden muutoksen keskiarvo*	-1,17	-1,46	-1,19	-1,44	-0,57	-1,12
Ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa* (95 % LV)	-0,29 (-0,48; -0,10)		-0,25 (-0,44; -0,07)		-0,55 (-0,86; -0,23)	

* Pienimmän neliösumman muutoksen keskiarvo.

Elämänlaatu (AQLQ(S)+12)

Kaikissa tutkimuksissa (SIROCCO, CALIMA ja ZONDA) sairausspesifistä elämänlaatua mitattiin AQLQ(S)+12-mittarilla. Se on tarkoitettu yli 12-vuotiaiden astmaatikkojen elämänlaadun mittaamiseen suurissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa on mukana myös aikuisia. Mittarilla kartoitetaan kahden edeltävän viikon kokemukset. Mittari sisältää 32 kysymystä, joihin vastataan 7-portaisella likert-asteikolla (7 ei oireita – 1 vakavia oireita). Pääluokkia on neljä (oireet, aktiviteettirajoitteet, tunnetaso ja ympäristön ärsykkeet). AQLQ-kyselyn pisteiden pienin kliinisesti merkittävä ero (minimal important difference, MID) on 0,5 pistettä 7-portaisella asteikolla. (Juniper ym. 2005b.)

SIROCCO-tutkimuksessa lume- ja benralitsumabi-ryhmien välinen ero AQLQ(S)+12-pisteiden muutoksessa oli 0,30 pistettä 48 viikon kohdalla. Vastaavasti CALIMA-tutkimuksessa ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa oli 0,24 pistettä 56 viikon kohdalla ja ZONDA-tutkimuksessa 0,45 pistettä 28 viikon kohdalla. (**Taulukko 7.**)

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa ryhmien välinen ero AQLQ(S)+12-pisteiden muutoksessa jää alle 0,5 pisteen, eli benralitsumabin vaikutuksia elämänlaatuun ei voida pitää lumeeseen verrattuna kliinisesti merkittävänä.

Taulukko 7. Sairausspesifisen elämänlaadun pisteet AQLQ(S)+12-mittarilla mitattuna SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksissa. Positiivinen muutos eli suuremmat pisteet tarkoittavat parempaa elämänlaatua.

Tutkimus	SIROCCO (seuranta-aika 48 vk)		CALIMA (seuranta-aika 56 vk)		ZONDA (seuranta-aika 28 vk)	
	Lume	Benralit- sumabi	Lume	Benralit- sumabi	Lume	Benralit- sumabi
AQLQ(S)+12-pisteet alkutilanteessa	3,87	3,93	3,93	3,87	4,11	4,44
Pisteiden muutoksen keskiarvo*	1,26	1,56	1,31	1,56	0,63	1,08
Ryhmien välinen ero* (95 % LV)	0,30 (0,10–0,50)		0,24 (0,04–0,45)		0,45 (0,14–0,76)	

* Pienimmän neliösumman muutoksen keskiarvo.

Kokonaisastmaoireet (Total Asthma Symptom Score)

Potilaita on pyydetty kirjaamaan sähköiseen astmapäiväkirjaan yö- ja päiväaikaiset oireet, molemmat 0–3 asteikolla (0 = ei oireita ja 3 = ei voi nukkua astman takia tai päivällä ei voi

tehdä normaaleja toimia). Kokonaisoireet on summa edellisistä silloin, kun molempia oireita on (aamu- tai iltamerkinän puuttuessa merkitään ko. päivä puuttuvaksi tiedoksi) ja ne pisteytettiin 0–6. Pisteytyksessä merkittävä negatiivinen muutos on kahden pisteen nousu yli lähtötilanteen tai suurimman edeltävän keskiarvon tai täydet kuusi pistettä, kahtena peräkkäisenä päivänä. Tällainen pistemuutos indikoi astman pahenemista yhtenä osana astman pahenemisen määrittelyä sähköisessä astmapäiväkirjassa. (Bleecker ym. 2016, FitzGerald ym. 2016, Nair ym. 2017)

SIROCCO-tutkimuksessa lume- ja benralitsumabi-ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa 48 viikon kohdalla oli –0,25 pistettä. CALIMA-tutkimuksessa ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa 56 viikon kohdalla oli vastaavasti –0,23 pistettä ja ZONDA-tutkimuksessa 28 viikon kohdalla –0,18 pistettä. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa ryhmien välinen ero astmaoireita ilmentävien pisteiden muutoksessa jää alle kahden pisteen, eli benralitsumabin vaikutuksia ei voida pitää lumeeseen verrattuna kliinisesti merkittävinä. (**Taulukko 8.**)

Taulukko 8. Kokonaisastmaoirepisteet SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksissa. Negatiivinen pisteiden muutos tarkoittaa, että astmaoireet vähenevät.

Tutkimus	SIROCCO (seuranta-aika 48 vk)		CALIMA (seuranta-aika 56 vk)		ZONDA (seuranta-aika 28 vk)	
	Lume	Benralitsumabi	Lume	Benralitsumabi	Lume	Benralitsumabi
Keskiarvo pisteet alkutilanteessa	2,74	2,68	2,71	2,76	2,43	2,34
Pisteiden muutoksen keskiarvo*	–1,04	–1,30	–1,16	–1,40	–0,53	–0,71
Keskiarvomuuutos alkutilanteesta* (95 % LV)	–0,25 (–0,45; –0,06)		–0,23 (–0,43; –0,04)		–0,18 (–0,51; –0,16)	

* Pienimmän neliösumman muutoksen keskiarvo.

3.4 Alaryhmäanalyysit

Keskeisimpien alaryhmäanalyysien tulokset SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten yhdistetystä aineistosta on koottu **taulukkoon 9.** Tuloksia käsitellään tarkemmin alaluvuissa 3.4.1–3.4.4.

Taulukko 9. SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten yhdistetyt tulokset (Bleecker ym. 2016, FitzGerald ym. 2016, FitzGerald ym. 2017, EPAR 2018)

	n	Kliinisesti merkittävät astman pahenemisvaiheet potilasvuotta kohti			
		Lume	Benralitsumabi	RD	RR (95 %:n LV)
Hoitoa edeltävien astman pahenemisvaiheiden lukumäärä					
2	608*	0,80	0,58	0,22	0,73 (0,55–0,95)
≥ 3	413*	1,79	0,82	0,97	0,45 (0,34–0,60)
Veren eosinofiilipitoisuus tutkimuksen alussa					
≥ 0 solua/µl	1 521	1,16	0,75	0,41	0,64 (0,55–0,75)
≥ 150 solua/µl	1 294	1,14	0,72	0,42	0,63 (0,53–0,74)
≥ 300 solua/µl	1 010	1,14	0,65	0,49	0,57 (0,47–0,69)
≥ 450 solua/µl	604	1,25	0,62	0,63	0,50 (0,38–0,64)
Nenäpolyppeja alkutilanteessa**					
Kyllä	■	-	-	-	0,48 (0,34–0,67)
Ei	■	-	-	-	0,64 (0,33–1,22)
Systeemisen kortikosteroidin käyttö alkutilanteessa***					
Kyllä	■	-	-	-	0,43 (0,27–0,71)
Ei	■	-	-	-	0,63 (0,51–0,77)

RD: Ilmaantuvuustiheyksien erotus (risk difference) eli absoluuttinen vaikutus; RR: Ilmaantuvuustiheyksien suhde (rate ratio) eli suhteellinen vaikutus

* Mukana vain populaatio, jossa veren eosinofiilipitoisuus ≥ 300 solua/µl

** SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tulokset on yhdistetty Fimean toimesta. Kyllä-vaihtoehdon osalta menetelmänä oli kiinteiden efektiön meta-analyysi, ja Ei-vaihtoehdon osalta satunnaisefektiön meta-analyysi, johtuen tutkimusten välisestä heterogeeniteetistä; koskee tutkimuspopulaatiota, jossa veren eosinofiilipitoisuus ≥ 300 solua/µl

*** SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten tulokset on yhdistetty Fimean toimesta. Molemmat estimaatit laskettiin kiinteiden efektiön meta-analyysillä; koskee tutkimuspopulaatiota, jossa veren eosinofiilipitoisuus ≥ 300 solua/µl

3.4.1 Veren eosinofiilipitoisuus

FitzGerald ym. (2017) ovat yhdistäneet SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuspopulaatiot ja jakanut ne veren eosinofiilipitoisuuden mukaan osapopulaatioihin⁶. Veren eosinofiilipitoisuudella ei näyttäisi olevan merkitystä vuosittaisten astman pahenemisvaiheiden ilmaantumiseen. Suhteellinen vaikutus (rate ratio) on samaa suuruusluokkaa kaikkien eosinofiililuokkien kesken. (**Taulukko 9**.)

3.4.2 Aiemmat astman pahenemisvaiheet

Astman pahenemisvaiheiden ilmenemiseen vaikutti jonkin verran tutkimusta edeltävien pahenemisvaiheiden määrä. SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten yhdistetyn aineiston (FitzGerald ym. 2017) potilailla, joilla oli edellisen vuoden aikana ollut 2 pahenemisvaihetta, lumeryhmässä pahenemisvaihetta ilmeni keskimäärin potilasvuotta kohden 0,80 ja benralitsumabi-ryhmässä 0,58. Eroa ryhmien välillä oli 0,22 pahenemisvaihetta potilasvuotta kohden.

Kun edellisen vuoden aikana pahenemisvaihetta oli 3 tai useampia, lumeryhmässä ilmeni keskimäärin potilasvuotta kohden 1,79 ja benralitsumabi-ryhmässä 0,82 pahenemisvaihetta. Eroa ryhmien välillä oli 0,97 pahenemisvaihetta potilasvuotta kohden.

Benralitsumabin absoluuttinen vaikutus on siis suurempi silloin, kun potilaalla on ollut vähintään 3 pahenemisvaihetta hoitoa edeltävän vuoden aikana. Myös suhteellinen vaikutus (ks. RR **taulukossa 9**) on mahdollisesti hieman suurempi niiden potilaiden ryhmässä, joilla oli vähintään 3 pahenemisvaihetta edeltävänä vuonna. (**Taulukko 9**.)

3.4.3 Systeminen kortikosteroidi ylläpitohoitona

Benralitsumabin vaikutus kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on samanlainen riippumatta siitä, käyttikö potilas systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona vai ei. (**Taulukko 9**.)

3.4.4 Muut alaryhmät

Benralitsumabin vaikutus kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on samaa suuruusluokkaa riippumatta siitä oliko potilailla nenäpolyyppeja tutkimuksen alkutilanteessa vai ei (**taulukko 9**). Kuitenkin niillä potilailla, joilla oli nenäpolyyppeja, benralitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden vähenemiseen on johdonmukainen eli toistettavissa sekä SIROCCO- että CALIMA-tutkimuksissa. Potilailla, joilla ei ollut nenäpolyyppeja, benralitsumabin vaikutus on epäjohdonmukainen eli erilainen SIROCCO ja CALIMA-tutkimuksissa.

Muissa ennalta määritetyissä alaryhmäanalyyseissä (esim. ikä, sukupuoli ja atopia) benralitsumabin vaikutus on sama, riippumatta näistä tekijöistä.

3.5 Epäsuora vertailu

Benralitsumabia ei ole satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattu mepolitsumabiin tai reslitsumabiin. Näistä kolmesta IL-5(R)-vasta-aineesta on julkaistu Cochrane-katsaus (Farne ym. 2017). Lisäksi benralitsumabin myyntiluvan haltija on tehnyt epäsuoran vertailun IL-5(R)-vasta-aineiden välillä.

[REDACTED]

[REDACTED]

⁶FitzGerald ym. 2017 tutkimuksen osapopulaatiot: veren eosinofiilipitoisuus ≥ 0 , ≥ 150 , ≥ 300 ja ≥ 450 solua/ μ l.

3.5.2 Cochrane-katsaus IL-5(R)-vasta-aineista

Cochrane-katsauksessa (Farne ym. 2017) oli mukana yhteensä 13 satunnaistettua kontrolloitua (RCT) tutkimusta, joista viisi liittyi benralitsumabiin, neljä mepolitsumabiin (i.v.- tai s.c.-annostelumuoto) ja neljä reslitsumabiin. **Taulukkoon 10** on koottu keskeiset meta-analyysien tulokset näistä tutkimuksista (mepolitsumabin osalta vain s.c.-annosteluryhmien tulokset). Katsauksessa pyrittiin huomioimaan vain valmisteyhteenvedon mukaisilla annosmuodoilla ja -määrillä toteutetut tutkimukset. Benralitsumabin osalta on kuitenkin mukana myös faasin II tutkimuksia, joissa kerta-annos on 20 mg (vrt. valmisteyhteenvedon ohje 30 mg). Lisäksi benralitsumabi-tutkimuksissa on yhdistetty tuloksia ryhmistä, joissa lääkettä annosteltiin neljän tai kahdeksan viikon välein. Katsauksessa ei ollut mukana tutkimuksia, joiden pääasiallinen tavoite oli systeemisen steroidiannoksen vähentäminen (esim. SIRIUS, ZONDA).

