

Ekulitsumabi

Arviointikooste (julkaistu 1/2021)

Arvioitu käyttöaihe: Ekulitsumabi on tarkoitettu sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) ja joilla on todettu akvaporini 4:n (AQP4) vasta-aineita ja joiden taudinkulku on relapsoiva

Arviointiryhmä

Ulla Härkönen

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

Vesa Kiviniemi

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

Sisällysluettelo

1. Arvioinnin tavoite	4
2. Terveysongelma ja arvioitava lääkehoito	5
2.1. NMOSD	5
2.2. NMOSD:n hoitovaihtoehdot.....	5
2.3. Ekulitsumabi	6
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	8
3.1. PREVENT-tutkimuksen kuvaus.....	8
3.2. Ekulitsumabi-hoidon vaikutus lopputuloksiin	10
3.2.1. Niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni vähintään yksi relapsi	10
3.2.2. Vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys (ARR)	11
3.2.3. Relapsien vaikeusaste ja sairaalahoidon tarve.....	12
3.2.4. Potilaan toimintakyky (EDSS, HAI, mRS).....	13
3.2.5. Elämänlaatu.....	13
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	14
3.4. PREVENT-tutkimuksen jatkotutkimus (ECU-NMO-302 / NCT02003144)	14
3.5. Epäsuora vertailu	15
3.6. Turvallisuus.....	16
3.7. Meneillään olevat tutkimukset	18
3.8. Pohdinta.....	19
4. Kustannukset	21
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset	21
4.2. Hinnoittelumalli.....	21
5. Johtopäätökset	23
Lähteet	24
Liitteet	26

1. Arvioinnin tavoite

Tämä arviointikooste on laadittu vastauksena Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoimaneuvostolta (Palkolta) tulleeseen tietopyyntöön, ekulitsumabia koskevan suosituksen laadintaa varten. Koosteen tavoitteena on selvittää ekulitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia neuromyelitis optica -kirjon häiriön (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitelty tarkemmin **taulukossa 1**.

Kooste on laadittu pääasiassa siten, että se perustuu julkisesti saatavilla olevaan materiaaliin. Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti arviointia varten Fimean käyttöön luottamuksellisesti ekulitsumabin hinnoittelumallin, jota käsitellään **alaluvussa 4.2**. Liikesalaisuudeksi luokiteltavat tiedot on hinnoittelumallin osalta peitetty.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Potilasryhmä	Aikuiset potilaat, joilla on neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) ja joilla on todettu akvaporini 4:n (AQP4) vasta-aineita ja joiden taudinkulku on relapsoiva
Arvioitava lääkehoito	- Ekulitsumabi
Vertailuhoidot	- Rituksimabi
Lopputulokset	- Niiden potilaiden osuus, joilla vähintään yksi relapsi - Vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste (ARR) - Relapsien vaikeusaste ja sairaalahoidon tarve - Potilaan toimintakyky (EDSS, mRS, HAI) - Elämänlaatu - Haittavaikutukset - Kustannukset

ARR: annualized relapse rate; **EDSS:** Expanded Disability Status Scale; **HAI:** Hauser Ambulation Index; **mRS:** Modified Rankin Scale; **NMOSD:** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.

2. Terveysongelma ja arvioitava lääkehoito

2.1. NMOSD

Neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) tunnetaan myös nimellä Devicin tauti. Se on keskushermoston tulehduksellinen demyelinoiva sairaus, joka ilmenee esimerkiksi näköhermon tulehduksena ja selkäytimen tulehduksena eli myeliittinä. Tulehdusjaksot ovat toistuvia, ja niiden aikaväli voi olla viikkoja, kuukausia tai vuosia. (NORD 2020, Orphanet 2019)

Näköhermon tulehdus voi olla unilateraalinen tai bilateraalinen, ja se aiheuttaa silmänsisäistä kipua sekä näön hämärtymistä. Selkäytimen tulehdus ilmenee esimerkiksi selkärangan ja raajojen kipuna. Lisäksi alaraajoissa voi esiintyä halvausoireita tai potilas voi menettää kyvyn hallita suolen ja virtsarakon toimintaa. (NORD 2020)

Taudin alkuvaiheessa oireet yleensä korjaantuvat kortikosteroidihoidolla. Tulehduksen uusiutuessa pysyvien vaurioiden riski kuitenkin kasvaa. Pysyviä rajoitteita voivat olla esimerkiksi näön ja liikuntakyvyn heikkeneminen. On arvioitu, että hoitamattomana jopa 30 % potilaista kuolee tautiin viiden vuoden kuluessa. Lisäksi on arvioitu, että ilman relapseja ehkäisevää (immunosuppressiivista) hoitoa yli puolet potilaista joutuu käyttämään pyörätuolia tai sokeutuu toiminnallisesti (functionally blind). Siksi relapsien ennaltaehkäisy on hoidon tärkein tavoite. (Gao ym. 2019, NORD 2020, Orphanet 2019, Xue ym. 2020)

NMOSD:n etiologiaa ei täysin tunneta, mutta sitä pidetään autoimmuunitautina. Se voi ilmetä missä iässä tahansa, mutta tyypillisesti potilaat ovat myöhäiskeski-ikäisiä naisia. Suurimmalla osalla potilaista (65–88 %) kehittyä vasta-aineita akvaporini 4 -antigeenia vastaan. (NORD 2020, Pittock ym. 2019)

NMOSD:n esiintyvyydeksi on arvioitu 0,5–10/100 000 (Pittock ym. 2019). Tuoreen julkaisun (Papp ym. 2020) mukaan esiintyvyys ja ilmaantuvuus on suurinta Afrikan etnisellä väestöllä ja vähäisintä kaukaasialaisen taustan omaavilla henkilöillä. Esimerkiksi Ruotsissa neuromyelitis optican tai NMOSD:n ilmaantuvuus on 0,08/100 000 ja esiintyvyys 1,04/100 000 (tiedot vuosilta 2007–2013). Tanskassa ilmaantuvuus on 0,07/100 000 ja esiintyvyys 1,09/100 000 (tiedot vuodelta 2014). (Papp ym. 2020)

Ruotsin ja Tanskan esiintyvyyden perusteella, Suomessa voisi olla noin 60 potilasta (Tilastokeskus 2020a). Arviolta vain pienellä osalla potilaista taudinkuva on niin hankala, että ekulitsumabi-hoidon tarve tulee harkittavaksi.

2.2. NMOSD:n hoitovaihtoehdot

Suomalaista NMOSD:n hoitosuositusta ei tiettävästi ole. Eurooppalaisten neurologijärjestöjen (European Federation of Neurological Societies, EFNS) suositus on kymmenen vuotta vanha (Sellner ym. 2010). Tässä yhteydessä referoidaan lyhyesti muista tuoreista lähteistä löytyviä kansainvälisiä hoitolinjauksia.

Akuuttien oireiden hoitoon käytetään laskimoon annosteltavia kortikosteroideja. Mikäli potilas ei saa vastetta tällaiselle steroidihoidolle, vaihtoehtona on plasmafereesi. (NORD 2020, Orphanet 2019)

NMOSD:n pitkäaikaishoidossa käytetään immunosuppressiivisia lääkkeitä kuten kortikosteroideja, atsatiopriinia, mykofenolaattimofetiilia tai rituksimabia. Useimmiten atsatiopriinia tai mykofenolaattimofetiilia käytetään yhdessä matala-annoksisen kortikosteroidin kanssa. Retrospektiivisissä tutkimuksissa rituksimabilla on osoitettu olevan hyötyä sellaisten potilaiden hoidossa, joilla ensilinjan immunosuppressiivinen hoito ei tuottanut toivottua tulosta. (NORD 2020, Orphanet 2019)

Ekulitsumabi on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen lääkevalmiste NMOSD:n hoitoon Euroopassa. Se on saanut myyntiluvan tähän käyttöaiheeseen vuonna 2019. Yhdysvalloissa on myönnetty vuonna 2020 myyntiluvat AQP4-positiivisen NMOSD:n hoitoon myös kahdelle muulle lääkeaineelle, inebilitsumabille ja satralitsumabille. (NORD 2020)

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt inebilitsumabille harvinaislääkestatuksen vuonna 2017 (EMA 2017), mutta joulukuuhun 2020 mennessä myyntilupahakemus ei vielä ollut EMA:n käsittelyssä (EMA 2020). Satralitsumabin myyntilupahakemus on otettu EMA:n nopeutettuun käsittelyyn (accelerated assessment program) lokakuussa 2019 (EMA 2019a), mutta joulukuuhun 2020 mennessä EMA:n ihmislääkekomitea CHMP ei ole antanut puoltavaa eikä kieltävää kannanottoa. Myös satralitsumabi on määritelty harvinaislääkkeeksi (EMA 2016).

