

Reslitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa:

Fimean vastaus myyntiluvan haltijan kommentteihin 23.1.2017

Fimea julkaisi 16.12.2016 arviointiraportin, jossa selvitettiin reslitsumabin vaikutuksia ja kustannuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia.

Reslitsumabin myyntiluvan haltija (Ratiopharm Oy / Teva) kommentoi raporttia. Kommentit on julkaistu erillisessä liitteessä. Kiitämme saadusta palautteesta ja esitämme Fimean näkökulmat saamiimme kommentteihin alla.

Alaryhmäanalyysit ja niiden perusteella tehtävät johtopäätökset

Kuten myyntiluvan haltija toteaa, reslitsumabia koskeva tutkimusnäyttö on toistaiseksi rajallista ja osa tutkimustiedosta vielä julkaisematonta, koska reslitsumabin tuote-elinkaari on vasta alussa. Myyntiluvan haltijan esittämä luettelo reslitsumabi-hoidosta hyötyvien potilaiden ominaisuuksista¹ kuvastaa lähinnä reslitsumabi-tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden ominaispiirteitä. Kuten Fimean arviointiraportissa todetaan, reslitsumabi-hoidon vaikutukset tässä potilasjoukossa ovat lumeeseen verrattuna melko vaatimattomat, eikä alaryhmäanalyysissa tunnistettu selkeästi mitään potilasryhmää, jolla hoidosta saatava hyöty olisi suurempi. Riittävän kattavia ja luotettavia tietoja ei ole julkaistu alaryhmäanalyysistä esimerkiksi astman vaikeusasteen mukaan tai astman pahenemisvaiheiden määrän mukaan edeltävän 12 kuukauden ajalta.

Taulukossa 1 on Fimean arviointiraporttia täydentävää lisätietoa kahdesta keskeisimmästä reslitsumabi-tutkimuksesta (tutkimukset 1 ja 2, Castro ym. 2015). Kyseessä on post hoc -alaryhmäanalyysi vaikeaa astmaa (GINA 4–5) sairastavien potilaiden alaryhmästä. Noin 80 % tutkimusten 1 ja 2 potilaista täytti vaikean astman kriteerit (GINA 4 tai 5), ja 11–16 % potilaista kuului GINA-luokkaan 3 eli heidän astmansa ei täyttänyt lääkkeen käyttöaiheen edellyttämää vaikean astman määritelmää. Tuloksissa ei näyttäisi olevan merkittäviä eroja koko tutkimuspopulaation ja GINA 4/5 -alaryhmän välillä (taulukko 1). Tuloksia ei ole raportoitu erikseen GINA 4- ja GINA 5 -alaryhmille. Erittäin vaikeaa astmaa (GINA 5) sairastavia potilaita oli tutkimusaineistossa vain vähän, 9–13 % potilaista, vaikka kansainvälinen hoitosuositus (GINA 2016) antaa viitteitä siitä, että biologisia lisälääkkeitä suositeltaneen lähinnä vain tälle erikoissairaanhoidon piiriin kuuluvalla potilasjoukolla (taulukot 2 ja 3 Fimean arviointiraportissa Härkönen ym. 2016).

Taulukko 1. Tutkimusten 1 ja 2 yhdistetyt tulokset viikolla 52 koko aineistosta sekä vaikeaa astmaa (GINA 4 ja 5) sairastavien potilaiden alaryhmästä. Noin 80 % tutkimuspopulaatiosta täytti vaikean astman kriteerit. (Castro ym. 2015, EPAR 2016, valmisteyhteenveto)

	Koko aineisto (n = 953)		GINA 4 ja 5	
	Lume	Reslitsumabi	Lume	Reslitsumabi
Vähintään yksi pahenemisvaihe (% potilaista)	50	32	53	31
Astman pahenemisvaiheet / potilasvuosi	1,81	0,84	1,95	0,85
FEV ₁ -muutos* (litraa)	0,11 (0,07–0,15)		0,13 (0,08–0,18)	
ACQ-pisteiden muutos*	-0,25 (-0,34–(-0,16))		-0,33 (-0,43–(-0,23))	
ASUI-pisteiden muutos*	0,05 (0,03–0,07)		0,06 (0,05–0,08)	
AQLQ-pisteiden muutos*	0,23 (0,16–0,39)		0,35 (0,22–0,47)	

FEV₁: uloshengityksen sekuntikapasiteetti; ACQ: astman hallinta -mittari (kliinisesti merkittävänä pidetään 0,5 pisteen muutosta); ASUI: astmaoireiden hyötyindeksi (kliinisesti merkittävänä pidetään 0,08–0,09 pisteen muutosta); AQLQ: astmaspesifinen elämänlaatumittari (kliinisesti merkittävänä pidetään noin 0,5 pisteen muutosta).