Yhteenvetona Cochrane-katsauksesta voidaan todeta, että kaikkien kolmen IL-5(R)-vasta-aineen vaikutukset astman hallintaan (ACQ) ja uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV₁) ovat lumeeseen verrattuna vaatimattomat. Kaikilla kolmella IL-5(R)-vasta-aineella on lumeeseen verrattuna suotuisa vaikutus sellaisten astman pahenemisvaiheiden vähenemiseen, jotka vaativat vähintään kolme päivää kestävästä systeemisen kortikosteroidihoidon. Mepolitsumabiin (-0,81 pahenemisvaihetta/potilasvuosi) ja reslitsumabiin (-0,93) verrattuna absoluuttinen hyöty jää benralitsumabi-tutkimuksissa huomattavasti pienemmäksi (-0,37). Tämän perusteella ei kuitenkaan voida tehdä johtopäätöstä, että benralitsumabin vaikutus olisi välttämättä huonompi kuin mepolitsumabin tai reslitsumabin. (**Taulukko 10.**)

Sairauspesifistä elämänlaatua mitattiin benralitsumabi- ja reslitsumabi-tutkimuksissa AQLQ-mittarilla, eikä vaikutuksia voida pitää lumeeseen verrattuna kliinisesti merkittävänä (**taulukko 10**). Mepolitsumabi-tutkimuksissa sairauspesifistä elämänlaatua mitattiin SGRQ-mittarilla, ja vaikutus täyttää lumeeseen verrattuna kliinisen merkittävyyden kriteerit (≥ 4 pisteen ero ryhmien välisessä muutoksessa). Tulos perustuu kuitenkin vain kahteen tutkimukseen, ja lisäksi on mahdollista, että myös tutkimuksissa käytetty mittari vaikuttaa tuloksiin. Ei tiedetä, millainen tulos benralitsumabi- ja reslitsumabi-tutkimuksissa olisi saatu SGRQ-mittarilla tai mepolitsumabi-tutkimuksissa AQLQ-mittarilla.

Cochrane-katsauksen tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että katsausta ei ole tarkoitettu lääkevalmisteiden väliseen epäsuoraan vertailuun. Katsauksessa ei ole esimerkiksi huomioitu tutkimuspopulaatioiden välisiä eroja.

Taulukko 10. Yhteenveto benralitsumabin, mepolitsumabin ja reslitsumabin hoidollisista vaikutuksista. Koottu lähteestä: Farne ym. 2017.

	Benralitsumabi-tutkimukset (seuranta-aika 48–56 vk)		Mepolitsumabi (s.c.)-tutkimukset (seuranta-aika 24–32 vk)		Reslitsumabi-tutkimukset (seuranta-aika 16–52 vk)	
	Lume	Benralitsumabi	Lume	Mepolitsumabi	Lume	Reslitsumabi
Astman pahenemisvaiheet, jotka vaativat systeemisen kortikosteroidihoidon						
Pahenemisvaiheiden keskiarvo / potilasvuosi	0,98	0,61	1,48	0,67	1,54	0,61
Absoluutt. ero ryhmien välillä ³	-0,37		-0,81		-0,93	
Suhteell. ero (rate ratio, 95 % LV)	0,62 (0,55–0,70)		0,45 (0,36–0,55)		0,43 (0,33–0,55)	
Potilaita (tutkimuksia)	2 456 (3 RCT)		936 (2 RCT)		953 (2 RCT)	
Astman pahenemisvaiheet, jotka vaativat päivystyskäynnin tai sairaalahoitoa						
Pahenemisvaiheiden keskiarvo / potilasvuosi	0,11	0,07	0,15	0,05	0,12	0,08
Absoluutt. ero ryhmien välillä ³	-0,04		-0,10		-0,04	
Suhteell. ero (rate ratio, 95% LV)	0,68 (0,47–0,98)		0,36 (0,20–0,66)		0,67 (0,39–1,17)	
Potilaita (tutkimuksia)	1 537 (2 RCT)		936 (2 RCT)		953 (2 RCT)	
Sairauspesifinen elämälaatu (AQLQ): Skaala 1–7 (korkeammat pisteet indikoivat parempaa elämälaatua). Kliinisesti merkittävänä pidetään vähintään 0,5 pisteen muutosta. HUOM. mepolitsumabin osalta esitetään SGRQ-pisteet ¹						
Keskimääräinen ero pisteiden muutosryhmien välillä	0,23 pistettä ² (vaihteluväli 0,11; 0,35)		-7,4 pistettä ^{1,3} (vaihteluväli -9,5; -5,29)		0,28 pistettä ² (vaihteluväli 0,17; 0,39)	
Potilaita (tutkimuksia)	1 541 (3 RCT)		936 (2 RCT)		1 164 (3 RCT)	
Astman hallinta (ACQ): skaala 0–6 pistettä (matalammat pisteet indikoivat parempaa astman hallintaa). Kliinisesti merkittävänä pidetään vähintään 0,5 pisteen muutosta.						
Keskimääräinen ero pisteiden muutosryhmien välillä ³	-0,20 pistettä (vaihteluväli -0,29; -0,11)		-0,42 pistettä (vaihteluväli -0,56; -0,28)		-0,25 pistettä (vaihteluväli -0,33; -0,17)	
Potilaita (tutkimuksia)	2 359 (3 RCT)		936 (2 RCT)		1 652 (4 RCT)	
Bronkodilataatiota edeltävä uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV₁)						
Keskimääräinen ero FEV ₁ -arvon muutosryhmien välillä ²	0,10 litraa		0,11 litraa		0,11 litraa	
Potilaita (tutkimuksia)	2 355 (3 RCT)		936 (2 RCT)		1 652 (4 RCT)	
Vakavat (serious) haittavaikutukset						
Ilmaantuvuus per 1000 potilasta	135	109	-	-	91	72
Suhteell. ero (risk ratio, 95 % LV)	0,81 (0,66–1,01)		0,63 (0,41–0,97)		0,79 (0,56–1,12)	
Potilaita (tutkimuksia)	2 648 (4 RCT)		936 (2 RCT)		1 656 (4 RCT)	
Hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittavaikutukset						
Ilmaantuvuus per 1000 potilasta	9	19	15	7	58	38
Suhteell. ero (risk ratio, 95% LV)	2,15 (1,02–4,57)		0,45 (0,11–1,80)		0,66 (0,43–1,02)	
Potilaita (tutkimuksia)	2 597 (3 RCT)		936 (2 RCT)		1 659 (4 RCT)	

¹ Terveyteen liittyvä elämälaatu (SGRQ): Skaala 0–100 (matalammat pisteen indikoivat parempaa elämälaatua). Kliinisesti merkittävänä pidetään vähintään 4 pisteen muutosta.

² Positiivinen luku tarkoittaa, että tulos on lumeeseen verrattuna suotuisa.

³ Negatiivinen luku tarkoittaa, että tulos on lumeeseen verrattuna suotuisa.

3.5.3 Fimean näkemyks IL-5(R)-vasta-aineiden vaikutuksista ja vertailukelpoisuudesta

Fimea tarkasteli Cochrane-katsauksesta (Farne ym. 2017) lähemmin viittä keskeisintä faasin III tutkimusta⁷. Näiden tutkimusten populaatioita on kuvattu *liitteessä 3*. Populaatiot eroavat muun muassa edeltävän vuoden aikana olleiden astman pahenemisvaiheiden määrän suhteen: mepolitsumabi-tutkimuksen (MENSA) potilailla pahenemisvaiheita ilmeni jonkin verran enemmän kuin benralitsumabi- ja reslitsumabi-tutkimuksissa. Tutkimusten sisäänottokriteereissä oli eroja veren eosinofiilipitoisuudelle asetettujen kriteerien suhteen. Lisäksi OCS-lääkityksen käyttäjiä oli MENSA-tutkimuksessa enemmän kuin muissa tutkimuksissa. Näin

⁷ Benralitsumabi-tutkimukset (SIROCCO ja CALIMA), mepolitsumabi-tutkimus (MENSA) ja reslitsumabi-tutkimukset (tutkimus 1 ja tutkimus 2)

ollen vaikuttaisi siltä, että tutkimuspopulaatiot ovat heterogeenisiä taudin vaikeusasteen suhteen. Siksi epäsuoran vertailun tekeminen ei ole relevanttia.

Epäsuora vertailu benralitsumabin ja mepolitsumabin välillä voisi onnistua homogeenisuus-kriteerit täyttävässä, esimerkiksi edeltävien pahenemisvaiheiden lukumäärän mukaisissa alaryhmissä. Vastaava epäsuora vertailu benralitsumabin ja reslitsumabin välillä ei ole mahdollista, [REDACTED]

[REDACTED]. Edeltävien pahenemisvaiheiden määrä sekä muut astman vaikeusastetta kuvaavat muuttujat ovat keskeisiä hoidon vaikutusta muovaavia tekijöitä, eikä reslitsumabi-tutkimuksista ole raportoitu näiden mukaisia alaryhmäanalyysyjä riittävässä laajuudessa.

Yleisesti ottaen voidaan todeta, että kaikkien IL-5(R)-vasta-aineiden absoluuttiset vaikutukset lumeeseen verrattuna ovat melko pieniä ja paikoin kliinisesti merkityksettömiä. Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole kuitenkaan mahdollista luotettavasti sanoa, että IL-5(R)-vasta-aineiden välillä olisi eroja hoidon vaikutuksissa. Epäsuoran vertailun keinoin ei voida tuottaa uskottavaa ja validia lisätietoa IL-5(R)-vasta-aineiden hyödyn eroista.

3.6 Benralitsumabi-hoidon turvallisuus

Tässä esitettävät turvallisuustulokset (**taulukko 11**) perustuvat SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten osalta potilasjoukkoon, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli ≥ 300 solua/ μ l ja jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen benralitsumabia tai lumetta kahdeksan viikon välein⁸. ZONDA-tutkimuksen osalta turvallisuustulokset on rajattu samalla tavoin kahdeksan viikon välein annosteltavaan hoitoon, mutta veren eosinofiilipitoisuus tarkastelun kohteena olevassa potilasjoukossa oli ≥ 150 solua/ μ l.

Yleisimmät haittavaikutukset SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksista on koottu **taulukkoon 11**. Yleisimmin raportoidut benralitsumabi-hoidon haittavaikutukset olivat astman paheneminen, nenänielun tulehdus ja ylähengitystieinfektio. Kokonaisuudessaan haittavaikutuksien ilmenemisessä lume- ja benralitsumabi-ryhmien välillä ei ollut suuria eroja. Vakavia haittavaikutuksia oli enemmän jokaisen tutkimuksen lumeryhmässä. Hoidon keskeytymiseen johtaneita haittavaikutuksia oli yksittäisiä kaikissa tutkimuksissa ja molemmissa ryhmissä.

Benralitsumabi-tutkimuksissa on hoidon haittavaikutuksina raportoitu joitakin tavanomaisia astmaan ja hengitysteihin liittyviä oireita (esim. astman pahenemisvaiheet, hengitystieinfektiot). Käytännössä tällaisia oireita tulisi kuitenkin tarkastella hoidon vaikuttavuuden mittareina. Haittavaikutusten tulkinnassa on tärkeää erottaa toisistaan varsinaiset hoitoon liittyvät haitat ja toisaalta sellaiset oireet, joiden syntymistä lääkehoidolla pyritään ehkäisemään.

⁸ Tämän potilasjoukon turvallisuustulokset vastaavat hyvin koko tutkimuspopulaation tuloksia eli potilasjoukkoa, jota ei ole rajattu veren eosinofiilipitoisuuden mukaan.