2.3. Ekulitsumabi

Ekulitsumabi on monoklonaalinen IgG2/4k-yhdistelmä vasta-aine. Se kiinnittyy ihmisen C5-komplementtiproteiiniin, joka on kehon komplementtijärjestelmäksi kutsutun puolustusjärjestelmän osa. NMOSD-potilailla AQP4-autovasta-aineiden aiheuttama terminaalisen komplementin hallitsematon aktivaatio aiheuttaa solukalvoa tuhoavasta kompleksista (MAC) ja C5a:sta riippuvaista tulehdusta. Tämä johtaa astrosyyttien nekroosiin ja veri-aivoesteen läpäisevyyden lisääntymiseen sekä ympäröivien oligodendrosyyttien ja neuronien tuhoutumiseen. Ekulitsumabi salpaa komplementtiproteiini C5:n toiminnan, mikä estää komplementtiproteiineja vahingoittamasta soluja ja siten auttaa lievittämään sairauden oireita. (ekulitsumabi-valmisteyhteenveto, ekulitsumabi-medicine overview)

Ekulitsumabilla on NMOSD:n lisäksi myös muita käyttöaiheita kuten kohtauksittainen yöllinen hemoglobiuria (PNH), atyyppinen hemolyttis-ureeminen oireyhtymä (aHUS) ja refraktorinen yleistynyt myasthenia gravis (gMG). Tässä arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan ekulitsumabin hoidollisia vaikutuksia ja kustannuksia aikuispotilailla, joilla on neuromyelitis optica -kirjon häiriö (NMOSD) ja joilla on todettu akvaporini 4:n (AQP4) vasta-aineita ja joiden taudinkulku on relapsoiva. Ekulitsumabi on määritelty harvinaislääkkeeksi tässä käyttöaiheessa (EMA 2019b).

Ekulitsumabi annostellaan 25–45 minuuttia kestäväenä laskimonsisäisenä infuusiona. Potilaita tulee seurata yhden tunnin ajan infuusion jälkeen. Tässä käyttöaiheessa hoito jakautuu alkuvaiheeseen ja ylläpitovaiheeseen seuraavasti:

- Alkuvaiheessa ekulitsumabia annostellaan 900 mg kerran viikossa neljän viikon ajan.
- Ylläpitovaiheessa ekulitsumabin suositeltu annos on 1 200 mg. Viikolla viisi annetaan yksi infuusio, ja sen jälkeen annosteluväli on 14 ± 2 päivää.

Potilaille suositellaan meningokokkrokotetta vähintään 2 viikkoa ennen hoidon aloitusta, koska vaikutusmekanisminsa vuoksi ekulitsumabi lisää potilaan alttiutta saada meningokokki-infektio. Mikäli ekulitsumabi-hoitoa aloitettaessa rokottamisesta on kulunut alle kaksi viikkoa, on annettava estohoitoa sopivilla antibiooteilla. (ekulitsumabi-valmisteyhteenveto)

Hoitoa suositellaan jatkamaan potilaan koko eliniän, ellei lopettaminen ole kliinisesti aiheellista. Eculitsumabin käyttöä NMOSD:n hoitoon on tutkittu vain asetelmassa, jossa lääkkeen anto on ollut jatkuvaa, eikä hoidon lopettamisen vaikutuksia ole selvitetty. (ekulitsumabi-valmisteyhteenveto)

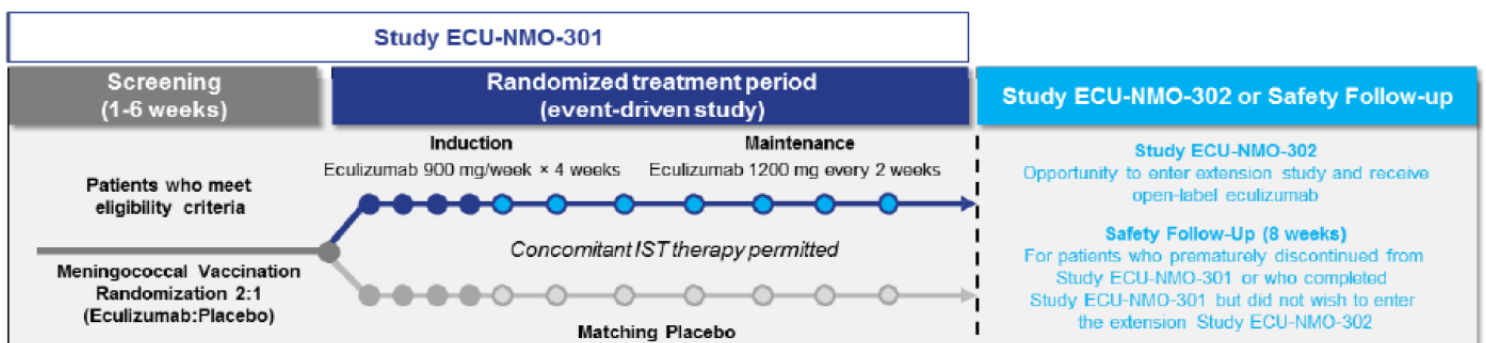
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Ekulitsumabin myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu pääasiassa faasin III PREVENT-tutkimukseen¹ (ECU-NMO-301; NCT01892345; EudraCT number 2013-001150-10; Pittock ym. 2019). Tässä kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa ekulitsumabin vaikutuksia verrattiin lumeeseen. Lisäksi meneillään on PREVENT-tutkimuksen yksihaarainen jatkotutkimus (ECU-NMO-302, NCT02003144, EudraCT number 2013-001151-12), jonka alustavia tuloksia on hyödynnetty supportiivisena näyttönä EMA:n arviointirportissa (EPAR).

Kirjallisuushaussa² tunnistettiin kaksi PREVENT-tutkimukseen liittyvää julkaisua (Pittock ym. 2019, Schwartz ym. 2020) sekä faasin I/II pilottitutkimus (NCT00904826, Pittock ym. 2013). Faasin I/II pilottitutkimuksessa ekulitsumabin annostelu ei vastaa virallista käyttöaihetta, ja myös potilaiden (n = 14) sisäänottokriteerit olivat erilaiset kuin PREVENT-tutkimuksessa. Siksi tässä arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan faasin III PREVENT-tutkimuksen tuloksia, ja lyhyesti raportoidaan myös sen jatkotutkimuksen (ECU-NMO-302) tuloksia.

3.1. PREVENT-tutkimuksen kuvaus

Kuvio 1 havainnollistaa PREVENT-tutkimuksen kulkua.



Kuvio 1. Kaaviokuva PREVENT-tutkimuksesta (ECU-NMO-301-tutkimus) ja sen jatkotutkimuksesta (ECU-NMO-302-tutkimus). IST: immunosuppressive therapy. (Lähde: EPAR, fig. 15)

Potilaat

Sisäänottokriteerit: Tutkimukseen hyväksyttiin mukaan aikuisia, joilla oli diagnosoitu AQP4-IgG-seropositiivinen neuromyelitis optica tai NMOSD. Heillä oli ollut vähintään kaksi relapsia edeltävän 12 kuukauden aikana tai vähintään kolme relapsia edeltävän 24 kuukauden aikana (joista vähintään yksi edeltävän 12 kuukauden aikana). Lisäksi EDSS-pisteitä sai olla enintään 7. EDSS (Expanded Disability Status Scale) on laajennettu toimintakyvyn

¹ PREVENT tulee sanoista "Prevention of Relapses in Neuromyelitis Optica"

² Pubmed-haku 8.12.2020: ["ecuzumab" AND ("neuromyelitis optica" OR "NMOSD")]. 49 hakutulosta, joista 46 karsittiin otsikon tai abstraktin perusteella. Jäljelle jäi kaksi PREVENT-tutkimukseen liittyvää julkaisua (Pittock ym. 2019, Schwartz ym. 2020) sekä yksi 14 potilaan pilottitutkimus (Pittock ym. 2013)

rajoittuneisuusasteikko, jossa on 11 porrasta: nolla pistettä tarkoittaa, että rajoitteita ei ole ja 10 pistettä tarkoittaa kuolemaa.

Keskeiset poissulkukriteerit: Potilailla oli mahdollisuus käyttää tutkimuksen ajan immunosuppressiivista lääkitystä, mikäli sen annos oli stabiili. Seuraavia lääkkeitä ei kuitenkaan sallittu: mitoksantroni tai rituksimabi tutkimusta edeltävän kolmen kuukauden aikana, laskimonsisäinen immunoglobuliini edeltävän kolmen viikon aikana tai ≥ 20 mg:n vuorokausiannos prednisolonia tai vastaavaa kortikosteroidia tutkimuksen rekrytointihetkellä.

Tutkimuspopulaation kuvaus: Potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 1**. Potilaista 91 % oli naisia, ja iän keskiarvo oli 44,3 vuotta. Relapsien keskiarvo edeltävän 24 kuukauden ajalta oli 1,99 (keskihajonta 0,94). EDSS-pisteiden mediaani oli 4,0, mikä tarkoittaa keskivaikeaa tai vaikeaa toimintakyvyn rajoittuneisuutta. 76 % sai tutkimuksen alkuhetkellä jotakin immunosuppressiivista lääkehoitoa. 32 % oli saanut rituksimabia aikaisemmin, mutta ei tutkimusta edeltävän 3 kuukauden aikana.