*Ryhmien välinen ero mittausarvojen/pisteiden muutoksessa alkutilanteeseen verrattuna (LS mean difference, 95 %:n luottamusväli).

¹ Huono astman hoitotasapaino; veren eosinofiilipitoisuus \geq 400 solua/ μ l; korkea-annoksinen inhaloitava kortisoni sekä toinen ylläpitolääke; \geq 2 pahenemisvaihetta kuluneen 12 kk:n aikana, vähintään yksi sairaalaohoitajakso/ensiapukäynti tai jaksottaisia oraalaisia kortisonikuureja; hoito tapahtuu erikoissairaanhoidossa

Täydentävänä tietona voidaan todeta, että astman vaikeusasteen lisäksi tutkimusten 1 ja 2 potilaat eroavat myös muilta ominaisuuksiltaan reslitsumabi-hoidon mahdolliseen suomalaiseen kohderyhmään kuuluvista astmapotilaista. Esimerkiksi tutkimuspotilaiden mediaani-ikä (48–49 vuotta) oli 10 vuotta alhaisempi kuin suomalaisten erityiskorvattaviin astmalääkkeisiin oikeutettujen aikuisten mediaani-ikä (58 vuotta, Kelan tiedonanto). Hyvin tavallinen haaste kliinisissä tutkimuksissa on, ettei tutkimusväestö vastaa ominaisuuksiltaan kyseisen sairauden todellista potilasjoukkoa.

Lääkehoitojen vertailuun liittyvät rajoitteet

Kommentissaan myyntiluvan haltija toteaa, että vuonna 2016 julkaistun meta-analyysin mukaan reslitsumabi vaikutti olevan tehokkain hoitovaihtoehto pahenemisvaiheiden vähentämisessä ja keuhkofunktion parantamisessa vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavilla potilailla (Cabon ym. 2016). Mepolitsumabi 100 mg:n sekä benralitsumabi 20 mg:n annoksella vaikuttivat olevan myös hyviä hoitovaihtoehtoja.

Fimea haluaa kiinnittää huomiota Cabon ja kumppaneiden (2016) tulkintaan epäsuoran vertailun tuloksista: Artikkelin pohdinnassa tutkijat toteavat, että epäsuoran vertailun tuloksiin liittyy epävarmuutta ja niitä tulisi tulkita varoen. Tutkijoiden näkemyksen mukaan on lähes mahdotonta tehdä lopullisia päätelmiä siitä, mikä vertailuista hoitovaihtoehdoista on paras.

Reslitsumabi- ja mepolitsumabi-tutkimukset eivät ole samanlaisia esimerkiksi tutkimusväestöjen eosinofiilipitoisuuksien suhteen (kts. arviointiraportin luku 3.5 epäsuora vertailu, s. 20). Epäsuora vertailu perustuu oletukseen, että tutkimukset ovat riittävän samankaltaisia, jotta niiden tulokset voidaan yhdistää meta-analyysin avulla. Erityisesti hoidon vaikutusta muovaavien muuttujien tulee olla riittävän samanlaisia epäsuoraan vertailuun mukaan otettavissa tutkimuksissa. Veren eosinofiilipitoisuus näyttää olevan merkittävä reslitsumabi-hoidon vaikutusta muovaava tekijä. Se on osoitettu 3084-tutkimuksessa (Corren ym. 2016), jossa tutkimusväestöä ei ole rajattu veren eosinofiilipitoisuuden perusteella. Tässä tutkimuksessa ei havaittu eroa uloshengityksen sekuntikapasiteetissa (FEV₁) reslitsumabi-hoitoa (n = 395) ja lumetta (n = 97) saaneiden potilaiden välillä. Tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella potilaat, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli lähtötilanteessa alhainen, eivät hyötäneet reslitsumabi-hoidosta. Sen sijaan potilailla, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 400 solua/μl, reslitsumabin vaikutus oli merkittävä.

Cabonin ym. 2016 meta-analyysissä raportoidaan alaryhmäanalyysin tulokset potilaille, joiden veren eosinofiilipitoisuus on yli 300 solua/μl. Artikkelin perusteella jää epäselväksi, mistä mepolitsumabi-hoidon vaikutusestimaatit ovat peräisin. Toisin sanoen meta-analyysissä raportoidut estimaatit vaikuttavat olevan erilaiset kuin toisessa lähteessä raportoidut vastaavat estimaatit (vrt. Ortega ym. 2016).