Taulukko 11. *Haittavaikutusten ilmaantuvuus benralitsumabi-tutkimuksissa (Bleecker ym. 2016, FitzGerald ym. 2016, Nair ym. 2017).*

Haittavaikutukset	SIROCCO		CALIMA		ZONDA	
	Veren eosinofiilipitoisuus ≥ 300 solua/ μ l					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Lume (n = 267)	Benralitsu- mabi* (n=265)	Lume (n = 248)	Benralitsu- mabi* (n=230)	Lume (n = 75)	Benralitsu- mabi* (n= 73)
Mikä tahansa haittavaikutus	203 (76)	185 (70)	188 (76)	181 (79)	62 (83)	55 (75)
Lääkehoitoon liittyvä haittavaikutus	-	-	26 (10)	34 (15)	-	-
Kaikki kuolemat	1 (<1)	0	-	-	0	2 (3)
Kaikki kuolemaan johtaneet haittavaikutukset	-	-	0	2 (<1)	-	-
Vakava haittavaikutus (SAE)	36 (13)	33 (12)	34 (14)	25 (11)	14 (19)	7 (10)
Hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvän haittavaikutuksen vuoksi	2 (<1)	6 (2)	1 (<1)	6 (3)	2 (3)	3 (4)
Yleisimmät haittavaikutukset, joita esiintyi vähintään 5 %:lla potilaista benralitsumabi- tai lumeryhmässä						
Astma	51 (19)	25 (9)	42 (17)	28 (12)	18 (24)	2 (3)
Nenänielun tulehdus (nasopharyngitis)	35 (13)	34 (13)	56 (23)	42 (18)	15 (20)	11 (15)
Ylähengitystieinfektio	26 (10)	25 (9)	22 (9)	18 (8)	5 (7)	5 (7)
Päänsärky	17 (6)	28 (11)	22 (9)	16 (7)	4 (5)	6 (8)
Keuhkoputkitulehdus	22 (8)	12 (5)	32 (13)	21 (9)	12 (16)	7 (10)
Sivuontelotulehdus (sinusitis)	19 (7)	17 (6)	23 (9)	14 (6)	8 (11)	4 (5)
Influenssa	16 (6)	15 (6)	12 (5)	6 (3)	5 (7)	1 (1)
Nielutulehdus (pharyngitis)	6 (2)	14 (5)	3 (1)	3 (1)	-	-
Nuha	7 (3)	6 (2)	10 (4)	12 (5)	2 (3)	6 (8)
Nivelkipu	6 (2)	15 (6)	8 (3)	5 (2)	-	-
Yskä	8 (3)	8 (3)	4 (2)	10 (4)	4 (5)	1 (1)
Selkäkipu	9 (3)	3 (1)	6 (2)	8 (3)	4 (5)	2 (3)
Hengenahdistus (dyspnea)	3 (1)	8 (3)	-	-	4 (5)	1 (1)
Sientulehdus suussa (oral candidiasis)	-	-	-	-	4 (5)	0
Yliherkkyysoireet (hypersensitivity adverse events)	7 (3)	6 (2)	13 (6)	9 (4)	1 (1)	2 (3)

*benralitsumabi-annos 30 mg s.c. 8 viikon välein (3 ensimmäistä annosta 4 viikon välein)

- Ei tietoa

SAE (serious adverse event): Vakava haittavaikutus: Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Astman pahenemisvaiheisiin liittyvissä tutkimuksissa potilailla, jotka käyttivät systeemistä kortikosteroidia, ilmeni enemmän haittavaikutuksia (TEAEs) ja vakavia haittavaikutuksia (SAEs) kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet systeemistä kortikosteroidia. Haittavaikutusten ilmaantuvuusosuudet olivat OCS-käyttäjillä benralitsumabi-Q8W-ryhmässä 85 % ja lumeryhmässä 90 %. Vastaavat osuudet potilailla, jotka eivät käyttäneet systeemistä kortikosteroidia, olivat 71 % ja 75 %. Vakavien haittavaikutusten (SAEs) ilmaantuvuusosuudet OCS-käyttäjillä olivat 16 % vs. 23 % ja ei-käyttäjillä 10 % vs. 12 %. EMAn arviointiraportin mukaan on mahdollista, että raportoidut haittavaikutukset liittyvät ainakin osittain OCS-hoitoon. Lisäksi on syytä huomioida, että myös astman vaikeusaste on todennäköisesti vakavampi niillä potilailla, jotka käyttävät säännöllisesti systeemistä kortikosteroidia. (EPAR 2018.)

3.7 Pohdinta

Benralitsumabin hoidolliset vaikutukset

Tutkimusnäytön perusteella benralitsumabilla on suotuisa vaikutus astman pahenemisvaiheiden vähenemiseen lumeeseen verrattuna. Vaikutukset ovat kuitenkin melko vaatimattomat (ks. myös EPAR 2018, s.68). SIROCCO-tutkimuksen tulosten perusteella voidaan päätellä, että benralitsumabia saaneilla potilailla ilmenee kolmen vuoden kuluessa keskimäärin 2 kliinisesti merkittävää astman pahenemisvaihetta vähemmän kuin lumetta saavilla potilailla. CALIMA-tutkimuksessa vaikutus oli vielä vaatimattomampi, ryhmien välinen ero oli vain yhden pahenemisvaiheen väheneminen neljän vuoden aikana.

Alaryhmäanalyyysien perusteella potilaat, joilla on ollut kolme pahenemisvaihetta tai enemmän benralitsumabi-hoitoa edeltäneen vuoden aikana, mahdollisesti hyötyisivät hoidosta

enemmän kuin potilaat, joilla on ollut vähemmän pahenemisvaiheita benralitsumabi-hoitoa edeltävästi. Alaryhmäanalyysien perusteella veren eosinofiilipitoisuus tai systeemisen kortikosteroidin käyttö ylläpitohoitona ei näyttäisi vaikuttavan merkittävästi hoidon tehoon.

Benralitsumabin vaikutuksia elämänlaatuun (AQLQ(S)+12) ja astmaoireisiin (total asthma symptom score) ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. Myös vaikutukset astman hallintaan (ACQ-6) sekä uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV_1) ovat vaatimattomat – kliinisen merkittävyyden raja saavutetaan vain yksittäisissä tutkimuksissa.

Benralitsumabi-tutkimuksissa (SIROCCO, CALIMA ja ZONDA) on useissa eri muuttujissa havaittavissa merkittävä lumevaikutus. Vastaava ilmiö esiintyy myös reslitsumabia ja mepolitsumabia käsittelevissä tutkimuksissa.

Systeemisen kortikosteroidiannoksen ja steroidihaittojen vähentäminen

Benralitsumabilla on yhdessä OCS-vähentämishojelman kanssa suotuisa vaikutus OCS-annoksen pienentämiseen. Benralitsumabin vaikutusta OCS-vuorokausiannoksen laskuun tukee myös se, että OCS-vuorokausiannos laskee lumeryhmässä keskimäärin noin [] ja benralitsumabi-ryhmässä noin [] ([]). Sitä ei kuitenkaan ole suoranaisesti tutkittu, missä määrin OCS-annoksen pienentämisellä voidaan vaikuttaa OCS-haittojen ilmaantuvuuteen. Aiemman tutkimusnäytön (Lefebvre ym. 2015, Dalal ym. 2016) perusteella voidaan olettaa, että kortikosteroidi-annoksiin, jotka ovat ≤ 5 mg/vrk tai ≤ 6 mg/vrk, haittoja liittyy vähemmän kuin korkeampiin annoksiin. Tähän tavoitteeseen (≤ 5 mg/vrk) pääsi ZONDA-tutkimuksessa noin 33 % lumeryhmän ja 59 % benralitsumabi-ryhmän potilaista.

ZONDA-tutkimuksessa toteutettu interventio OCS-annoksen pienentämiseksi tarkoitti käytännössä hoitokontaktia 2–4 viikon välein riippuen tutkimuksen vaiheesta. Terveysthuollon arjessa tämä vaatisi huomattavaa sitoutumista ja resursseja sekä potilaalta että terveydenhuollon henkilöstöltä. Toistaiseksi onkin epäselvää, missä määrin terveydenhuollon arjessa on mahdollista saavuttaa samanlaisia hoitotuloksia kuin ZONDA-tutkimuksessa.

Vertailu IL-5(R)-vasta-aineiden välillä

Benralitsumabia ei ole satunnaistetuissa tutkimuksissa verrattu mepolitsumabiin tai reslitsumabiin. Kaikilla kolmella IL-5(R)-vasta-aineella on lumeeseen verrattuna suotuisa, mutta melko vaatimaton, vaikutus astman pahenemisvaiheiden vähenemiseen. Mepolitsumabiin ja reslitsumabiin verrattuna absoluuttinen hyöty jää benralitsumabi-tutkimuksissa huomattavasti pienemmäksi. Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei ole kuitenkaan mahdollista luotettavasti sanoa, että IL-5(R)-vasta-aineiden välillä olisi eroja hoidon vaikutuksissa astman pahenemisvaiheisiin tai muihin muuttujiin, johtuen eroista tutkimuspopulaatioiden välillä.

Benralitsumabin eduksi voidaan kuitenkin katsoa helpompi annostelu (s.c. kahdeksan viikon välein) verrattuna mepolitsumabiin (s.c.) ja reslitsumabiin (i.v.), joiden annostelutiheys on neljä viikkoa.

Turvallisuus

Haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ole merkittäviä eroja benralitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Benralitsumabi-tutkimuksissa on raportoitu haittavaikutuksina joitakin tavanomaisia astmaan ja hengitysteihin liittyviä oireita (esim. astman pahenemisvaiheet, hengitystieinfektiot). Käytännössä tällaisia oireita tulisi kuitenkin tarkastella hoidon vaikuttavuuden mittareina. Haittavaikutusten tulkinnassa on tärkeää erottaa toisistaan varsinaiset hoitoon liittyvät haitat ja toisaalta astman oireet, joita lääkkeellä pyritään hoitamaan ja ennaltaehkäisemään.

Tutkimustulosten perustella ei voida luotettavasti arvioida benralitsumabin turvallisuusprofiilin eroa muihin IL-5(R)-vasta-aineisiin verrattuna.

Lisänäytön kerääminen

Myyntiluvan haltijan mukaan lisätietoa tulisi kerätä OCS-haittojen kustannuksista ja siitä miten benralitsumabi vaikuttaa niihin (esim. diabetes-lääkityksen ja -komplikaatioiden väheneminen, terveydenhuollon käyntien ja kontaktien väheneminen).

Cochrane-katsauksen (Farne ym. 2017) mukaan lisänäyttöä tulisi kerätä muun muassa hoitovasteen arviointiin soveltuvista biomarkkereista, hoidon optimaalisesta kestosta, hoidon

pitkäaikaisvaikutuksista, hoidon keskeyttämisen seurauksista, ei-eosinofiilistä astmaa sairastavien potilaiden hoidosta sekä lapsien (erityisesti alle 12-vuotiaiden) hoidosta. Lisäksi tarvitaan tietoa IL-5(R)-vasta-aineden välisestä vertailusta sekä siitä, miten voitaisiin parhaiten tunnistaa ne potilaat, jotka saavat suurimman hyödyn IL-5(R)-vasta-ainehoidosta.

Hoidon kohdentaminen

Myyntiluvan haltijan esittämän suomalaisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan yleisin/tärkein syy benralitsumabi-hoidon tai muun biologisen astmalääkkeen aloitukselle on systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyvät haittavaikutukset potilailla. Tutkimustiedon perusteella benralitsumabi-hoidolla voidaan vaikuttaa OCS-hoidon annoksen pienentämiseen, mikäli benralitsumabi-hoidon yhteydessä aktiivisesti pyritään OCS-annoksen vähentämiseen. Siitä ei kuitenkaan ole suoraa tutkimusnäyttöä, että benralitsumabi-hoidolla voitaisiin vähentää OCS-hoidon haittavaikutuksia. Tämä liittyy myös siihen, että useat OCS-haitat ilmaantuvat vasta pitkän ajan kuluessa. Toisaalta hoidon vaikuttavuuden näkökulmasta benralitsumabin vaikutus kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on samanlainen riippumatta siitä, käyttääkö potilas systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona vai ei.

Kansainvälisen suosituksen (GINA 2018) perusteella on pääteltävissä, että benralitsumabia ja muita IL-5(R)-vasta-ainehoitoja tulisi käyttää lisälääkkeenä vain erittäin vaikean (GINA 5 -tasoinen, ks. **taulukko 2**) eosinofiilisen astman hoidossa. Tutkimusnäyttö kohdentuu kuitenkin selvästi laajempaan potilasjoukkoon, eikä benralitsumabi-tutkimuksissa ole tehty alaryhmäanalyysjä astman vaikeusasteen mukaan.

SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten sisäänottokriteereissä edellytettiin astman oireiden pahenemista tutkimusta edeltävän 1–2 viikon aikana. Astman vaikeusasteen määrittelyyn on voinut, ainakin jossakin määrin, vaikuttaa astman oireiston akutisoituminen. Vaikeusaste tulisi suosituksen mukaan määritellä stabiilissa vaiheessa, usean kuukauden aikavälillä (GINA 2018). Näin ollen on todennäköistä, että suurimmalla osalla tutkimuspotilaista astman vaikeusaste oli lievempi kuin GINA 5.