Interventio ja vertailuhoito

Ennen hoidon aloittamista potilaat saivat neisseria meningitidis -rokotteen. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan ekulitsumabia (n = 96) tai lumetta (n = 47). Ekulitsumabia annosteltiin 900 mg kerran viikossa neljän viikon ajan ja sen jälkeen 1 200 mg kahden viikon välein, kunnes tauti eteni, potilas keskeytti tutkimuksen tai tutkimus päättyi. Lume annosteltiin samankaltaisen aikataulun ja protokollan mukaan (eculizumab matching placebo).

Lopputulospäättäjät

Tutkimuksen alkuvaiheessa taudin uusiutumista arvioi pelkästään hoitava lääkäri, ja tutkimuksen ensisijainen tulospäättäjä oli lääkärin määrittelemä relapsi. Relapsilla tarkoitettiin uusien neurologisten oireiden ilmaantumista tai aiempien neurologisten oireiden pahenemista, objektiivisesti arvioituna (clinical sign, on neurological examination). Näiden oireiden tuli kestää vähintään 24 tuntia.

Kun 88 potilasta oli rekrytoitu, perustettiin itsenäinen komitea (Relapse Adjudication Committee, RAC) arvioimaan retrospektiivisesti hoitavan lääkärin tekemät relapsiluokittelut. Tähän arviointiryhmään kuului kaksi neurologia ja yksi neuro-oftalmologi. Myös arviointiryhmä oli sokkoutettu eli he eivät tieneet, mitä hoitoa potilaat olivat saaneet. Tämän protokollamuutoksen myötä tutkimuksen ensisijainen tulospäättäjä oli itsenäisen komitean määrittelemä relapsi (first adjudicated relapse).

Toissijaisia tulospäättäjiä olivat hierarkisessa järjestyksessä seuraavat:

- vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste, itsenäisen arviointiryhmän arvioimana
- muutos alkutilanteen EDSS-pisteissä
- modified Rankin Scale (mRS): neurologisissa sairauksissa käytetty 7-portainen toimintakyvymittari (0 = ei toimintakyvyn rajoitetta, 6 = kuollut)
- Hauser Ambulation Index (HAI): indeksi mittaa aikaa ja vaivaa, joka potilaalta kuluu 8 metrin matkan kävelyyn. Pisteytys asteikolla 0–9, jossa pienemmät pisteet kuvaavat parempaa tulosta.
- EQ-5D-3L visual analogue scale (elämänlaatu)
- EQ-5D-3L summary index (elämänlaatu)

Hoidon kesto ja seuranta-aika

Tutkimus oli suunniteltu päättyväksi, kun 24 potilaalla ilmenee taudin relapsi. Toukokuussa 2018 tutkimus keskeytettiin, kun 23 potilaan tauti oli uusiutunut.

Potilailla, jotka olivat mukana loppuun saakka, oli mahdollisuus edetä jatkotutkimukseen. Jatkotutkimuksessa kaikki potilaat saivat ekulitsumabia enintään 5,5 vuoden ajan.

Ekulitsumabi-ryhmän potilaista 83 % (n = 80) ja lumeryhmän potilaista 94 % (n = 44) oli mukana PREVENT-tutkimuksen loppuun saakka. Jatkotutkimukseen eteni 81 % (n = 78) ekulitsumabi-ryhmän potilaista ja 87 % (n = 41) lumeryhmän potilaista.

Seuranta-ajan mediaani oli ekulitsumabi-ryhmän potilailla 89,4 viikkoa ja lumeryhmän potilailla 36,0 viikkoa.

3.2. Ekulitsumabi-hoidon vaikutus lopputuloksiin

3.2.1. Niiden potilaiden osuus, joilla ilmeni vähintään yksi relapsi

Taulukko 2 ja **kuvio 1** havainnollistavat PREVENT-tutkimuksen ensisijaisen tulosmuuttujan tuloksia. Itsenäisen arviointiryhmän arvion mukaan, tutkimuksen aikana relapsin koki 3 % ekulitsumabi-ryhmän potilaista ja 43 % lumeryhmän potilaista (hasardisuhde 0,06; 95 %:n LV 0,02–0,20). 48 viikon seurannassa tauti oli relapsivapaa 98 %:lla ekulitsumabi-ryhmän ja 63 %:lla lumeryhmän potilaista. Viikolla 96 relapsivapaita potilaita oli vastaavasti 96 % ja 52 %.

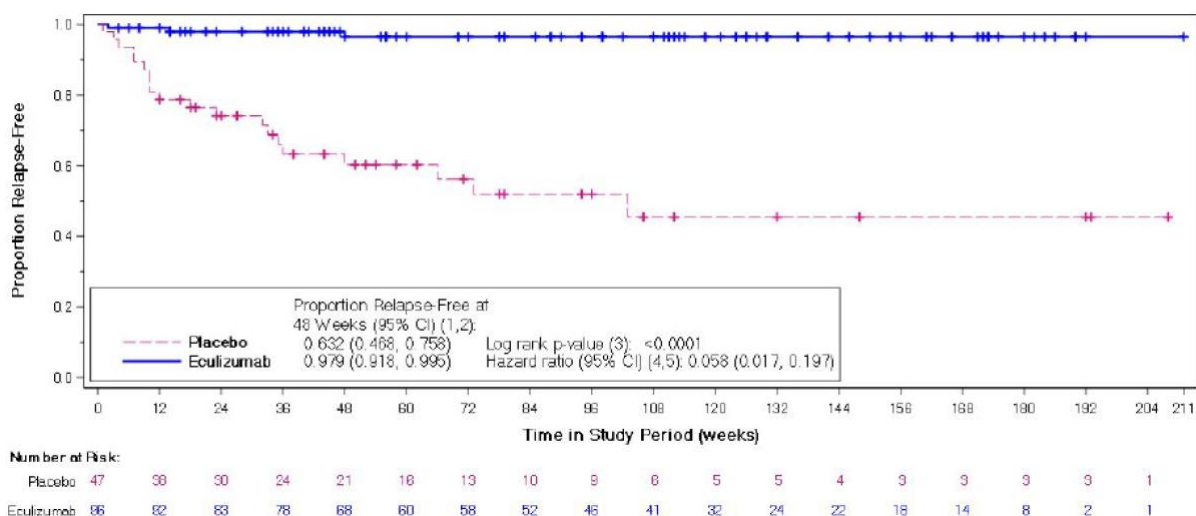
Taulukko 2. Relapsien ilmaantuvuus PREVENT-tutkimuksessa.

Muuttuja	Hoitavan lääkärin arvio		Itsenäisen arviointiryhmän arvio ^a	
	Lumeryhmä (n = 47)	Ekulitsumabi-ryhmä (n = 96)	Lumeryhmä (n = 47)	Ekulitsumabi-ryhmä (n = 96)
Potilaita, joilla relapsi, n (%)	29 (62)	14 (15)	20 (43)	3 (3)
Seuranta-ajan mediaani, viikkoa (min–max)	36,0 (0,6–208,6)	89,4 (1,3–211,1)	36,0 (1,9–208,6)	89,4 (2,6–211,1)
Uusiutumismuuttuja (relapse-free), Kaplan-Meier-estimaatti. Kumulatiivinen todennäköisyys (95 %:n LV)				
• 48 viikkoa	0,51 (0,36–0,64)	0,89 (0,81–0,94)	0,63 (0,47–0,76)	0,98 (0,92–1,00)
• 96 viikkoa	0,36 (0,21–0,51)	0,85 (0,75–0,91)	0,52 (0,34–0,67)	0,96 (0,89–0,99)
• 144 viikkoa	0,31 (0,17–0,47)	0,83 (0,72–0,90)	0,45 (0,26–0,63)	0,96 (0,89–0,99)
Hasardisuhde (95 %:n LV), [ekulitsumabi / lume]	0,18 (0,10–0,34)		0,06 (0,02–0,20)	

^aEnsisijainen tulosmuuttuja
(Lähde: EPAR)

Taulukosta 2 nähdään, että hoitavan lääkärin arvioimana relapseja ilmeni huomattavasti enemmän kuin itsenäisen arviointiryhmän tulkitsemana. Relapsien määrä oli hoitavan lääkärin mukaan runsaampaa kummassakin ryhmässä, mutta erityisesti ekulitsumabi-ryhmässä siten, että ryhmien välinen ero oli pienempi kuin itsenäisen arviointiryhmän arvioimana. EMA:n arviointiraportissa (EPAR, s. 51–53) on pohdittu, että luokittelujen eroavaisuudet voisivat johtua esimerkiksi seuraavista syistä:

- Itsenäinen arviointiryhmä tulkitse tilannetta retrospektiivisesti tilanteessa, jolloin hoitava lääkäri oli jo määritellyt relapsin ja hoitanut potilasta sen mukaisesti.
- Hoitava lääkäri “yliraportoi” relapseja mahdollisesti siksi, että relapsin hoitamatta jättäminen voisi johtaa potilaalle vakaviin seuraamuksiin.