Myyntiluvan haltija toteaa myös, että Wangin ja kumppaneiden (2016) meta-analyysissä reslitsumabi osoittautui paremmin siedetyksi ja kaikissa päätetapahtumissa tehokkaammaksi mepolitsumabiin ja benralitsumabiin verrattuna. Fimean näkemyksen mukaan myöskään tässä analyysissä ei ole riittävästi huomioitu eroja reslitsumabi- ja mepolitsumabi-tutkimusväestöjen eosinofiilipitoisuuksissa.

Edellisistä seikoista johtuen reslitsumabi- ja mepolitsumabi-hoitoja ei voida täysin luotettavasti verrata toisiinsa tutkimusnäytön perusteella, vaikkakin hoidon kohderyhmä käytännössä sekä hoitojen vaikutukset ovat verrattain samansuuntaisia.

Hoidon kustannukset ja budjettivaikutusmalli

Reslitsumabi-hoidon kustannukset laskettiin tukkuhinnan perusteella. Analyysissä ei ole huomioitu mahdollisia sairaaloille annettavia alennuksia. Alennukset vaikuttaisivat mallissa ainoastaan lääkekustannuksiin suorassa suhteessa.

Toisin kuin myyntiluvan haltijan vastineessa esitetään, arviossa on huomioitu myyntiluvan haltijan ilmoittama tieto lähiaikoina markkinoille tulevasta 25 mg:n ampullista ja sen hinnasta. Analyysi on tehty vastaamaan tilannetta, jossa pienempi pakkaukoko on markkinoilla. Ennen pienemmän pakkauksen markkinoille tuloa lääkehävikki ja lääkekustannukset ovat Fimean raportissa esittämiä laskelmia suurempia, mikäli annostelu toteutetaan valmisteyhteenvedon mukaisesti. Kustannukset laskettiin esimerkkipotilaalle, jonka painoksi arvioitiin 77,8 kg

(suomalaisten miesten ja naisten keskipaino väestön sukupuolijakaumalla painotettuna). Tämä on tavanomainen käytäntö kustannuslaskelmissa, ja lääkehävikkiä syntyy lähes aina jonkin verran, kun lääkkeen annostelu perustuu potilaan painoon.

Fimean budjettivaikutusanalyysissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sekä muut terveydenhuollon suorat kustannukset (päivystyskäynnit, sairaalahoito). Lisäksi huomioitiin sairauslomista ja sairaalajaksoista aiheutuvan työajan menetyksen arvo. Oireiden lievittymistä tai potilaan saamaa hyötyä vähentyneistä astman pahenemisvaiheista ei voida rahallisesti arvottaa budjettivaikutusanalyysissa. Toisaalta Fimean arviointiraportissa todetaan, että reslitsumabin vaikutukset elämänlaatuun (AQLQ), astmaoireisiin (ASUI), astman hallintaan (ACQ-7) ja uloshengityksen sekuntikapasiteettiin (FEV₁) ovat lumeeseen verrattuna pieniä eikä niitä voida pitää kliinisesti merkittävänä.

Lähteet

Cabon Y, Molinari N, Marin G, ym. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: Global and indirect meta-analysis of randomized placebo-controlled trials Clin Exp Allergy 2016; doi: 10.1111/cea.12853 [Epub ahead of print]

Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME ym. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med. 2015 May;3(5):355-66.

Corren J, Weinstein S, Janka L ym. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients with Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. CHEST (2016), doi: 10.1016/j.chest.2016.03.018.

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CINQAERO: EPAR – Public assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/003912/0000. First published 2.9.2016 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003912/WC500212252.pdf [siteerattu 20.1.2016] Tekstiviite (EPAR 2016)

Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention – updated 2016. Saatavissa: <http://ginasthma.org/> [siteerattu 2.9.2016]. Tekstiviite (GINA 2016)

Härkönen U, Kiviniemi V, Multanen S, ym. Reslitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 14/2016. 35 s. ISBN 978-952-5624-71-7. http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/2016_14_Reslitsumabi+vaikean+eosinofiilisen+astman+hoidossa.pdf/13722b81-b522-4c76-bf0b-8d3a9f8035da [siteerattu 19.1.2017]

Ortega HG, Yancey SW, ym. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-56.

Valmisteyhteenvedo, reslitsumabi (Cinqaero®), 2.9.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf [siteerattu 19.1.2017]

Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and safety of anti-interleukin-5 therapy in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. PLoS One 2016; 11(11):e0166833.