Myös tutkimuspotilaiden käyttämästä lääkityksestä voidaan karkeasti päätellä, ettei potilailta edellytetty GINA 5 -tasoista astmaa. SIROCCO-tutkimuksen potilaista⁹ 16 % ja CALIMA-tutkimuksen potilaista 11 % käytti systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona (EPAR 2018). Kansainvälisen suosituksen (GINA 2018) mukaan systeemistä kortikosteroidia käytetään ylläpitohoitona vain erittäin vaikean astman (GINA 5) hoidossa. Lisäksi suurella osalla SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksen potilaista⁹ (75 % ja 82 %) ei ollut yhtään sairaalahoitoon johtanutta astman pahenemisvaihetta tutkimusta edeltävän vuoden aikana (EPAR 2018). Näin ollen vaikuttaa siltä, että vain pienellä osalla SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten potilaista oli erittäin vaikea GINA 5 -tasoinen astma.

Benralitsumabi-tutkimuksissa mukana olleet potilaat vastaavat huonosti sekä myyntiluvan haltijan esittämää suomalaisten asiantuntijoiden näkemystä että kansainvälisen suosituksen näkemystä hoidon kohderyhmästä. Näin ollen jää epäselväksi, missä määrin tutkimustuloksia voidaan soveltaa käytäntöön, mikäli hoidon kohdentamisen kriteerinä on NA 5 -tasoinen astma tai OCS-hoitoon liittyvät haitat.

⁹ luvut koskevat potilasjoukkoa, jolla veren eosinofiilipitoisuus oli ≥ 300 solua/ μ l ja jotka käyttivät suuriannoksista inhaloitavaa kortikosteroidia (EPAR 2018, s. 44–45)

4 KUSTANNUKSET

4.1 Benralitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset

Benralitsumabia on saatavilla 30 mg:n esitäytettyinä ruiskuina, ja suositeltu kerta-annos aikuisille on 30 mg (eli yksi pakkaus) ihonalaisena injektiona. Yhden pakkauksen veroton tukkumyyntihinta kauppaan tulohetkellä (maaliskuu 2018) oli 2 586,10 euroa. Benralitsumabin annostelussa ei synny lääkehävikkiä. Potilaan paino ei vaikuta benralitsumabin annosteluun.

Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **taulukossa 12**. Vertailun vuoksi on laskettu reslitsumabi- ja mepolitsumabi-hoitojen kustannukset esimerkkipotilaalle, jonka paino on 77,8 kg. Tämä on suomalaisten miesten ja naisten keskipaino¹⁰, joka on painotettu väestön sukupuolijakaumalla¹¹. Potilaan paino vaikuttaa vain reslitsumabin annosteluun. Esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan 234 mg reslitsumabia (3 mg/kg). Tämä tarkoittaa kahta 100 mg:n pakkausta ja kahta 25 mg pakkausta (vrt. Härkönen ym. 2016). Mepolitsumabin kerta-annos aikuispotilaalle on 100 mg, potilaan painosta riippumatta.

Taulukko 12. Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset yhtä annostelukertaa kohden sekä yhden vuoden ajalta.

		Benralitsumabi	Mepolitsumabi	Reslitsumabi
Kustannukset per annostelukerta	Lääkekustannukset*, €	2 586	1 293	1 393
	Annostelukustannukset, €	150	150	150
	Kokonaiskustannukset, €	2 736	1 443	1 543
Kustannukset yhden vuoden ajalta	Lääkekustannukset, € (annostelukertoja)	Ensimmäinen vuosi: 20 689 (8) Seuraavat vuodet: 16 810 (6,5)	16 810 (13)	18 103 (13)
	Annostelukustannukset, € (annostelukertoja)	Ensimmäinen vuosi: 1 200 (8) Seuraavat vuodet: 975 (6,5)	1 950 (13)	1 950 (13)
	Kokonaiskustannukset, € (annostelukertoja)	Ensimmäinen vuosi: 21 889 (8) Seuraavat vuodet: 17 785 (6,5)	18 760 (13)	20 053 (13)

* Lääkekustannukset perustuvat tukkumyyntihintoihin, ja reslitsumabin osalta ne on laskettu potilaalle, jonka paino on 77,8 kg.

Benralitsumabia annostellaan ensimmäiset kolme kertaa neljän viikon välein ja sen jälkeen kahdeksan viikon välein. Näin ollen annostelukertoja tulee ensimmäisenä vuotena yhteensä kahdeksan ja seuraavina vuosina keskimäärin 6,5 vuodessa. Sekä reslitsumabia että mepolitsumabia annostellaan neljän viikon välein.

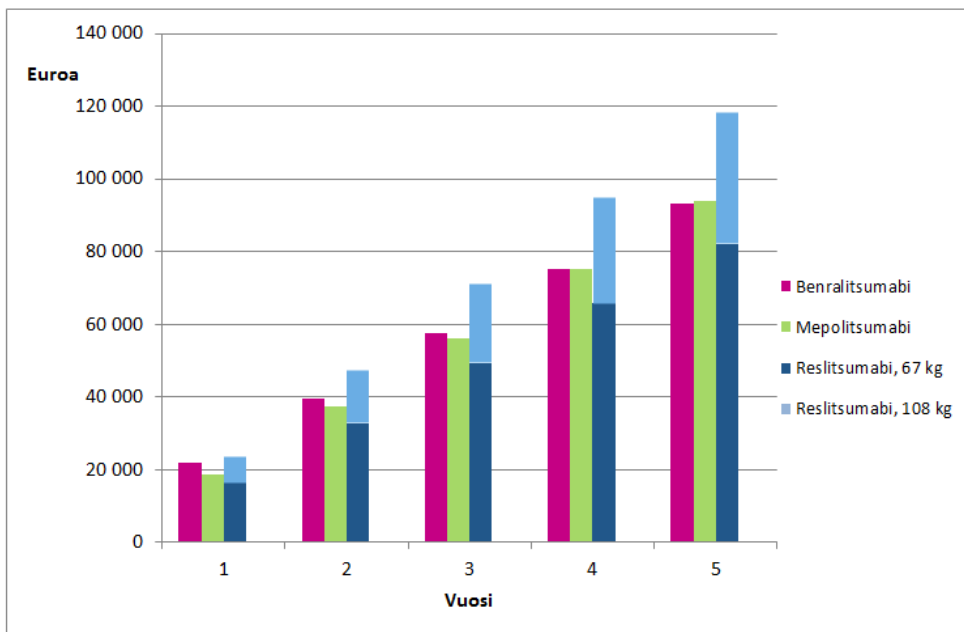
Benralitsumabi-injektion voi antaa vain terveydenhuollon ammattihenkilö (benralitsumabi-valmisteyhteenveto), ja siksi tässä laskelmassa oletuksena oli, että kaikkien lääkkeiden annostelu vaatii polikliinisen käynnin erikoissairaanhoidossa. Käyntihintoja ja infuusiokustannuksia haarukoitiin viiden yliopistollisen sairaalan palveluhinnastoista, ja hintojen vaihteluväli oli noin 100–200 euroa (vrt. Härkönen ym. 2016). Näin ollen yhden annostelukerran kustannukseksi oletettiin 150 euroa. Reslitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 20–50 minuuttia kestävässä infuusiona ja benralitsumabi ja mepolitsumabi ihonalaisena injektiona. Käytännössä benralitsumabin annostelu on hieman halvempaa muihin verrattuna johtuen kahdeksan viikon annosteluvälistä, mutta tällaisen eron merkitys kokonaiskustannuksissa on vähäinen.

¹⁰ Miesten keskipaino 85,5 kg ja naisten 70,4 kg (FINRISKI 2012)

¹¹ 31.12.2015 väestöstä 49,2 % oli miehiä ja 50,8 % naisia (Tilastokeskus 2016)

Benralitsumabi-hoidon vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ensimmäisenä vuonna ovat noin 21 900 ja seuraavina vuosina noin 17 800 euroa (**taulukko 12**). Hoidon aloituksen tiheämmästä annostelusta johtuen ensimmäisen vuoden kustannukset ovat noin 3 100 euroa korkeammat kuin mepolitsumabi-hoidon kustannukset ja noin 1 900 euroa korkeammat kuin reslitsumabi-hoidon kustannukset 77,8 kg painoisella potilaalla. Seuraavien vuosien kustannukset ovat noin 1 000 euroa pienemmät kuin mepolitsumabi-hoidossa ja noin 2 300 euroa matalammat kuin reslitsumabi-hoidossa.

Kuviossa 2 on esitetty potilaskohtaiset, kumulatiiviset kustannukset vuosina 1–5, kun hoitona on benralitsumabi, mepolitsumabi tai reslitsumabi. Reslitsumabin annostelu riippuu potilaan painosta. Reslitsumabin kustannukset on esitetty 67–108 kg painoiselle potilaalle, jolloin yhteen annostelukertaan tarvitaan 200–300 mg reslitsumabia.



Kuvio 2. Kumulatiiviset lääke- ja annostelukustannukset vuosina 1–5. Reslitsumabin kustannukset on esitetty 67–108 kg painavalle potilaalle.

4.2 Benralitsumabi-hoidon budjettivaikutus

Benralitsumabi-hoidon budjettivaikutuksen arvioinnissa hyödynnettiin Fimeassa rakennettua simulaatiomallia, jota käytettiin aiemmin reslitsumabi-arvioinnissa (Härkönen ym. 2016) ja mepolitsumabi-arvioinnissa (Härkönen ym. 2017). Mallin parametrit muutettiin vastaamaan benralitsumabi-hoidon tutkimustuloksia.

Perusanalyysissa ennustetaan mallin avulla benralitsumabi-hoidossa olevien potilaiden lukumäärää ja hoidon kustannuksia ensimmäisten viiden vuoden aikana käyttöönoton jälkeen. Mallinnuksessa huomioidaan benralitsumabin lääke- ja annostelukustannukset sekä benralitsumabin avulla saavutetut sairaalahoitajaksojen ja sairauslomapäivien vähenemisestä syntyvät kustannussäästöt. Kortikosteroidihaittojen hoidosta syntyviä kustannuksia arvioidaan erikseen, eivätkä nämä kustannussäästöt sisälly perusanalyysiin.

Benralitsumabin hoitovaikutuksista muihin IL-5(R)-vasta-aineisiin (mepolitsumabiin ja reslitsumabiin) verrattuna ei ole saatavilla tutkimustietoa. Tästä syystä perusanalyysissa ei huomioida muita tällä hetkellä käytössä olevia IL-5(R)-vasta-aineita, vaan benralitsumabi-hoidon kustannusvaikutuksia verrataan vaihtoehtoon, jossa mitään IL-5(R)-vasta-ainehoitoa ei ole käytössä. Jos oletetaan, että hoidon vaikutuksissa ei ole olennaisia eroja eri IL-5(R)-vasta-aineiden välillä, voidaan budjettivaikutuksia arvioida suoraan lääkekustannuksia vertaamalla. Perusanalyysin lisäksi esitetään vertailu, jossa kustannusten kehitystä potilasmäärän kasvaessa arvioidaan tämänhetkisillä mepolitsumabin ja reslitsumabin markkinaosuuksilla sekä tilanteessa, jossa benralitsumabi korvaa osittain tai kokonaan näitä hoitoja.

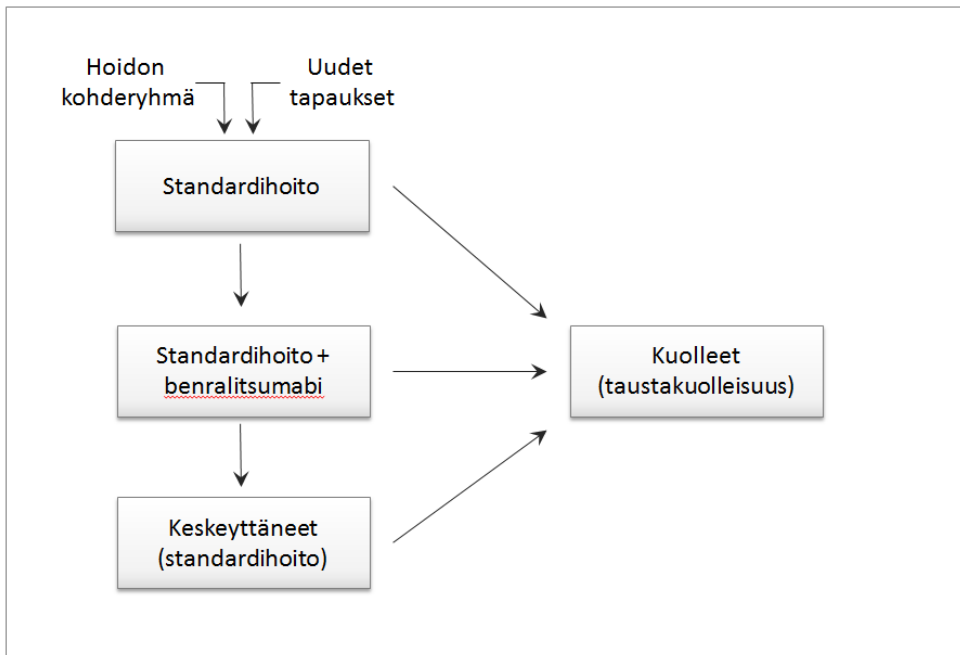
Tässä alaluvussa kuvataan lyhyesti budjettivaikutuksen arvioinnissa käytetyt menetelmät, tulokset ja niihin liittyvät epävarmuustekijät. Lyhyestä aikahorisontista (5 vuotta) johtuen kustannuksia ei diskontattu. Kustannuksissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannusten lisäksi

muita astman pahenemisvaiheiden hoitoon liittyviä terveydenhuollon suoria sekä epäsuoria kustannuksia (esimerkiksi sairauslomista ja sairaalajaksoista aiheutuvan työajan menetyksen arvo).