Kuvio 2. Aika ensimmäiseen relapsiin, itsenäisen arviointiryhmän arvioimana. (Lähde: EPAR fig. 17)

3.2.2. Vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste (ARR)

Itsenäisen arviointiryhmän arvioimana, vuotuiset relapsien ilmaantuvuusasteet olivat ekulitsumabi-ryhmässä 0,02 ja lumeryhmässä 0,35 (**taulukko 3**). Tämä tarkoittaa, että ekulitsumabi-ryhmässä yhtä potilasvuotta kohden ilmaantui 0,02 relapsia ja lumeryhmässä 0,35 relapsia.

Hoitavan lääkärin arvioimana, vuotuiset relapsien ilmaantuvuusasteet olivat ekulitsumabi-ryhmässä 0,07 ja lumeryhmässä 0,45 (ARR ratio 0,15; 95 %:n LV 0,08–0,28). (EPAR)

Taulukko 3. Relapsien määrä ja vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys (ARR) PREVENT-tutkimuksen aikana. Itsenäisen arviointiryhmän (RAC:n) arvio.

Muuttuja	Lumeryhmä (n = 47)	Ekulitsumabi-ryhmä (n = 96)
Relapsien määrä, n (%)		
• 0	27 (57)	93 (97)
• 1	19 (40)	3 (3)
• 2	1 (2)	0
Relapsien määrä yhteensä	21	3
Potilasvuosien määrä tutkimuksessa	52,4	171,3
Vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys eli ARR ^a , RAC:n arvioimana (95 %:n LV)	0,35 (0,20–0,62)	0,02 (0,01–0,5)
Rate ratio (95 %:n LV) ^a [ekulitsumabi / lume]	0,05 (0,01–0,15)	

^aVakioitu EDSS-pisteiden, immunosuppressiivisen lääkityksen ja aiempien relapsien ilmaantuvuuden mukaan.

ARR: annualized relapse rate; **EDSS:** expanded disability status scale, **RAC:** Relapse Adjudication Committee.

(Lähde: EPAR)

3.2.3. Relapsien vaikeusaste ja sairaalahoidon tarve

Suurin osa ekulitsumabi-ryhmässä todetuista relapseista oli lieviä (minor), kun taas lumeryhmässä yli puolet relapseista luokiteltiin vakaviksi (major). Trendi oli samankaltainen sekä hoitavan lääkärin että itsenäisen arviointiryhmän tekemässä luokittelussa (**taulukko 4**).

Hoitavan lääkärin määrittelemiä sairaalahoidon vaativia relapseja ilmeni tutkimuksen aikana 6 %:lla ekulitsumabi-ryhmän potilaista (n = 6/96) ja 32 %:lla lumeryhmän potilaista (n = 15/47). (EPAR)

Relapsien vaikeusasteen tiedetään olevan yksi potilaan toimintakykyä ennustava tekijä. Relapsien määrä ekulitsumabi-ryhmässä oli kuitenkin niin pieni (3 relapsia itsenäisen arviointiryhmän mukaan), että luotettavia johtopäätöksiä ei ole mahdollista tehdä relapsien vakavuuden osalta. (EPAR)

Taulukko 4. Relapsien vaikeusasteen luokittelut itsenäisen arviointiryhmän ja hoitavan lääkärin määrittelemänä.

Muuttuja	Lumeryhmä (n = 47)	Ekulitsumabi-ryhmä (n = 96)
Itsenäisen arviointiryhmän määrittelemät relapsit	20	3
• Vakava, n (%)	13 (65)	1 (33)
• Lievä, n (%)	6 (30)	2 (67)
• Tuntematon, n (%)	1 (5)	0
Hoitavan lääkärin määrittelemät relapsit	29	14
• Vakava, n (%)	16 (55)	3 (21)
• Lievä, n (%)	12 (41)	10 (71)
• Tuntematon, n (%)	1 (3)	1 (7)

(Lähde: EPAR)

3.2.4. Potilaan toimintakyky (EDSS, HAI, mRS)

PREVENT-tutkimuksessa potilaan toimintakykyä mitattiin kolmella eri mittarilla:

- EDSS on laajennettu toimintakyvyn rajoittuneisuusasteikko, jossa on 11 porrasta (0 = ei rajoitteita, 10 = kuollut).
- mRS on neurologisissa sairauksissa käytetty 7-portainen toimintakykymittari (0 = ei toimintakyvyn rajoitetta, 6 = kuollut).
- HAI-indeksi mittaa aikaa ja vaivaa, joka potilaalta kuluu 8 metrin matkan kävelyyn. Pisteytys asteikolla 0–9, jossa pienemmät pisteet kuvaavat parempaa tulosta.

Kaikilla näillä mittareilla mitattuna, ekulitsumabi-ryhmän potilaiden toimintakyvyssä tapahtui pientä paranemista ja lumeryhmän potilailla pientä huononemista (**liite 2**). EDSS-pisteissä ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ekulitsumabi- ja lumeryhmien välillä. Tämän vuoksi, koska toissijaiset tulosmuuttujat oli asetettu hierarkiseen järjestykseen (ks. alaluku 3.1), ei ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä myöskään muiden toimintakykymittareiden tuloksista (mRS ja HAI) eikä elämänlaatuun liittyvistä tuloksista (Pittock ym. 2019).

3.2.5. Elämänlaatu

PREVENT-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin EQ-5D-3L-mittarilla. Alkutilanteen pisteitä ei tiettävästi ole raportoitu (EPAR, Pittock ym. 2019), mutta EMA:n arviointiraportissa esitetään pisteiden muutoksia alkutilanteeseen verrattuna. Lumeryhmän potilailla tapahtui jonkin verran enemmän pisteiden huononemista, mutta ero ekulitsumabi- ja lumeryhmien välillä oli melko vaatimaton (**liite 3**). Tulosten perusteella ei ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä erityisesti siitä syystä, että toissijaiset tulosmuuttujat oli asetettu hierarkiseen järjestykseen (ks. alaluvut 3.1 ja 3.2.4).

3.3. Alaryhmäanalyysit

PREVENT-tutkimuksen alaryhmäanalyyseissä ei tunnistettu potilasryhmiä, jotka hyötyisivät ekulitsumabi-hoidosta enemmän tai vähemmän kuin muut potilaat.

3.4. PREVENT-tutkimuksen jatkotutkimus (ECU-NMO-302 / NCT02003144)

Jatkotutkimukseen eteni PREVENT-tutkimuksesta 119 potilasta (78 ekulitsumabi-ryhmästä ja 41 lumeryhmästä). ECU-NMO-302-tutkimus oli sokkouttamaton, ja kaikki potilaat saivat ekulitsumabi-hoitoa. Hoidon suunniteltu kesto oli enintään 5,5 vuotta tai siihen saakka, kunnes ekulitsumabi rekisteröidään käyttöön (EPAR, s. 84). Jatkotutkimuksen protokolla poikkesi PREVENT-tutkimuksesta muun muassa siten, että tämän tutkimuksen aikana sallittiin muutokset immunosuppressiiviseen lääkitykseen: 30 potilasta lopetti immunosuppressiivisen lääkkeen käytön tai sen annosmäärä pienentyi (EPAR, s. 72). Ensisijainen tulosmuuttuja oli hoitavan lääkärin määrittelemä vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste (ARR, Annualized Relapse Rate)

Tuloksia on raportoitu 119 potilaasta, data cutoff -ajankohdasta 31.10.2018. Ekulitsumabi-hoidon keston mediaani ECU-NMO-302-tutkimuksen aikana oli 20,0 viikkoa raportointihetkeen 31.10.2018 mennessä (vaihteluväli 0,1–198,4 viikkoa).

ECU-NMO-302-tutkimuksen seuranta-aikana suurin osa potilaista oli hoitavan lääkärin arvion mukaan relapsivapaita. Kaplan-Meier-estimaatit relapsivapaiden potilaiden osuuksille olivat 92 % viikolla 48, 85 % viikolla 96 ja 85 % viikolla 144.

PREVENT-tutkimusta edeltävään aikaan verrattuna vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste väheni keskimäärin 1,90:llä (**taulukko 5**). Ekulitsumabi/ekulitsumabi-ryhmässä relapsien ilmaantuvuusasteen keskiarvo väheni 1,83:llä ja lume/ekulitsumabi-ryhmässä 2,03:lla (**taulukko 5**). Tästä ei voi kuitenkaan tehdä johtopäätöstä, että ekulitsumabi-hoito itsessään pienentäisi relapsien vuotuista ilmaantuvuusastetta tässä määrin. PREVENT-tutkimuksen lumehaarassa relapsien ilmaantuvuusaste väheni oleellisesti jo lumehoidon aikana.

ECU-NMO-302-tutkimuksen tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on päättynyt kesäkuussa 2020. Lopullisia tuloksia ei toistaiseksi ole julkaistu. (Clinicaltrials.gov, NCT02003144, tilanne 7.1.2021)

Taulukko 5. Vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys (ARR): muutos historiallisen aineiston ja ECU-NMO-302-tutkimuksessa havaittujen relapsien välillä.

Muuttuja	Hoitavan lääkärin arvio ^a			RAC:n arvio
	Lume/ ekulitsumabi (n = 41)	Ekulitsumabi/ ekulitsumabi (n = 78)	Yhteensä (n = 119)	Yhteensä (n = 119)
Historiallinen ARR^b, 24 kk ajalta ennen PREVENT-tutkimuksen screening-vaihetta				
• keskiarvo (keskihajonta)	2,16 (1,06)	1,93 (0,95)	2,01 (0,99)	2,01 (0,99)
• mediaani (min–max)	1,92 (0,96–6,38)	1,44 (0,96–5,71)	1,92 (0,96–6,38)	1,92 (0,96–6,38)
ARR^b ECU-NMO-302- tutkimuksen aikana				
• keskiarvo (keskihajonta)	0,13 (0,47)	0,10 (0,45)	0,11 (0,45)	0,06 (0,36)
• mediaani (min–max)	0 (0–2,46)	0 (0–2,61)	0 (0–2,61)	0 (0–2,61)
Muutos historiallisen ARR:n ja tutkimuksen aikaisen ARR:n välillä				
• keskiarvo (keskihajonta)	–2,03 (1,20)	–1,83 (1,02)	–1,90 (1,09)	–1,95 (1,07)
• mediaani (min–max)	–1,92 (–6,38–1,02)	–1,44 (–5,71–1,63)	–1,83 (–6,38–1,63)	–1,83 (–6,38–1,63)
• p-arvo	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

^aECU-NMO-302-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja

^bPotilaan relapsien määrä jaettuna vuosien määrällä, jotka kyseinen potilas vietti tutkimuksessa. Tässä esitetään yhteenveto kaikkien potilaiden tuloksista (summary statistics).

ARR: annualized relapse rate; **RAC:** Relapse Adjudication Committee.

(Lähde: EPAR)

3.5. Epäsuora vertailu

Ekulitsumabi on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen lääkevalmiste NMOSD:n hoitoon Euroopassa. Useita lääkkeitä käytetään off label -hoitona (mm. kortikosteroidit, atsatiopriini, mykofenolaattimofetiili ja rituksimabi), mutta niitä ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu ekulitsumabiin. Lisäksi on todennäköistä, että tulevaisuudessa NMOSD:n hoitoon tulee myös uusia hoitovaihtoehtoja.

Joulukuuhun 2020 mennessä on julkaistu tiettävästi ainakin yksi meta-analyysi, jossa selvitettiin ekulitsumabin ja kolmen muun monoklonaalisen vasta-aineineen vaikutuksia NMOSD:n hoidossa (Xue ym. 2020). Meta-analyysissä oli mukana neljä satunnaistettua tutkimusta, joissa ekulitsumabia, inebilitsumabia, rituksimabia tai satralitsumabia verrattiin lumeeseen. Lopputulosmuuttujina tarkasteltiin vuotuista relapsien ilmaantuvuustiheyttä (ARR ratio), tutkimuksen aikana ilmaantuneiden relapsien prosentuaalista osuutta sekä EDSS-pisteiden muutosta.

Meta-analyysin aineisto koostui yhteensä neljästä tutkimuksesta ja 524 potilasta. Heistä 85 % oli AQP4-IgG-seropositiivisia. Potilaista 344 sai jotakin monoklonaalista vasta-ainetta (ekulitsumabia, inebilitsumabia, rituksimabia tai satralitsumabia) ja 180 sai lumetta.

Monoklonaalista vasta-ainetta saaneilla oli lumeeseen verrattuna pienempi vuotuinen relapsien ilmaantuvuusaste, pienempi tutkimuksen aikainen relapsiriski ja parempi toimintakyky EDSS-pisteillä mitattuna. Myös vakavia haittavaikutuksia ilmeni vähemmän monoklonaalisilla vasta-aineilla, mutta kuolleisuudessa tai haittavaikutusten kokonaismäärässä ei ollut eroa lumeeseen verrattuna. Eri tutkimuksia ja niiden tuloksia vertailtaessa todettiin, että AQP4-positiivisilla potilailla ekulitsumabi voi olla muita monoklonaalisia vasta-aineita tehokkaampi vähentämään tutkimuksen aikana ilmaantuvien relapsien riskiä (on-trial relapse risk).

Näiden tietojen perusteella ei ole kuitenkaan mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä ekulitsumabin vaikutuksista muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna, eikä meta-analyysissäkään (Xue ym. 2020) tällaista epäsuoraa vertailua ole esitetty. Lisäksi on syytä huomioda, että rituksimabilla ei ole Euroopassa käyttöaihetta NMOSD:n hoitoon eikä inebilitsumabilla ja satralitsumabilla toistaiseksi ole lainkaan käyttöaihetta Euroopassa.

3.6. Turvallisuus

Ekulitsumabi-hoidon turvallisuustuloksia on raportoitu PREVENT- tutkimuksesta ja sen jatkotutkimuksesta (ECU-NMO-302). Ajankohtaan 31.10.2018 mennessä, näissä kahdessa tutkimuksessa ekulitsumabia saaneilla potilailla ekulitsumabi-hoidon keston mediaani oli 99,0 viikkoa (vaihteluväli 0,1–237,9 viikkoa) (EPAR).

Tässä yhteydessä raportoidaan turvallisuustuloksia PREVENT-tutkimuksen lume- ja ekulitsumabi-ryhmistä (n = 47 + 96) sekä PREVENT-tutkimuksen ja ECU-NMO-302-tutkimuksen yhdistetystä aineistosta (n = 137). Haittojen suhteuttaminen ilmaantuvuusasteeseen eli potilasvuosien määrään (patient years, PY) on relevantti tarkastelutapa, koska ekulitsumabi-ryhmässä potilasmäärä oli kaksinkertainen ja myös hoidon kesto oli pidempi lumeryhmään verrattuna.

Yleisimmät haittatapahtumat

Potilasvuosien määrään suhteutettuna haittatapahtumia ilmeni enemmän lumeryhmän potilailla (1 163 vs. 754 tapahtumaa sataa potilasvuotta kohden, **taulukko 6**). Tavallisimpia haittatapahtumia PREVENT-tutkimuksessa ekulitsumabi-ryhmän potilailla olivat ylähengitystieinfektiot (29 % potilaista, 31 tapahtumaa per 100 PY), päänsärky (23 %, 55/100 PY) ja nenänielun tulehdus (21 %, 29/100 PY). Yleisimpiä haittatapahtumia lumeryhmän potilailla olivat NMOSD (34 %, 34/100 PY), pahoinvointi (26 %, 36/100 PY), päänsärky (23 %, 38/100 PY), virtsatieinfektio (21 %, 25/100 PY) ja raajakipu (21 %, 21/100 PY). (EPAR)

Taulukko 6. Yhteenveto ekulitsumabi-hoidon turvallisuustuloksista. Ilmaantuvuudet on raportoitu potilasmäärinä ja prosenttiosuuksina sekä potilasvuosiin suhteutettuna.

	PREVENT-tutkimus (ECU-NMO-301)				ECU-NMO-302 -tutkimus	
	Lumeryhmä n = 47 Potilasvuodet = 53		Ekulitsumabi-ryhmä n = 96 Potilasvuodet = 173		n = 137 Potilasvuodet = 282	
	Tapahtumien määrä (ilmaantuvuus- tiheys ^a)	Potilaiden määrä (%)	Tapahtumien määrä (ilmaantuvuus- tiheys ^a)	Potilaiden määrä (%)	Tapahtumien määrä (ilmaantuvuus- tiheys ^a)	Potilaiden määrä (%)
Haittatapahtumat	618 (1 163)	45 (96)	1 303 (754)	88 (92)	2 154 (763)	125 (91)
• Hoitoon liittyvä	88 (166)	27 (57)	367 (212)	49 (51)	548 (194)	78 (57)
• Ei hoitoon liittyvä	530 (997)	45 (96)	936 (542)	87 (91)	1 606 (569)	122 (89)
• Lievä (mild)	443 (834)	41 (87)	1 079 (624)	86 (90)	1 709 (605)	120 (87)
• Kohtalainen (moderate)	153 (288)	30 (64)	191 (111)	60 (63)	379 (134)	86 (63)
• Vaikea (severe)	22 (41)	12 (26)	30 (17)	18 (19)	63 (22)	34 (25)
• Vakavuus tuntematon	0	0	3 (2)	3 (3)	3 (1)	3 (2)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	3 (6)	2 (4)	0	0	4 (1)	1 (1)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	47 (88)	26 (55)	53 (31)	30 (31)	106 (38)	50 (36)
• Hoitoon liittyvä	13 (25)	9 (19)	13 (8)	9 (9)	27 (10)	17 (12)
• Ei hoitoon liittyvä	34 (64)	24 (51)	40 (23)	26 (27)	79 (28)	42 (31)
• Hoidon lopettamiseen johtanut	2 (4)	2 (4)	0	0	1 (0,4)	1 (1)
Kuolema	-	0	-	1 (1)	-	1 (1)

^ahaittatapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohden

Lähde: (EPAR, table 36)

Vakavat haattatapahtumat ja hoidon keskeyttäminen

Yhteenveto ekulitsumabin turvallisuusprofiilista on **taulukossa 6**. Erityisesti vakavia haattatapahtumia (Serious Adverse Events, SAE) ilmeni enemmän lumeryhmässä kuin ekulitsumabi-ryhmässä, ja ne olivat todennäköisemmin hoitoon liittyviä.