4.2.1 Menetelmät

Budjettivaikutusmallin rakenne

Simulaatiomalli on rakenteeltaan ja toiminnaltaan Markov-tyyppinen tilasiirtymämalli (**kuvio 3**). Mallissa on neljä vaihtoehtoista tilaa, joiden välillä potilaat etenevät tietyin siirtymätodennäköisyyksin. Yhden syklin pituus mallissa on yksi vuosi ja tarkasteltava ajanjakso on viisi vuotta.



Kuvio 3. Simulaatiomallin rakenne.

Benralitsumabilla hoidettavien potilaiden määrä mallissa

Perusanalysissä vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavien määräksi arvioitiin 1 119, ja tämän määrän arvioitiin kasvavan 74 potilaalla vuodessa (vrt. Härkönen ym. 2016 ja Härkönen ym. 2017). IL-5(R)-vasta-ainehoidon aloittavien potilaiden osuudeksi arvioitiin 5 % kaikista vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista, eli hoidon aloittaisi 56–59 uutta potilasta vuosittain.

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

Aiemmin Fimean julkaisemissa reslitsumabia ja mepolitsumabia koskevissa arvioinneissa IL-5-vasta-ainehoidon saavien osuudeksi on arvioitu 10 % vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista. Tukkumyynnitietojen perusteella tämä arvio näyttää olevan jonkin verran liian korkea. Kun hoitoa saavien potilaiden määräksi oletetaan 5 %, vastaa mallinnuksen tuottama arvio vuosien 2016–2017 mepolitsumabin ja reslitsumabin tukkumyynnitietoja (ks. **kuvio 4**).

Benralitsumabi-hoidon keskeyttämisen vuotuisiksi todennäköisyydeksi arvioitiin 10,85 %. Arvio perustuu hoidon keskeyttäneiden osuuteen SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksissa.

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

Eosinofiiliselle astmalle ei ole tarkkoja diagnostisia kriteereitä. Suomessa veren eosinofiilipitoisuuden viitearvot aikuisilla ovat 30–440 solua/ μ l (HUSLAB 2018). Perusanalysissa arviot hoidon vaikutuksista astman pahenemisvaiheiden ilmaantumiseen perustuivat SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksen yhdistettyihin tuloksiin siinä potilasjoukossa, jossa veren eosinofiilipitoisuus oli yli 450 solua/ μ l. Pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudeksi arvioitiin benralitsumabia saavilla potilailla 62 per 100 potilasvuotta (FitzGerald ym. 2017). Niillä potilailla, jotka eivät saa benralitsumabia, pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudeksi arvioitiin 125 per 100 potilasvuotta (FitzGerald ym. 2017, **taulukko 13**).

Sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden määräksi arvioitiin 4 per 100 potilasvuotta niillä potilailla, jotka saavat benralitsumabi-hoitoa ja 10 per 100 potilasvuotta niillä potilailla, jotka eivät saa benralitsumabi-hoitoa. Arvio sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden määrästä perustuu SIROCCO-tutkimuksen aikana joko sairaalahoitoon tai ensiapukäyntiin johtaneiden pahenemisvaiheiden määrään. Sairaalahoitoa vaativia pahenemisvaiheita oletettiin olevan noin puolet joko sairaalahoitoon tai ensiapukäyntiin johtaneiden pahenemisvaiheiden yhteenlasketusta määrästä. Oletus perustuu SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten satunnais-tamista edeltäviin 12 kuukauden ajanjaksoihin, joihin sairaalahoitoon ja ensiapukäyntiin johtaneita pahenemisvaiheita oli yhtä paljon. Hoidon aikaisia sairaalahoitoon johtaneiden pahenemisvaiheiden määriä ei ole julkaistu eriteltyinä. (Goldman 2017.)

Taulukko 13. Astman pahenemisvaiheiden ilmaantuminen perusanalysissa.

	Lume	Benralitsumabi
Pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus per 100 potilasvuotta	125	62
Sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus per 100 potilasvuotta	10	4
Muiden kuin sairaalahoitoa vaativien pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus per 100 potilasvuotta	115	58

Kustannukset

Kustannuksia käsiteltiin samoilla periaatteilla kuin mepolitsumabi- ja reslitsumabi-arvioinneissa (Härkönen ym. 2016 ja Härkönen ym. 2017). Mallissa käytetyt yksikkökustannukset on esitetty **taulukossa 14**.

Taulukko 14. Mallissa käytetyt astman pahenemisvaiheiden kustannukset.

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

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

Sairaalahoitajakson keskimääräiseksi pituudeksi arvioitiin 6,0 vuorokautta (Säynäjäkangas ja Keistinen 2007). Lisäksi sairaalajakson kustannukseen lisättiin keuhkosairauksien erikoissairaanhoidon päivystyskäynnin kertakustannus 288,28 euroa (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, vrt. Härkönen ym. 2016) ja kustannukseksi 66,34 euroa päivää kohhti. Arvio sairauslomapäivän kustannuksesta perustuu 15–64-vuotiaiden työllisyysasteeseen ja kokoaikaisen palkansaajien kuukausipalkan mediaaniin (Tilastokeskus 2016).

Muun kuin sairaalahoitojaksoon liittyvän pahenemisvaiheen kustannuksiin sisällytettiin perusterveydenhuollon päivystysvastaanottokäynnin kertakustannus 103,46 euroa (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2016), systeeminen kortikosteroidihoito 11,92 euroa ja sairausloman kustannukset. Astman pahenemisvaiheesta johtuvan sairausloman keskimääräiseksi pituudeksi oletettiin 10 vuorokautta (vrt. Härkönen ym. 2016). Systeemisen kortikosteroidin kustannukset perustuvat prednisoni 40 mg 30 tabletin pakkauksen verottomaan vähittäismyyntihintaan 11,92 euroa. Kaikkiin muihin kuin sairaalahoitoa vaativiin pahenemisvaiheisiin laskettiin sisältyvän päivystysvastaanottokäynnin kertakustannus 103,46 euroa.

Benralitsumabi-hoidon vuotuiset lääkekustannukset laskettiin **taulukon 12** mukaisesti. Ensimmäisen hoitovuoden lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 21 900 euroa ja seuraavien 17 800 euroa. Hoidon alkamis- tai päättymisvuoden osalta huomioitiin vain puolet vuotuisista kustannuksista.

4.2.2 Tulokset

Budjettivaikutus standardihoitoon verrattuna

Perusanalyysissa benralitsumabi-hoidon aloittaa joka vuosi 5 % niistä potilaista, joilla on vaikea eosinofiilinen astma, eli 56–59 potilasta vuosittain. Mallinnuksessa kokonaisia potilasvuosia benralitsumabi-hoidossa kertyy 26–191 vuosina 1–5 (**taulukko 15**).

Vuosina 1–5 tälle potilasjoukolle kertyy vuosittain mallinnuksessa noin 8–61 sairaalapäivää vähemmän verrattuna tilanteeseen, jossa benralitsumabi-hoitoa ei käytettäisi. Sairauslomapäiviä vältetään vastaavasti noin 161–1 161 vuosittain. Näistä syntyy noin 17 000–123 000 euron vuotuinen säästö sairaala- ja sairauslomajaksojen aiheuttamissa kustannuksissa vuosina 1–5.

Benralitsumabi-hoidon aiheuttamat vuotuiset lääke- ja annostelukustannukset ovat tällä ajanjaksolla 0,6–3,5 miljoonaa euroa. Tämä tarkoittaa sitä, että mikäli hoidon aloittaa hie-man alle 60 uutta potilasta vuosittain, vuosittainen kustannusten lisäys standardihoitoon verrattuna on 0,6–3,4 miljoonaa euroa vuosina 1–5 (**taulukko 15**), eli viidessä vuodessa 10,2 miljoonaa euroa. Kustannusten nousu ajan kuluessa johtuu siitä, että hoidossa olevien potilaiden määrä kasvaa.

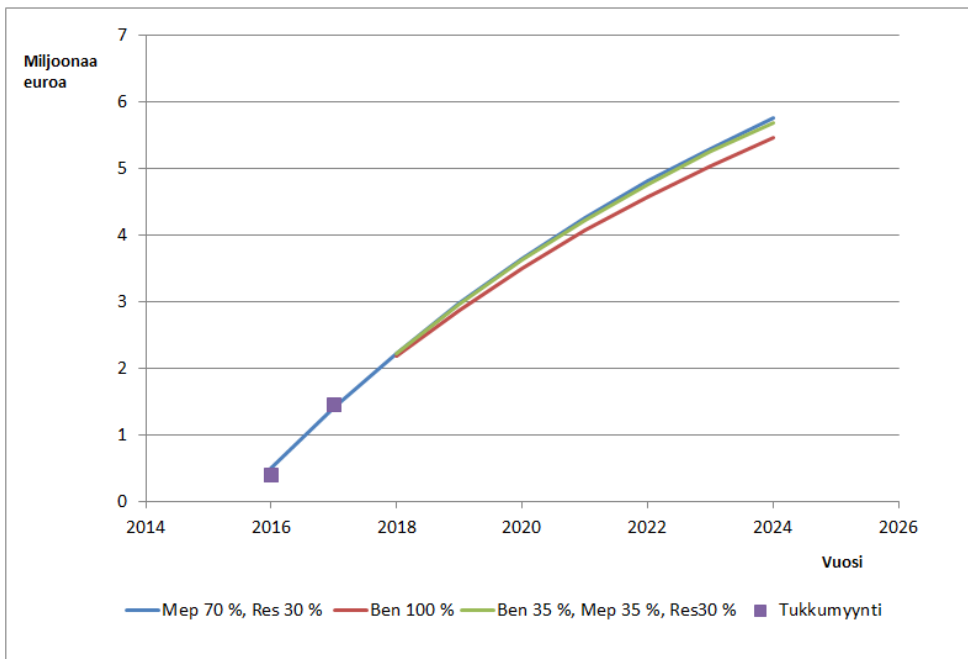
Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ensimmäisenä hoitovuotena ovat 21 889 euroa ja seuraavina hoitovuosina 17 785 euroa. Saavutetut säästöt muissa kustannuksissa potilasta kohti ovat vuosittain noin 650 euroa ja hoidon aiheuttamat keskimääräiset potilas-kohtaiset lisäkustannukset hoitovuotta kohti standardihoitoon verrattuna ovat noin 17 700–21 200 euroa. Hoitovuotta kohden vältettyjä sairauslomapäiviä tulee 6,1 ja vältettyjä sairaalapäiviä 0,3.

Taulukko 15. Perusanalyysi: Benralitsumabi-hoidon aloittaa vuosittain 5 % vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavista potilaista.

Vuosi	1	2	3	4	5
Potilasmäärät ja hoitovuodet					
Uusia benralitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	56	57	57	58	59
Potilasvuodet yhteensä benralitsumabi-hoidossa, vuotta	26	74	117	156	191
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajaksot					
Vältetyt sairaalapäivät	8	24	37	50	61
Vältetyt sairauslomapäivät	161	450	711	947	1 161
Kustannukset					
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	17 011	47 551	75 164	100 158	122 775
Benralitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	578 222	1 423 205	2 187 289	2 878 949	3 504 878
Benralitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	561 211	1 375 654	2 112 125	2 778 791	3 382 103

Budjettivaikutus muihin IL-5(R)-hoitohin verrattuna

Benralitsumabin budjettivaikutusta muihin IL-5(R)-vasta-aineisiin verrattuna arvioitiin siten, että perusanalyysin mukaisen potilasmäärän aiheuttamat lääke- ja annostelukustannukset laskettiin eri hoitovaihtoehtojen yhdistelmillä. Skenaariossa 1 oletettiin, että benralitsumabi ei tule lainkaan käyttöön, ja käyttö jakaantuu myös jatkossa mepolitsumabin ja reslitsumabin välillä suurin piirtein samoin kuin tähän mennessä on tapahtunut tukkumyyntitietojen perusteella. Mepolitsumabin markkinaosuudeksi oletettiin 70 % ja reslitsumabin markkinaosuudeksi 30 %. Potilasmäärän arvio perustui mallin perusanalyysin tuottamaan tulokseen. Kustannukset nousevat vuosien 2016–2023 aikana noin viiteen miljoonaan euroon (**kuvio 4**, sininen käyrä). Vuosien 2016 ja 2017 osalta mallinnuksen tulos vastaa hyvin toteutuneen tukkumyynnin arvoa.