PREVENT-tutkimuksessa yleisin vakava haattatapahtuma (SAE) oli NMOSD. Sitä ilmeni 34 %:lla lumeryhmän ja 7 %:lla ekulitsumabi-ryhmän potilaista. Muita vakavia haattatapahtumia, joita ilmeni useammalla kuin yhdellä potilaalla ekulitsumabi-ryhmässä, olivat pneumonia (3 %), virtsatieinfektio (2 %), selluliitti (2 %) ja sepsis (2 %). Lumeryhmässä muita vakavia haattatapahtumia ilmeni vain yksittäisillä potilailla. (EPAR)

Ekulitsumabi-ryhmässä 17 % potilaista keskeytti hoidon ja lumeryhmässä 6 %. Vain kaksi (6/100 PY) lumeryhmän keskeytyksistä (eikä yhtään ekulitsumabi-ryhmän keskeytyksistä) tapahtui haattavaikutusten vuoksi. (EPAR)

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haattatapahtumat (AESI)

Ekulitsumabi-tutkimuksissa erityisen mielenkiinnon kohteena olivat seuraavat haattatapahtumat: infektiot, sepsis, infuusioreaktiot, vakavat ihoon liittyvät haitat, sydänhaitat ja angioedeema. Tällaisia AESI-haattatapahtumia ilmeni 22 %:lla ekulitsumabi-ryhmän (17/100 PY) ja 21 %:lla (25/100 PY) lumeryhmän potilaista. Kaikkien ekulitsumabia saaneiden potilaiden aineistossa (n = 137) AESI-haittoja ilmeni 29 %:lla (19/100 PY). (EPAR)

Ekulitsumabin turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla. Myös tutkimusnäyttöä iäkkäiden potilaiden hoidosta on hyvin rajallisesti: NMOSD-tutkimuksissa oli mukana vain 9 potilasta, jotka olivat 65-vuotiaita tai vanhempia. Lisäksi ekulitsumabin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. (EPAR)

Yhteenvetona EMA:n arviointiraportissa todetaan, että ekulitsumabin turvallisuusprofiili tässä käyttöaiheessa on yhdenmukainen ekulitsumabin aiempien käyttöaiheiden kanssa. (EPAR)

3.7. Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta³ tunnistettiin neljä tutkimusta, joista kolmen tuloksia on jo julkaistu: PREVENT-tutkimus (ECU-NMO-301), sen jatkotutkimus ECU-NMO-302 sekä faasin I/II tutkimus (NCT00904826, Pittock. ym. 2013).

Neljäs tutkimus (NCT04155424) on faasin II/III tutkimus, johon rekrytoidaan mukaan 2–17 vuotiaita lapsia ja nuoria. Potilailla täytyy olla AQP4-positiivinen NMOSD ja vähintään kaksi relapsia edeltävän kahden vuoden aikana, joista vähintään yksi viimeisen 12 kuukauden aikana. Immunosuppressiivinen tukihoito on sallittu, mikäli sen annos on stabiili. Rituksimabin, tosilitsumabin tai muiden biologisten lääkkeiden käyttöä ei kuitenkaan sallita edeltävän kuuden kuukauden ajalta. Myös joidenkin muiden lääkkeiden edeltävälle käytölle on asetettu rajoitteita. Tutkimukseen on suunniteltu otettava mukaan 15 potilasta, jotka kaikki saavat ekulitsumabi-hoitoa. Tutkimuksen ensisijaisia tulosmuuttujia ovat aika ensimmäiseen relapsiin ja vuotuisen relapsien ilmaantuvuustiheyden muutos (alkutilanne vs. viikko 52/53). Tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta päättyy marraskuussa 2021 ja koko tutkimuksen osalta joulukuussa 2024.

³ Clinical Trials -haku 8.12.2020: 4 Studies found for: "eculizumab" | "neuromyelitis optica" OR "NMOSD".

3.8. Pohdinta

Hoidollisiin vaikutuksiin liittyy epävarmuustekijöitä

Ekulitsumabin on osoitettu vähentävän NMOSD-relapsien lukumäärää lumeeseen verrattuna. Ekulitsumabi-ryhmän potilaista 3 % ja lumeryhmän potilaista 43 % koki relapsin, kun ryhmäkohtaiset seuranta-ajan mediaanit olivat 89 viikkoa ja 36 viikkoa. Nämä osuudet ovat itsenäisen arviointiryhmän määrittelemiä relapseja ja perustuvat retrospektiiviseen arvioon. Hoitavan lääkärin arvioimana relapseja oli kummassakin ryhmässä huomattavasti enemmän. Tämä kuvastanee sitä, että relapsien kliininen diagnostiikka ei ole täysin yksiselitteistä. Pahenemisvaiheita ”ylidiagnosoidaan” mahdollisesti siksi, että tilanteen hoitamatta jättäminen voisi johtaa potilaalle vakaviin seuraamuksiin.

Vuotuinen relapsien ilmaantuvuustiheys oli PREVENT-tutkimusta edeltävästi ekulitsumabi-ryhmässä 1,94 lumeryhmässä 2,07. Tutkimuksen aikana hoitavan lääkärin arvioimat ilmaantuvuustiheydet olivat vastaavasti 0,07 ja 0,45. Fimean arviointiryhmä kiinnitti huomiota siihen, että myös lumeryhmässä relapsien määrä väheni huomattavasti tutkimusta edeltävään aikaan verrattuna. Syy tälle ilmiölle jäi epäselväksi.

Relapsien ilmaantuvuuden arviointiin näyttää liittyvän jonkin verran epävarmuutta. Lisäksi on syytä pohtia, onko relapsien lukumäärä paras mahdollinen mittari kuvaamaan ekulitsumabi-hoidon vaikuttavuutta. Esimerkiksi relapsien vaikeusasteen tiedetään olevan yksi potilaan toimintakykyä ennustava tekijä, mutta PREVENT-tutkimuksen perusteella ei ole mahdollista luotettavasti arvioida ekulitsumabin vaikutusta relapsien vaikeusasteeseen tai sairaalahoidon tarpeeseen. Lisäksi PREVENT-tutkimuksessa ekulitsumabilla ei osoitettu olevan vaikutusta potilaiden toimintakykyyn tai elämänlaatuun lumeeseen verrattuna.

Turvallisuus

Potilasvuosien määrään suhteutettuna, haittatapahtumia ilmeni PREVENT-tutkimuksen lumeryhmässä enemmän kuin ekulitsumabi-ryhmässä. Erityisesti vakavat haittatapahtumat (SAE) olivat lumeryhmässä yleisempiä, ja ne olivat todennäköisemmin hoitoon liittyviä. Tämä ilmiö selittynee ainakin osittain sillä, että haittatapahtumina raportoitiin myös varsinaiseen tautiin liittyviä oireita (esim. NMOSD-taudin paheneminen).

Ekulitsumabin vaikutuksia ei ole verrattu muihin hoitovaihtoehtoihin

Ekulitsumabi on toistaiseksi ainoa myyntiluvallinen lääkevalmiste NMOSD:n hoitoon Euroopassa. Useita lääkkeitä käytetään off label -hoitona, mutta niitä ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu ekulitsumabiin. Joulukuuhun 2020 mennessä on julkaistu ainakin yksi meta-analyysi, jossa tarkasteltiin monoklonaalisten vasta-aineiden vaikutuksia NMOSD:n hoidossa lumeeseen verrattuna, ja jossa ekulitsumabi oli yhtenä hoitovaihtoehtona. Ekulitsumabin lisäksi mukana oli kolme muuta monoklonaalista vasta-ainetta (**alaluku 3.5**). Näiden tietojen perusteella ei kuitenkaan ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä ekulitsumabin vaikutuksista muihin monoklonaalisiin vasta-aineisiin verrattuna. Meta-analyysissä mukana olleista lääkkeistä kaksi oli sellaisia, jotka on hyväksytty NMOSD:n hoitoon Yhdysvalloissa, mutta ei vielä Euroopassa. NMOSD:n hoitoon odotetaan siis lähitulevaisuudessa uusia hoitovaihtoehtoja Euroopassakin.

Jatkotutkimuksen lopullisia tuloksia ei ole vielä julkaistu

ECU-NMO-302 on PREVENT-tutkimuksen yksihaarainen jatkotutkimus, jossa ekulitsumabi-hoidon kesto on rajattu enintään 5,5 vuoteen. Tiedonkeruu ensisijaisen tulosmuuttujan osalta on päättynyt kesäkuussa 2020, mutta lopullisia tuloksia ei tiettävästi ole vielä julkaistu. Tutkimus tulee antamaan tietoa ekulitsumabi-hoidon turvallisuudesta ja siitä, säilyykö

relapsien määrä alhaisena myös pidemmällä aikavälillä. Jatkotutkimus ei tuo lisätietoa ekulitsumabi-hoidon tehosta lumeeseen verrattuna tai muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Myöskään merkittävää uutta tietoa potilaiden toimintakyvystä tai elämänlaatuvaikutuksista lumeeseen tai muihin hoitoihin verrattuna ei tulla saamaan vertailuhaaran puutteesta johtuen.

Euroopan lääkevirasto kuitenkin toteaa omassa arvioinnissaan, että ECU-NMO-302-tutkimuksen lopullisten tulosten raportointi on välttämätöntä ekulitsumabin tehon ja turvallisuuden osoittamiseksi (EPAR s.72, 86)

Ekulitsumabi-hoidon kohdentaminen?

Ekulitsumabin käyttöaiheessa edellytetään, että taudinkulku on relapsoiva. Valmisteyhteenvedossa ei kuitenkaan tarkemmin määritellä edeltävien relapsien määrää tai edeltäviä lääkehoitoja. Tutkimusnäyttö nojautuu potilasjoukkoon, jossa taudin oireet olivat alkaneet keskimäärin 7,6 vuotta tutkimusta edeltävästi, 76 % käytti jotakin immunosuppressiivista lääkehoitoa (poislukien rituksimabi), ja potilailla oli keskimäärin kaksi relapsia vuosittain. Lisäksi 32 % oli saanut aiemmin rituksimabi-hoitoa, mutta ei edeltävän kolmen kuukauden aikana.

Nykykäytännön mukaan rituksimabia käytetään lähinnä potilaille, joilla ensilinjan immunosuppressiivinen hoito ei tuottanut toivottua tulosta. Mikäli ekulitsumabi otetaan käyttöön arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa, tulisiko se korvaamaan rituksimabia ns. toisen linjan hoitona vai kenties seuraavaksi hoitovaihtoehdoksi rituksimabin jälkeen? Ekulitsumabin vaikutuksia ei ole tutkittu potilailla, jotka saavat samanaikaisesti rituksimabi-hoitoa tai ovat saaneet rituksimabia ekulitsumabi-hoidon aloitusta edeltävän kolmen kuukauden aikana.

Muiden maiden suositukset ekulitsumabin käyttöön otosta

Ekulitsumabin HTA-arviointeja tai suosituksia ei toistaiseksi ole julkaistu muissa Pohjoismaissa eikä Isossa-Britanniassa (**liite 4**). Kanadalainen suositus on valmistunut elokuussa 2020 (CADTH 2020). Hinnanalennuksen lisäksi ekulitsumabin käytölle tässä käyttöaiheessa on asetettu useita hoidollisia kriteereitä (CADTH 2020):

- Potilaalla on AQP4-vasta-aineita
- Potilas on saanut asianmukaista hoitoa NMOSD-oireiden ennaltaehkäisyyn tai hän ei siedä käytössä olevia ennaltaehkäiseviä hoitomuotoja
- Ekulitsumabi-hoidon aloitusta edeltävästi potilailla täytyy olla vähintään kaksi NMOSD-relapsia edeltävän 12 kuukauden aikana tai vähintään 3 relapsia 24 kuukauden aikana, näistä vähintään yksi relapsi edeltävän 12 kuukauden aikana.
- EDSS-pisteet ≤ 7
- Ekulitsumabi-hoitoa ei saa aloittaa NMOSD-relapsin aikana
- Ekulitsumabi-hoidon kesto on aluksi enintään 12 kuukautta. Tämän jälkeen hoidon jatkamista arvioidaan kuuden kuukauden välein. Hoidon korvattavuus keskeytetään, mikäli EDSS-pisteet ovat ≥ 8 .

4. Kustannukset

4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

Ekulitsumabia on saatavilla 300 mg:n pakkauksessa, jonka tukkumyyntihinta on 4 600 euroa. Ensimmäisen neljän viikon ajan Ekulitsumabia annostellaan 900 mg (3 pakkausta) kerran viikossa, jonka jälkeen ylläpitohoito on 1 200 mg (4 pakkausta) kahden viikon välein.

- Ensimmäisen hoitovuoden ajalta ekulitsumabin lääkekustannukset ovat noin 497 000 euroa potilasta kohden.
- Seuraavien vuosien ajalta potilaskohtaiset lääkekustannukset ovat noin 478 000 euroa/vuosi.

Jos laskelmassa huomioidaan myös annostelukustannukset, 333 euroa/kerta⁴, potilaskohtaiset kustannukset ensimmäisenä vuonna ovat 506 000 euroa ja seuraavina vuosina 487 000 euroa.

4.2. Hinnoittelumalli

Hoidon käyttöönottoa ja kustannusten hallintaa varten myyntiluvan haltija on ehdottanut hinnoittelumallia ekulitsumabille. Yrityksen ehdottaman sopimusmenettelyn sisältö on seuraava:

[Redacted content]

Fimea arvioi hinnoittelumallia seuraavasti: [Redacted content]

[Redacted content]

⁴ Annostelukustannuksena käytettiin neurologian avohoitokäynnin yksikkökustannusta (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla muutettiin vastaamaan vuoden 2019 hintatasoa (Tilastokeskus 2020b).

[REDACTED]

5. Johtopäätökset

Ekulitsumabi-hoidolla on osoitettu olevan jonkin verran hyötyä NMOSD-relapsien määrän vähenemisessä. Kyseisen hyödyn suuruus jää kuitenkin hieman epäselväksi johtuen siitä, että myös lumeryhmässä relapsit vähenivät oleellisesti tutkimusta edeltävään aikaan verrattuna. Lisäksi relapsien diagnostiikkaan ei ole yksiselitteisiä kriteerejä, mikä näkyy myös huojuntana tutkimustuloksissa.

Ekulitsumabi-hoidolla ei ole osoitettu vaikutusta potilaiden toimintakykyyn tai elämänlaatuun. Myöskään vaikutusta elossaoloaikaan ei tiedetä.

Ekulitsumabi-hoito on erittäin kallista, yhden potilaan hoitaminen maksaa noin puoli miljoonaa euroa vuodessa. Hoito on tarkoitettu pitkäkestoiseksi. Ekulitsumabi-hoidon listahinnalla hoito ei ole kustannusvaikuttavaa millään tunnetuilla kriteereillä arvioituna.

Hiljattain julkaistun kanadalaisen arvion (CADTH 2020) mukaan ekulitsumabin hinnanalennuksen tulisi olla 96 %, jotta ICER olisi 50 000 CAD/QALY standardihoitoon verrattuna (**liite 4**). Vaikkakin kyseessä on erittäin harvinainen sairaus ja kustannusvaikuttavuutta arvioitaisiin liberaalein kriteerein, hinnanalennuksen tulisi olla erittäin suuri, jotta hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana.

Myyntiluvan haltija on ehdottanut ekulitsumabille listahinnasta poikkeavaa hinnoittelumallia Suomessa.

Lähteet

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Eculizumab. Project Number: SR0640-000. Last Updated: October 22, 2020. [Linkki](#) [siteerattu 4.1.2021].

Eculizumab, EPAR. Assessment report, Soliris. International non-proprietary name: eculizumab. EMA/CHMP/400124/2019. First published 4.9.2019. [Linkki](#) [siteerattu 2.12.2020].

Eculizumab, medicine overview. Soliris (ekulitsumabi). Yleistiedot Soliris-valmisteesta sekä siitä, miksi se on hyväksytty EU:ssa. EMA/463342/2019. Viimeksi päivitetty 30.10.2019. [Linkki](#) [siteerattu 2.12.2020].

European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation Humanised anti-IL-6 receptor monoclonal antibody for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. EMA/COMP/395313/2016. Last updated 26.7.2016. [Linkki](#) [siteerattu 10.12.2020].

European Medicines Agency (EMA), Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. EMA/144977/2017. Last updated 5.5.2017. [Linkki](#) [siteerattu 10.12.2020].

European Medicines Agency (EMA), Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. October 2019. EMA/544989/2019. [Linkki](#) [siteerattu 10.12.2020].
Tekstiviite: EMA 2019a.

European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Eculizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders. EMADOC-628903358-745. First published 14.6.2019. [Linkki](#) [siteerattu 10.12.2020].
Tekstiviite: EMA 2019b.

European Medicines Agency (EMA). Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use. December 2020. EMA/656040/2020. [Linkki](#) [siteerattu 15.12.2020].

Gao F, Chai B, Gu C ym. Effectiveness of rituximab in neuromyelitis optica: a meta-analysis. BMC Neurology 2019;19:36.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos; 2014. [Linkki](#) [siteerattu 8.12.2020].

National Organization for Rare Disorders (NORD). Rare Disease Database. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. [Linkki](#) [siteerattu 9.12.2020].

Orphanet. Neuromyelitis optica (NMO). 8.11.2019. Artikkelin tunnus: orp01645 (088.100). © 2020 Kustannus Oy Duodecim. [Linkki](#) [siteerattu 9.12.2020].