Kuvio 4. Lääke- ja annostelukustannukset IL-5(R)-vasta-aineiden käytön jakaantues-
sa eri tavoin hoitovaihtoehtojen välillä. **Ben:** benralitsumabi; **Mep:** mepolit-
sumbi; **Res:** reslitsumabi; **Tukkumyynti:** toteutunut tukkumyynti (mepolit-
sumabi ja reslitsumabi) vuosina 2016 ja 2017 (IQVIA 2018).

Skenaariossa 2 oletettiin, että kaikki potilaat siirtyvät käyttämään benralitsumabia (**kuvio 4**, punainen käyrä). Skenaariossa 3 oletettiin, että mepolitsumabin markkinaosuus (70 %) jakaantuu tasan mepolitsumabille ja benralitsumabille sekä reslitsumabin osuus säilyy ennallaan 30 %:ssa (**kuvio 4**, vihreä käyrä).

Eri skenaarioiden tulokset eivät merkittävästi poikkea toisistaan. Koska hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannuksissa ei ole merkittäviä eroja, IL-5(R)-vasta-ainehoidojen aiheuttamat kokonaiskustannukset riippuvat pääasiassa hoitoja saavien potilaiden määrästä. On huomattava, että laskelmassa ei ole huomioitu hoitovaikutuksista saatavia säästöjä. Erot hoitovaikutuksissa valmisteiden välillä ovat kuitenkin vähäisiä, ja lisäksi hoitovaikutuksien avulla saavutettavat säästöt ovat pieniä suhteessa hoitojen hintaan.

Benralitsumabin käyttöönotto ei todennäköisesti aiheuta merkittävää budjettivaikutusta verrattuna nykytilanteeseen, jossa mepolitsumabi ja reslitsumabi ovat jo käytössä. Benralitsumabin käyttöönotto voi kuitenkin lisätä kustannuksia jos hoito kohdennetaan siten, että IL-5(R)-vasta-ainehoidoja saavien potilaiden kokonaismäärä lisääntyy.

4.3 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

4.3.1 Potilasmäärä

Keskeisin budjettivaikutuksen arviointiin liittyvä epävarmuustekijä on vuosittain hoidettavien potilaiden lukumäärä. Tämä riippuu hoidon kohderyhmään kuuluvien potilaiden määrästä ja siitä kuinka suuri osuus näistä potilaista saa benralitsumabi-hoitoa. Benralitsumabi-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset kuitenkin kasvavat potilasmäärän kasvaessa, eikä benralitsumabi-hoidolla voida saavuttaa säästöjä kokonaiskustannuksissa. Perusanalyysissä eosinofiilista astmaa sairastavien määräksi arvioitiin 1 119 potilasta ja arvio perustui rekisteritietoihin.

Potilasmäärän vaikutuksia kustannuksiin tutkittiin herkkyysoanalyysillä, joissa hoidettavien potilaiden osuutta muutettiin perusanalyysin 5 %:sta 3 %:iin ja 10 %:iin. Lisäksi tutkittiin tilannetta, jossa vuosittain hoidon aloittavien potilaiden määrä on 40 riippumatta vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavien potilaiden kokonaismäärästä (vrt. mepolitsumabi-arvioinnin perusanalyysi, Härkönen ym. 2017).

Tulokset viidentenä vuotena benralitsumabin käyttöön otosta on esitetty **taulukossa 16**. Potilasjoukon koko vaikuttaa merkittävästi benralitsumabi-hoidosta aiheutuvaan lisäkustannukseen. Tutkituilla vaihtoehdoilla benralitsumabi-hoidosta aiheutuvat lääke- ja annostelukustannukset viidentenä vuonna ovat 2,2–6,3 miljoonaa euroa, kun perusanalyysissä vastaava kustannus oli 3,5 miljoonaa euroa.

Myyntiluvan haltijan esittämän asiantuntijoiden näkemyksen mukaan benralitsumabi-hoito tulisi kohdentaa sellaisilla potilaille, joilla on systeemisestä kortikosteroidista aiheutuvia haittoja, ja että näitä potilaita olisi melko vähän. Reslitsumabin ja mepolitsumabin tukkumyyntitietojen perusteella voidaan kuitenkin todeta perusanalyysissä esitetyn arvion olevan lähellä vuosina 2016 ja 2017 toteutunutta lääkkeen kulutusta. Jos benralitsumabia tullaan käyttämään samoin perustein kuin reslitsumabia ja mepolitsumabia, perusanalyysin tulosta voidaan pitää melko luotettavana. Tässä on kuitenkin huomattava, että potilasmäärä tarkoittaa näiden kolmen lääkkeen yhteenlaskettua käyttäjämäärää.

Taulukko 16. Potilasmäärän vaikutus benralitsumabi-hoidon kokonaiskustannuksiin viidentenä vuotena benralitsumabin käyttöön otosta.

	perusanalyysi: hoitoaste 5 %	hoitoaste 3 %	hoitoaste 10 %	Uusia potilaita 40 vuodessa
Potilasmäärät ja hoitovuodet				
Uusia benralitsumabi-hoidon aloittavia potilaita, n	59	38	98	40
Potilasvuodet yhteensä benralitsumabi-hoidossa, vuotta	191	119	348	133
Astman pahenemisvaiheista johtuvat sairaalapäivät ja sairauslomajakso				
Vältetyt sairaalapäivät	61	38	111	42
Vältetyt sairauslomapäivät	1 161	723	2 115	808
Kustannukset				
Saavutettu säästö muissa kustannuksissa, €	122 775	76 454	223 758	85 452
Benralitsumabi-hoidon lääke- ja annostelukustannukset, €	3 504 878	2 185 016	6 369 979	2 437 451
Benralitsumabi-hoidosta aiheutuva lisäkustannus, €	3 382 103	2 108 562	6 146 221	2 351 999

4.3.2 Benralitsumabi-hoidon budjettivaikutus eri alaryhmissä

Hoitovaikutuksen suuruus vaikuttaa benralitsumabi-hoidolla saavutettavien säästöjen suuruuteen, koska astman pahenemisvaiheiden hoidosta johtuvia sairauslomien ja sairaalajaksojen kustannuksia syntyy vähemmän, jos pahenemisvaiheita pystytään välttämään. SI-ROCCO- ja CALIMA-tutkimusten alaryhmäanalyysien perusteella astman aiempien pahenemisvaiheiden määrä vaikuttaa pahenemisvaiheiden ilmaantumiseen benralitsumabi-hoidossa lumeeseen verrattuna enemmän kuin esimerkiksi potilaan veren eosinofiilipitoisuus (ks. **taulukko 9**).

Benralitsumabin vaikutus astman pahenemisvaiheiden ilmaantumiseen lumeeseen verrattuna on suurempi niillä potilailla, joilla pahenemisvaiheita hoitoa edeltävästi oli kolme tai enemmän verrattuna niihin potilaisiin, joilla pahenemisvaiheita oli vain kaksi (ks. **taulukko 9**). Astman pahenemisvaiheiden välttämiseksi aiheutuva kustannussäästö on nelinkertainen niillä potilailla, joilla pahenemisvaiheita oli kolme tai enemmän, verrattuna niihin potilaisiin, joilla pahenemisvaiheita oli ollut vain kaksi. Saavutetut potilaskohtaiset kustannussäästöt (989 euroa vs. 233 euroa) ovat kuitenkin hyvin pieniä verrattuna lääkekustannuksiin, joten kokonaiskustannuksissa ei ole merkittävää eroa ryhmien välillä.

4.3.3 Kortikosteroidien aiheuttamien haittojen hoidon kustannukset

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

Kortikosteroidihaittojen kustannuksia arvioitiin erillisellä laskelmalla. Kortikosteroidien käytön vähenemistä arvioitiin ZONDA-tutkimuksesta julkaistujen tietojen perusteella (Nair ym. 2017). ZONDA-tutkimuksessa systeemisten kortikosteroidien annosvähennyksiä arvioitiin erikseen potilailla, joilla OCS-annos oli tutkimuksen alkutilanteessa pieni (≤ 10 mg/vrk) tai suuri (> 10 mg/vrk).

Arvio kortikosteroidien käytöstä aiheutuvista kustannuksista perustui yhdysvaltalaiseen havaintotutkimukseen (Lefebvre ym. 2017). Tässä tutkimuksessa selvitettiin terveydenhuollon kokonaiskustannuksia potilailla, joilla oli käytössä systeeminen kortikosteroidi pienellä (alle 6 mg/vrk), keskiuurella (6–12 mg/vrk) tai suurella annoksella (yli 12 mg/vrk). Benralitsumabi-hoidon avulla saavutettavan kortikosteroidien käytön vähenemisen vaikutus terveydenhuollon kokonaiskustannuksiin on Fimean arvion mukaan enintään 1 000 euroa alle 10 mg/vrk kortikosteroideja käyttävillä ja enintään 3 000 euroa yli 10 mg/vrk kortikosteroideja käyttävillä potilailla. Tulosta tulkittaessa on huomioitava, että arvio perustuu yhdysvaltalaiseen hintatasoon. Iso-Britanniassa toteutetussa tutkimuksessa päädytään edellistä pienempään arvioon kortikosteroidien aiheuttamien haittojen kustannuksista (Barry ym. 2017).

4.3.4 Hoidon kesto

Benralitsumabi-hoidon keskimääräisestä pituudesta ei ole saatavilla tietoa. Myyntiluvan haltijan arvion mukaan benralitsumabin vaikutuksia arvioidaan ensimmäisen kerran noin neljän kuukauden kuluessa hoidon aloittamisesta. Tässä yhteydessä voidaan tehdä myös suunnitelma systeemisen kortikosteroidiannoksen vähentämisestä. Hoidon vakiinnuttua lääkkeen vaikutuksia arvioidaan vuoden välein.

Mallinnuksessa oletettiin, että vuosittain hoito keskeytyy 10,85 %:lla hoidettavista potilaista. Fimean aiemmassa mepolitsumabia käsittelevässä arvioinnissa keskeyttäneiden osuudeksi oletettiin 16 %. Suurempi keskeyttäneiden osuus johtaa pienempään määrään hoidossa olevia potilaita ja siten pienempiin kustannuksiin. Jos keskeyttävien osuudeksi oletetaan 16 %, benralitsumabin käytöstä aiheutuva kustannusten lisäys vuosina 1–5 olisi 0,6–2,9 miljoonaa euroa, kun se perusanalyysissä oli 0,6–3,4 miljoonaa euroa.

Pitkällä aikavälillä lisäkustannukset ovat suorassa suhteessa hoidon keston. Benralitsumabi-hoidon lopettamisen kriteereillä voi tästä johtuen olla merkittävä vaikutus hoidon aiheuttamiin lisäkustannuksiin.

4.4 Pohdinta

Benralitsumabi-hoidossa ensimmäisen vuoden potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 22 000 euroa, ja seuraavina vuosina 18 000 euroa. Annostelussa ei synny lääkähavikkia. Hoidolla saavutetut säästöt sairaalapäivissä sekä sairauspoissaoloissa ovat keskimäärin noin 650 euroa potilasvuotta kohti verrattuna tilanteeseen, jossa benralitsumabia ei käytetä.

Potilasmäärän arvioinnissa on oletettu, että vaikeaa eosinofiilista astmaa sairastavat potilaat jakautuvat reslitsumabin, mepolitsumabin ja benralitsumabin käyttäjiin ja niihin, jotka eivät tarvitse IL-5(R)-vasta-ainehoitoa. Tukumyynnitietojen (IQVIA 2018) perusteella arvioituna mepolitsumabilla ja reslitsumabilla oli yhteensä noin 110 käyttäjää vuoden 2017 lopulla. Tämä tukumyynnin kehitys vastaa perusanalyysin tilannetta, jossa hoitoa saa 5 % niistä potilaista, joilla on vaikea eosinofiilinen astma. Mallinnuksen perusteella voidaan olettaa, että biologisten lisälääkkeiden yhteenlaskettu käyttäjämäärä kasvaa viiden vuoden kuluessa nii-

den käytön aloituksesta noin 200 potilaaseen. Mallissa potilasmäärä vakiintuu myöhemmin noin 300–400 potilaaseen, riippuen hoidon kestosta.

Budjettivaikutuslaskelmassa on verrattu benralitsumabi-hoitoa tilanteeseen, jossa benralitsumabia tai muita IL-5(R)-vasta-aineita ei käytetä. Benralitsumabi-hoidon budjettivaikutus on kuitenkin merkittävästi pienempi, mikäli kustannuksia verrataan reslitsumabiin tai mepolitsumabiin, koska näiden lääkkeiden kustannukset ovat melko lähellä toisiaan. Benralitsumabi tulee ensimmäisenä hoitovuotena jonkin verran kalliimmaksi kuin mepolitsumabi, johtuen tiheämmästä annostelusta hoidon alussa. Seuraavien hoitovuosien hinta on kuitenkin matalampi kuin mepolitsumabilla, joten kokonaiskustannukset ovat mepolitsumabia matalammat viidennen hoitovuoden jälkeen. Reslitsumabin annostelu perustuu potilaan painoon, joten suhteelliset kustannukset benralitsumabiin verrattuna vaihtelevat potilaskohtaisesti.

Tutkimustietoa IL-5(R)-vasta-aineiden hoitovaikutusten keskinäisistä eroista ei ole saatavilla, joten arvioita terveydenhuollon säästöjen eroista näillä lääkkeillä ei ollut mahdollista tehdä. Pahenemisvaiheiden välttämällä saavutettavat kustannussäästöt ovat kuitenkin melko pieniä lääke- ja annostelukustannuksiin verrattuna.

Systeemisten kortikosteroidien käytöstä aiheutuvien haittojen hoito aiheuttaa kustannuksia, ja näitä kustannuksia voidaan välttää vähentämällä kortikosteroidien käyttöä. Yhdysvaltalaisen aineistoon perusteella arvioituna benralitsumabilla saavutettu kortikosteroidien käytön vähenemisestä johtuva säästö voisi olla noin 3 000 euroa niillä potilailla, joiden päivittäinen kortikosteroidiannos on yli 10 mg. Suomalaiseen hintatasoon perustuvaa tietoa kortikosteroidihaittojen hoidon kustannuksista ei ole saatavilla.

[Redacted]



[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

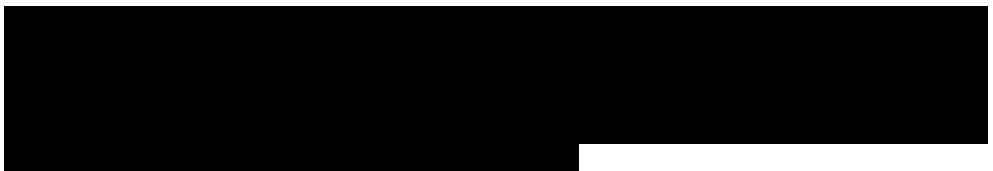
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Kuvio 5.



[Redacted]

[Redacted]

Kuvio 6.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Taulukko 17.

[Redacted text block]

	+	-	+	-	+
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

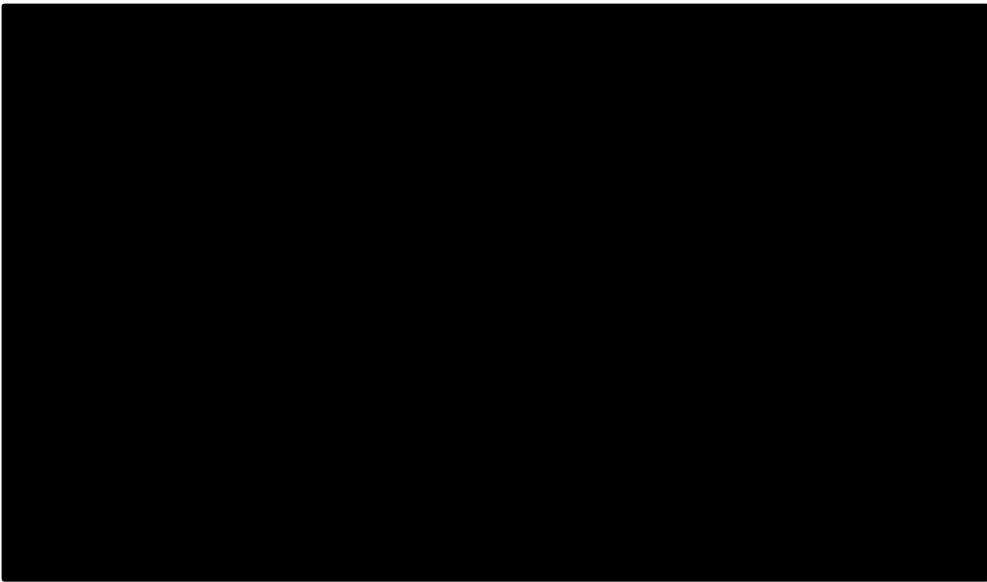
[REDACTED]

[REDACTED]

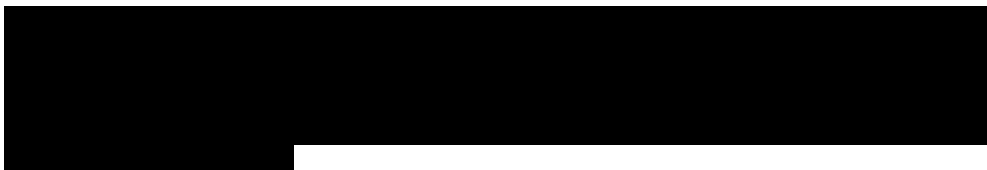
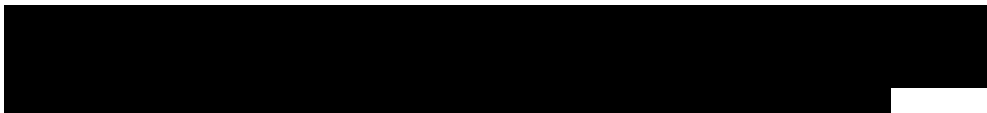
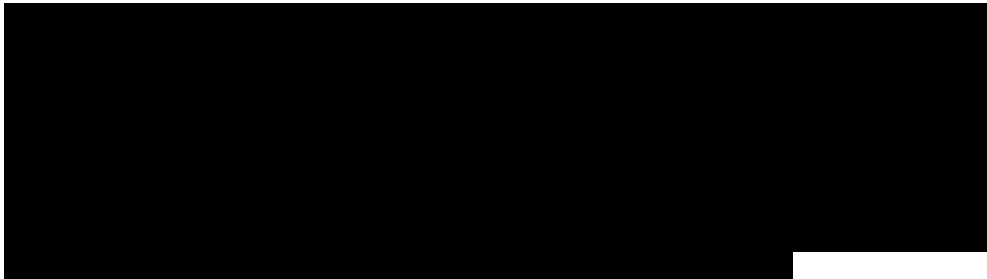
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]

[REDACTED]



Kuvio 7.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]		

[REDACTED]



Kuvio 8.



6 JOHTOPÄÄTÖKSET

- Benralitsumabi-hoidolla ei voi oleellisesti vaikuttaa astman pahenemisvaiheiden ilmaantumiseen. Hoito ei myöskään paranna elämänlaatua.
- Haittavaikutusten ja vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ei ole merkittäviä eroja benralitsumabi- ja lumeryhmien välillä.
- Benralitsumabi-hoidolla voidaan vaikuttaa systeemisen kortikosteroidiannoksen pienentämiseen. Tämä edellyttää aktiivista systeemisen kortikosteroidiannoksen vähentämistä benralitsumabi-hoidon yhteydessä.
- Käytettävissä olevan tiedon perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä hoidollisista vaikutuksista benralitsumabin, mepolitsumabin ja reslitsumabin välillä.
- Kansainvälisen suosituksen (GINA 2018) mukaan benralitsumabia, mepolitsumabia tai reslitsumabia tulisi käyttää lisälääkkeenä vain erittäin vaikean, GINA 5 -tasoisin, eosinofiilisen astman hoidossa. Suurimmalla osalla benralitsumabi-tutkimuksissa mukana olleista potilaista astma oli kuitenkin lievempi. Näin ollen jää epäselväksi, missä määrin tutkimustuloksia voidaan soveltaa käytäntöön, mikäli hoidon kohdentamisen kriteerinä on erittäin vaikea astma tai systeemiseen kortikosteroidihoitoon liittyvät haitat.
- Benralitsumabi-hoidossa yhden potilaan vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 20 000 euroa. Mepolitsumabi- ja reslitsumabi-hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa. Hoidolla saavutetut säästöt yhteiskunnan muissa kustannuksissa ovat korkeintaan muutamia tuhansia euroja.
- Fimean arvion mukaan hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde jatkuvasti systeemistä kortikosteroidia käyttävillä potilailla on lääkkeen listahinnalla hyvin korkea. Hoitoa ei todennäköisesti voida pitää kustannusvaikuttavana ilman huomattavaa lääkkeen hinnan alennusta tai muuta hallitun käyttöönotton sopimukseen liittyvää menettelyä.

LÄHTEET

Barry LE, Sweeney J, O'Neill C, ym. The cost of systemic corticosteroid-induced morbidity in severe asthma: a health economic analysis. *Respiratory Research* 2017;18(1):129.

Benralitsumabi (Fasenra®) -valmisteyhteenveto. Euroopan lääkevirasto 2018 [julkaistu 8.3.2018]. www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf

Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, ym. SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388(10056):2115–127.

Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L, ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus. Osa 2: Tutkimuksen taulukko-liite. Raportti 22/2013. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2013 [siteerattu 15.2.2017]. www.julkari.fi/handle/10024/114942

Castro M, Wenzel SE, Bleecker ER, ym. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor α monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* 2014;2(11):879–90.

Dalal AA, Duh MS, Gozalo L, ym. Dose-Response Relationship Between Long-Term Systemic Corticosteroid Use and Related Complications in Patients with Severe Asthma. *J Manag Care Spec Pharm* 2016;22(7):833–47.

Dickinson JW, Whyte GP, McConnell AK, ym. Mid-expiratory flow versus FEV1 measurements in the diagnosis of exercise induced asthma in elite athletes. *Thorax* 2006;61(2):111–14.

Enright PL, Beck KC, Sherrill DL. Repeatability of spirometry in 18,000 adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(2):235–38.

European Medicines Agency (EMA/EPAR). Assessment report. Fasenra. International non-proprietary name: benralizumab. EMA/EPAR 2018 [siteerattu 9.3.2018]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004433/WC500245333.pdf

Farne HA, Wilson A, Powell C, ym. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD010834. DOI: 10.1002/14651858.CD010834.pub3.

Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, ym. BISE Study Investigators. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(7):568–76.

FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, ym. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6(1):51–64.

FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, ym. CALIMA study investigators. 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;388(10056):2128–141.

Gibeon DS, Campbell DA, Menzies-Gow AN. The Systematic Assessment of Difficult-to-Treat Asthma Why Do It? *Clinical Pulmonary Medicine* 2010;17(6):255–59.

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [siteerattu 15.3.2018]. <http://ginasthma.org/>

Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, ym. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33(9):1605–613.

HUSLAB. Tutkimusohjekirja. Peruservenkuva, leukosyytien erittelylaskenta, koneellinen, verestä [siteerattu 11.1.2018]. <https://huslab.fi/ohjekirja/2475.html>

Härkönen U, Kiviniemi V, Multanen S, ym. Reslitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2016. Kuopio: Fimea 2016. www.fimea.fi/documents/160140/1454401/2016_14_Reslitsumabi+vaikean+eosinofiilisen+astman+hoidossa.pdf/13722b81-b522-4c76-bf0b-8d3a9f8035da

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, ym. Mepolitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2017. Kuopio: Fimea 2017. www.fimea.fi/documents/160140/1188389/Fimea+KAI+2+2017+Mepolitsumabi+vaikean+eosinofiilisen+astman+hoidossa.pdf/e044fff5-9ee2-cafc-a397-2ad61f4502d9

Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, ym. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14(4):902–07.

Juniper EF, Svensson K, Mork AC, ym. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respir Med* 2005a;99(5):553–58.

Juniper EF, Svensson K, Mörk AC, ym. Modification of the Asthma Quality of Life Questionnaire (standardised) in patients 12 years and older. *Health and Quality of Life Outcomes*. *Health and Quality of Life Outcomes* 2005b;3:58.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2014 [siteerattu 11.1.2017]. www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1

Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, ym. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(6):1488–495.