Papp V, Magyari M, Aktas O ym. Worldwide incidence and prevalence of NMO: A systematic review. Neurology. 2020 Dec 11;10.1212/WNL.0000000000011153. doi: 10.1212/WNL.0000000000011153. Online ahead of print.

Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A ym. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. Lancet Neurol. 2013;12(6):554-62.

Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K ym. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381(7):614-625.

Schwartz CE, Stark RB, Stucky BD. Response-shift effects in neuromyelitis optica spectrum disorder: a secondary analysis of clinical trial data. Qual Life Res. 2020 Dec 2. doi: 10.1007/s11136-020-02707-y. Online ahead of print.

Sellner J, Boggild M, Clanet M ym. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. Eur J Neurol. 2010;17(8):1019-32.

Tilastokeskus Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannat. Tunnuslukuja väestöstä alueittain, 1990–2019. [Linkki](#) [siteerattu 10.12.2020].
Tekstiviite: Tilastokeskus 2020a.

Tilastokeskus. Tilastokeskuksen PxWeb-tietokannat. Julkisten menojen hintaindeksi vanhat, kuntatalous tehtävälueittain, 1975–2019. 2010=100. Päivitetty 26.10.2020. [Linkki](#) [siteerattu 8.12.2020].
Tekstiviite: Tilastokeskus 2020b.

Valmisteyhteenveto ekulitsumabi. Viimeksi päivitetty 1.7.2020. [Linkki](#) [siteerattu 2.12.2020].

Xue T, Yang Y, Lu Q ym. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Aug;43:102166.

Liitteet

Liite 1. Yhteenveto potilaiden ominaispiirteistä PREVENT-tutkimuksessa.

	Eculizumab (n = 96)	Placebo (n = 47)	Total (n = 143)
Female sex — no. (%)	88 (92)	42 (89)	130 (91)
Mean age — year	43.9 ± 13.32	45.0 ± 13.29	44.3 ± 13.27
Region — no. (%)			
• Americas	29 (30.2)	15 (31.9)	44 (30.8)
• Europe	32 (33.3)	19 (40.4)	51 (35.7)
• Asia-Pacific	35 (36.5)	13 (27.7)	48 (33.6)
Diagnosis — no. (%)			
• Neuromyelitis optica	69 (72)	38 (81)	107 (75)
• NMOSD	27 (28)	9 (19)	36 (25)
Annualized relapse rate during previous 24 mo	1.94 ± 0.90	2.07 ± 1.04	1.99 ± 0.94
Baseline EDSS score — median (range)	4.00 (1.0–7.0)	4.00 (1.0–6.5)	4.00 (1.0–7.0)
Baseline HAI score — median (range)	2.0 (0–8)	2.0 (0–6)	2.0 (0–8)
Baseline mRS score — median (range)	2.0 (0–4)	2.0 (0–4)	2.0 (0–4)
Immunosuppressive therapy at baseline — no. (%)			
• None	21 (22)	13 (28)	34 (24)
• Glucocorticoids alone	16 (17)	11 (23)	27 (19)
• Azathioprine with or without glucocorticoids	37 (39)	13 (28)	50 (35)
• Mycophenolate mofetil with or without glucocorticoids	17 (18)	8 (17)	25 (17)
• Other drug with or without glucocorticoids	5 (5)	2 (4)	7 (5)
Previous rituximab treatment — no. (%) ^a	26 (27)	20 (43)	46 (32)

EDSS: Expanded Disability Status Scale (0 = no disability, 10 = death); **HAI:** Hauser Ambulation Index (scale from 0 to 9, 0 is best and 9 worst); **NMOSD:** Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder; **mRS:** Modified Rankin Scale (0 = no disability, 6 = death)

^aPatients who had received rituximab could be included in the trial if they had not taken the drug in the 3 months before screening. (Lähteet: EPAR 2019, Pittock ym. 2019)

Liite 2. Potilaan toimintakykyä kuvaavat tulokset PREVENT-tutkimuksessa.

Muuttuja	Lumeryhmä (n = 47)	Ekulitsumabi- ryhmä (n = 96)
EDSS-pisteet (skaala 0–10, pienemmät pisteet kuvaavat parempaa tulosta)		
EDSS-pisteiden keskiarvo alkutilanteessa (keskihajonta)	4,26 (1,51)	4,15 (1,65)
EDSS-pisteiden muutoksen keskiarvo alkutilanteeseen verrattuna (keskihajonta)	+0,12 (0,95)	-0,18 (0,81)
EDSS-pisteiden muutos alkutilanteeseen verrattuna		
• Ei muutosta	43 %	51 %
• ≥ 0,5 pisteen paraneminen	30 %	29 %
• ≥ 0,5 pisteen huononeminen	28 %	20 %
p-arvo	0,0597	
mRS-pisteet (skaala 0–6, pienemmät pisteet kuvaavat parempaa tulosta)		
mRS-pisteiden keskiarvo alkutilanteessa (keskihajonta)	2,1 (0,98)	2,1 (1,14)
mRS -pisteiden muutoksen keskiarvo alkutilanteeseen verrattuna (keskihajonta)	+0,1 (0,75)	-0,2 (0,72)
mRS -pisteiden muutos alkutilanteeseen verrattuna		
• Ei muutosta	75 %	68 %
• ≥ 1,0 pisteen paraneminen	11 %	26 %
• ≥ 1,0 pisteen huononeminen	15 %	6 %
p-arvo	0,0154	
HAI-pisteet (skaala 0–9, pienemmät pisteet kuvaavat parempaa tulosta)		
HAI-pisteiden keskiarvo alkutilanteessa (keskihajonta)	2,1 (1,40)	2,4 (2,17)
HAI-pisteiden muutoksen keskiarvo alkutilanteeseen verrattuna (keskihajonta)	+0,5 (1,61)	-0,4 (1,08)
HAI -pisteiden muutos alkutilanteeseen verrattuna		
• Ei muutosta	66 %	52 %
• ≥ 1,0 pisteen paraneminen	11 %	39 %
• ≥ 1,0 pisteen huononeminen	23 %	9 %
p-arvo	0,0002	

EDSS: Expanded Disability Status Scale; **HAI:** Hauser Ambulation Index; **mRS:** Modified Rankin Scale.

(Lähde: EPAR)

Liite 3. Elämänlaatuun liittyvät tulokset PREVENT-tutkimuksessa.

Muuttuja	Lumeryhmä (n = 47)	Ekulitsumabi- ryhmä (n = 96)
EQ-5D VAS -pisteet (skaala 0–10, pienemmät pisteet kuvaavat parempaa tulosta)		
EQ-5D VAS -pisteiden keskiarvo alkutilanteessa (keskihajonta)	Ei raportoitu	Ei raportoitu
EQ-5D VAS -pisteiden muutoksen keskiarvo alkutilanteeseen verrattuna (keskihajonta)	0,6 (16,4)	5,4 (18,5)
EQ-5D VAS -pisteiden muutos alkutilanteeseen verrattuna		
<ul style="list-style-type: none"> • Ei muutosta (ts. muutos enintään ± 14 pistettä) 	55 %	63 %
<ul style="list-style-type: none"> • > 14 pisteen paraneminen 	21 %	26 %
<ul style="list-style-type: none"> • > 14 pisteen huononeminen 	23 %	12 %
p-arvo	0,0309	

EQ-5D VAS: European Quality of Life Health 5-dimeansion questionnaire visual analogue scale.

(Lähde: EPAR)

Liite 4. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tilanne 11.1.2021
Ruotsi (TLV)	Ei tietoa.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi meneillään, valmistumisaikataulusta ei tietoa.
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi meneillään, protokolla julkaistu 17.8.2020.
Iso-Britannia (NICE)	Arviointi on päätynyt tuloksettomana, koska myyntiluvan haltija ei toimittanut materiaalia arviointia varten (tiedot päivitetty 2.9.2020).
Skotlanti (SMC)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	<p>Ekulitsumabia suositellaan hoitovaihtoehdoksi aikuispotilaille tietyin kriteerein (ks. tämän raportin alaluku 3.8). Hoidollisten kriteerien lisäksi edellytyksenä on hinnanalennus. CADTH arvioi, että standardihoitoon verrattuna ekulitsumabin ja standardihoidon yhdistelmän inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 1,5 milj. CAD/QALY. Ekulitsumabin hinnanalennuksen tulisi olla 96 %, jotta päästäisiin ICER-arvoon 50 000 CAD/QALY.</p> <p>Standardihoidolla tarkoitettiin tässä vertailussa immunosuppressiivista hoitoa stabiililla annoksella tai muuta läikehoitoa kuten kortikosteroideja, atsatiopriinia, mykofenolaattimofetiilia, metotreksaattia, takrolimuusia, syklosporiinia tai syklofosfamidia yhdistelmänä tai monoterapiana. Ekulitsumabin kustannusvaikuttavuutta ei verrattu rituksimabiin, mitoksantroniin tai iv-immunoglobuliini G:hen.</p>