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

Mepolitsumabi (Nucala®) -valmisteyhteenveto. Euroopan lääkevirasto 2015 [päivitetty 12.5.2017]. www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf

Nair P, Wenzel S, Rabe KF, ym. ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376(25):2448–458.

Nowak RM, Parker JM, Silverman RA, ym. A randomized trial of benralizumab, an antiinterleukin 5 receptor α monoclonal antibody, after acute asthma. *Am J Emerg Med* 2015;33(1):14–20.

O'Toole J, Mikulic L, Kaminsky DA. Epidemiology and Pulmonary Physiology of Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016;(36):425–38.

Omalitsumabi (Xolair®) -valmisteyhteenveto. Euroopan lääkevirasto 2009 [päivitetty 10.10.2016]. www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000606/WC500057298.pdf

Park HS, Kim MK, Imai N, ym. Asian Benralizumab Study Group. A Phase 2a Study of Benralizumab for Patients with Eosinophilic Asthma in South Korea and Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;169(3):135–45.

Pham TH, Damera G, Newbold P, ym. Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016;111:21–9.

Santanello NC, Zhang J, Seidenberg B, ym. What are minimal important changes for asthma measures in a clinical trial? *Eur Respir J* 1999;14:23–7.

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)48:4515–517.

Reslitsumabi (Cinqaero®) -valmisteyhteenveto. Euroopan lääkevirasto 2016 [päivitetty 22.5.2017]. www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf

Tilastokeskus. Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannat 2016 [siteerattu 19.1.2018]. www.stat.fi/til/index.html

LIITTEET

LIITE 1. Kirjallisuushaun kuvaus

Kirjallisuushaun tavoitteena oli tunnistaa faasin II ja III satunnaistetut tutkimukset, jotka käsittelevät benralitsumabi-hoitoa vaikean hoitoresistentin eosinofiilisen astman hoidossa aikuispotilailla. Lisäksi hakukriteerinä oli, että tutkimuksissa benralitsumabia annostellaan sen käyttöaiheen mukaisesti.

Kirjallisuushaku tehtiin PubMed-tietokantaan 17.11.2017 ja 12.12.2017. Hakulauseke oli: benralizumab[Title/Abstract] AND asthma"[Title/Abstract].

PubMed-haussa tunnistettiin 67 hakutulosta. Viitteistä karsiutui 40 otsikon ja abstraktin perusteella. Jäljelle jäi 27 artikkelia, joista sisällön perusteella valittiin kymmenen artikkelia lähempään tarkasteluun. SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimukset olivat faasin III alkupe-
räistutkimuksia. Näitä tutkimuksia kuvataan tarkemmin alaluvuissa 3.1.1 ja 3.1.2. Lisäksi esiin tuli kaksi viitettä SICORRO- ja CALIMA-tutkimusten yhdistetyistä alaryhmäanalyyseistä (FitzGerald ym. 2017; Goldman ym. 2017), sekä yksi faasin II tutkimus (Castro ym. 2014). Tämä faasin II tutkimus jätettiin arvioinnin ulkopuolelle, koska siinä käytetyt benralitsumabi-annokset (2 mg, 20 mg, 100 mg) eivät vastanneet valmisteyhteenvedon mukaista annostelua (30 mg).

Esiin nousi myös faasin III BISE-tutkimus (Ferguson ym. 2017), mutta sitä ei otettu arviointiin mukaan, koska siinä tutkittiin benralitsumabia lievä- ja keskivaikeaoireisen astman hoidossa. Lisäksi esiin nousi 3 faasin II tutkimusta: Park ym. 2016 tutki pelkästään aasialaista populaatiota ja Nowak ym. 2015 tutki kerta-annoksena annosteltua benralitsumabia akuutin astman pahenemisvaiheen yhteydessä. Pham ym. 2016 oli faasin I/IIa biomarkeritutkimus, joka koostui kahdesta pienestä aineistosta (n = 14 ja n = 24).

Myös Scopus-tietokantaan tehtiin täydentävä kirjallisuushaku 7.12.2017. Hakulausekkeena oli: (TITLE-ABS-KEY (benralizumab) AND TITLE-ABS-KEY (asthma) AND DOCTYPE (ar)). Tässä haussa ei tunnistettu PubMed-haun lisäksi muita hakukriteerit täyttäviä faasin II ja III tutkimuksia.

LIITE 2.
Potilaiden ominaisuudet SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimusten ITT-populaatioissa.

	SIROCCO		CALIMA		ZONDA	
	Lume (n = 407)	Benralitsumabi 30mg s.c. 8 viikon välein (n = 398)	Lume (n = 440)	Benralitsumabi 30mg s.c. 8 viikon välein (n = 441)	Lume (n = 75)	Benralitsumabi 30mg s.c. 8 viikon välein (n = 73)
Ikä, keskiarvo (SD)	48,7 (14,9)	47,6 (14,5)	48,8 (15,1)	49,0 (14,3)	49,9 (11,7)	52,9 (10,1)
Ikäryhmä alle 18 vuotta, n (%)	23 (6)	19 (5)	23 (5)	21 (5)	*	*
Naisia, n (%)	269 (66)	257 (63)	264 (60)	273 (62)	48 (64)	47 (64)
Vaaleaihoisia, n (%)	302 (74)	287 (72)	372 (85)	369 (84)	70 (93)	66 (90)
BMI (kg/m ²), keskiarvo (SD)	28,9 (7,1)	28,2 (6,2)	28,9 (6,5)	28,8 (6,5)	28,7 (5,2)	30,2 (6,5)
Veren eosinofiilipitoisuus, solua/µl, mediaani (vaihteluväli)	370 (0–2690)	360 (0–3100)	370 (0–4150)	350 (0–2260)	535 (160–4550)	437 (154–2140)
Uloshengityksen sekuntika- pasiteetti pre-BD (FEV ₁), litraa, keskiarvo (SD)	1,66 (0,58)	1,68 (0,58)	1,77 (0,65)	1,76 (0,64)	1,93 (0,66)	1,75 (0,64)
FEV ₁ % viitearvosta (predi cted normal), keskiarvo (SD)	56,6 (15,0)	56,1 (14,6)	58,0 (14,9)	57,9 (14,9)	62,0 (16,5)	59,0 (17,9)
FEV ₁ /FVC, keskiarvo % (SD)	61 (13)	61 (13)	61 (13)	60 (13)	62 (13)	59 (12)
FEV ₁ -palautuvuus (reversibility) %	██████	██████	██████	██████	██████	██████
ACQ-6 pisteet, keskiarvo (SD)	2,87 (0,94)	2,80 (0,88)	2,69 (0,92)	2,75 (0,93)	2,68 (0,95)	2,42 (1,21)
AQLQ(S)+12 pisteet, kes- kiarvo (SD)	3,90 (1,02)	3,94 (1,00)	3,96 (1,03)	3,85 (1,02)	4,11 (1,07)	4,44 (1,25)
Aika astmadiagnoosista, vuosia, mediaani (vaihtelu- väli)	14,2 (1,1–72,4)	14,4 (1,1–66,9)	16,2 (1,2–69,9)	16,8 (1,1–64,6)	10,5 (1,1–54,5)	16,3 (1,3–53,0)
Pahenemisvaiheet / potilas, keskiarvo edeltävän 12 kk:n ajalta (SD)	3,0 (1,8)	2,8 (1,5)	2,7 (1,6)	2,7 (1,4)	2,5 (1,8)	3,1 (2,8)
Astman kokonaisoireet, keskiarvo (SD)	2,68 (1,07)	2,70 (1,11)	2,71 (1,04)	2,79 (1,06)	2,43 (0,99)	2,34 (1,09)
Tupakointi historia (aski- vuodet), mediaani (vaihteluväli)	5,0 (0–9)	5,0 (0–9)	5,0 (0–9)	5,0 (0–45)	6,0 (1–9)	5,0 (1–8)

BMI: painoindeksi; **SD:** keskihajonta; **pre-BD:** keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä edeltävä; **FEV₁:** uloshengityksen sekuntikapasiteetti; **FVC:** nopea vitaalikapasiteetti; **ACQ-6:** Astman hallinnan mittari, kuuden kysymyksen versio; **AQLQ(S)+12:** astmaspesifinen elämänlaatumittari 12 ikävuodesta ylöspäin; *tutkimuksen sisäänottokriteerinä oli 18 vuoden ikä.

LIITE 3.

Potilaiden ominaisuudet keskeisissä benralitsumabi-, reslitsumabi- ja mepolitsumabi-tutkimuksissa.

	SIROCCO eos. \geq 300 solua/ μ l (n=809)		CALIMA eos. \geq 300 solua/ μ l (n=728)		Tutkimus 1 (n=489)		Tutkimus 2 (n=464)		MENSA (n=576)	
	Lume (n=267)	Benralit- sumabi 30 mg ¹⁰ s.c. (n=267)	Lume (n=248)	Benralit- sumabi 30 mg ¹⁰ s.c. (n=239)	Lume (n=244)	Reslitsu- mabi 3 mg/kg i.v. (n=245)	Lume (n=232)	Reslitsu- mabi 3 mg/kg i.v. (n=232)	Lume (n=191)	Mepolitsu- mabi 100 mg s.c. (n=194)
Ikä, keskiarvo	48,6	47,6	48,5	49,6	46,7	46,6	47,5	46,4	49	51
Naisia (%)	67	65	58	58	66	58	65	62	56	60
Vaaleaihoisia (%)	72	72	86	85	75	71	73	72	78	
BMI (kg/m ²), keskiarvo	28,7	27,7	29,0	28,6	28,0	27,7	27,0	27,0	28,0	27,6
Veren eosinofiilipitoisuus (solua/ μ l), mediaani	500	500	510	500	624 ¹	696 ¹	688 ¹	610 ¹	320 ²	290 ²
Uloshengityksen sekuntikapasiteetti (FEV ₁) pre-BD (litraa), keskiarvo	1,65	1,66	1,82	1,76	1,93	1,89	2,00	2,13	1,86	1,73
FEV % viitearvosta (predicted normal), keskiarvo	56,4	55,5	58,2	57,0	65,0	63,6	68,0	70,4	62,4	59,3
FEV ₁ /FVC-suhde (%), keskiarvo	61	60	60	60	-	-	-	-	64	63
Palautuvuus (reversibility) (%)	■	■	■	■	26,3 ¹	26,1 ¹	28,7 ¹	28,1 ¹	27,4	27,9
ACQ-pisteet, keskiarvo	2,90 ³	2,81 ³	2,75 ³	2,80 ³	2,76 ⁴	2,66 ⁴	2,61 ⁴	2,57 ⁴	2,28 ⁵	2,26 ⁵
AQLQ- tai SGRQ-pisteet, keskiarvo	3,87 ⁶	3,93 ⁶	3,93 ⁶	3,87 ⁶	4,16 ⁷	4,30 ⁷	4,22 ⁷	4,35 ⁷	46,9 ⁸	47,9 ⁸
Aika astman diagnoosista, (vuosia), mediaani	13,4	14,6	17,0	16,1	-	-	-	-	19,5	20,5
Pahenemisvaiheet / potilas edeltävän 12 kk:n ajalta, keskiarvo	3,1	2,8	2,8	2,7	2,1	1,9	2,0	1,9	3,6 ⁹	3,8 ⁹
Tupakointihistoria (askivuodet), mediaani	5	5	4	4,5	-	-	-	-	-	-
OCS-ylläpitohoito (%)	14	19	11	10	19	19	12	12	23	27
LABA:n käyttäjiä (%)	100	100	86	89	85	87	83	82	-	-

eos.: veren eosinofiilipitoisuus; BMI: painoindeksi; SD: keskihajonta; pre-BD: keuhkoputkia laajentavaa lääkitystä edeltävä; FEV₁: uloshengityksen sekuntikapasiteetti, FVC: nopea vitaalikapasiteetti; ACQ: Astman hallinnan mittari; AQLQ(S)+12: astmaspesifinen elämänlaatumittari 12 ikävuodesta ylöspäin (Asthma Quality of Life Questionnaire); SGRQ: hengitystiesairauksiin keskittyvä, elämänlaatumittari (St. George's Respiratory Questionnaire); OCS: systeeminen (suun kautta annosteltava kortikosteroidi); LABA: pitkävaikutteinen beeta-2-agonisti; -: tieto ei käytettävissä.

¹keskiarvo; ²geometrinen keskiarvo; ³ACQ-6-mittari; ⁴ACQ-7-mittari; ⁵ACQ-5-mittari; ⁶AQLQ(S)+12-mittari; ⁷AQLQ-mittari; ⁸SGRQ-mittari; ⁹vakavat pahenemisvaiheet (severe episodes); ¹⁰Annostelu 8 viikon välein (ensimmäiset kolme annosta 4 viikon välein)



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