

Nimi: Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Laatija: Ratiopharm Oy, Anni Saukkonen, Marcus Dahlman
Päiväys: 15.01.2017
Asia: Tevan vastine Fimean arviointiraporttiin

Härkönen U, Kiviniemi V, Multanen S, Oravilahti T, Rannanheimo P. 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.

1 JOHDANTO

Ratiopharm Oy ("**Teva**") on käynyt läpi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea ("**Fimea**") arviointiraportin koskien reslitsumabia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Kiitämme mahdollisuudesta kommentoida valmista dokumenttia.

Teva on samaa mieltä kansallisten lääkkeiden vaikuttavuusarvioinnin tärkeydestä ja siitä, että lisää tietoa terveydenhuollon resurssien jakoa koskevien päätösten tueksi tarvitaan nyt ja tulevaisuudessa. Arviointiprosesseja rakennettaessa on erityisen tärkeää, että pyritään käyttämään olemassa olevaa oleellista näyttöä, korkeatasoisia laatustandardeja sekä mahdollistamaan innovaatiot erityisesti niille potilaille, joilla hoidon hyöty on merkittävä. Teva on sitoutunut tekemään yhteistyötä viranomaisten sekä muiden sidosryhmien kanssa edellä mainitun turvaamiseksi.

2 RESLITSUMABIN KLIININEN HYÖTY VAIKEAN EOSINOFIILISEN ASTMAN ALARYHMISSÄ

Astman hoidon tavoitteina ovat oireettomuus, keuhkojen normaali toiminta ja pahenemisvaiheiden estäminen (Astma - Käypä Hoito, 2012). Reslitsumabi, humanisoitu IL-5-vasta-aine, vähentää oireita, parantaa keuhkojen toimintaa sekä pienentää riskiä uusille pahenemisvaiheille huonossa hoitotasapainossa olevilla vaikeilla astmaatikoilla, joilla veren eosinofiilit ovat ≥ 400 solua/ μ l (Castro ym. 2015, Valmisteyhteenveto CINQAERO®). Lisäksi reslitsumabi parantaa potilaan elämänlaatua. Nämä merkittävät parannukset vaikuttavat oleellisesti potilaan jokapäiväiseen elämään, jossa eosinofiilinen tulehdus on ylläpitänyt huonoa hoitotasapainoa. Reslitsumabi tarjoaakin merkittävän avun huonossa hoitotasapainossa oleville vaikeille astmaatikoille, joille hoitovaihtoehtoja on toistaiseksi olemassa rajallisesti.

Teva on sitoutunut tekemään yhteistyötä Fimean ja Palveluvalikoimaneuvoston, PALKO:n, kanssa, jotta reslitsumabista eniten hyötyvä potilasjoukko saadaan määriteltyä entistä paremmin. Teva tekee vastaavaa yhteistyötä viranomaisten kanssa muissakin maissa, kuten esimerkiksi NICE:n (*The National Institute for Health and Care*

Excellence) kanssa Yhdistyneessä Kuningaskunnassa sekä TLV:n (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) kanssa Ruotsissa. Reslitsumabin tuote-elinkaaren ollessa vasta alussa on reslitsumabia koskeva tutkimusnäyttö vielä rajallista ja osa tutkimustiedosta vielä julkaisematonta. Reslitsumabia koskevan tutkimusnäytön määrän oletetaan kuitenkin tulevaisuudessa kasvavan uusien tutkimuksien ja julkaisujen myötä. Lisäksi käytännön kokemukset kontrolloitujen kliinisten kokeiden ulkopuolelta laajentavat ja tarkentavat olemassa olevaa tietoa. Olemassa oleva näyttö viittaa siihen, että reslitsumabista hyötyvä potilas on eosinofiilinen vaikea astmaatikko, jolla on:

- huonossa hoitotasapainossa oleva astma;
- veren kohonneet eosinofiilit, ≥ 400 solua/ μ l;
- korkea-annoksinen inhaloitava kortisonilääkitys sekä lisäksi jokin toinen ylläpitohoitoon tarkoitettu lääke (GINA 4/5 -luokat);
- ≥ 2 pahenemisvaihetta kuluneen 12 kuukauden aikana tai jaksottaisia oraalisen steroidin kuureja tai vähintään yksi sairaalahoitajakso/ensiapukäynti; ja
- hoito tapahtuu erikoissairaanhoidossa.

Lukuisat astman pahenemisvaiheet ovat merkittävän tautitaakan sekä yhteiskunnan kustannusten taustalla nykyhetkessä, mutta samalla osaltaan myös ennustavat edelleen heikentyvää työkykyä tulevaisuudessa, mikäli potilas pysyy huonossa hoitotasapainossa.

3 LÄÄKEHOITOJEN VERTAILU

Vaikean astman biologisten hoitojen tehoa ja turvallisuutta keskenään suoraan vertailevia kliinisiä tutkimuksia ei toistaiseksi ole tehty. Tässä tilanteessa meta-analyysit ovat yksi mahdollinen vaihtoehto verrata epäsuorasti hoitojen vaikutuksia. Vuonna 2016 julkaistun meta-analyysin mukaan reslitsumabi vaikutti olevan tehokkain pahenemisvaiheiden vähentämisessä ja keuhkofunktion parantamisessa vaikeilla eosinofiilillä potilailla (Capon ym. 2016). Mepolitsumabi 100 mg:n sekä benralitsumabi 20 mg:n annoksella vaikuttivat olevan myös hyviä hoitovaihtoehtoja. Wangin ja kumppaneiden julkaisussa puolestaan havaittiin, että anti-IL-5 hoito oli tehokasta ja hyvin siedettyä ja näin ollen hyödyllinen lisähoito erityisesti vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavilla (Wang ym. 2016). Tämän lisäksi kyseisessä meta-analyysissä reslitsumabi osoittautui paremmin siedetyksi ja kaikissa päätetapahtumissa tehokkaammaksi mepolitsumabiin ja benralitsumabiin verrattuna.

4 POTILAAN SEURANTA JA ARVIOINTI

Raportissa esitelty algoritmi luotiin Castro ym. 2015 tutkimustuloksiin perustuen ja kriteerit hoitovasteen saavuttaneille ja toisaalta ei-hoitovastetta saaneille määritettiin myös kyseisiin tutkimustuloksiin perustuen. Lisäksi kriteerit ja algoritmi hyväksyttiin kansainvälisessä kliinikkoasiantuntijaryhmässä. Kliinikoiden ja viranomaisten toiveena onkin ollut käytännönläheisen ja matemaattisen mallin luominen uusien lääkkeiden hoitovasteen arvioinnille. Vaikkei suomalainen kliininen käytäntö ja potilastietojen systemaattinen kerääminen vaikeassa astmassa vielä tänä päivänä mahdollista

reslitsumabille suunnitellun algoritmin käyttöä sellaisenaan, voi hoitotyö ja hoidon seuranta kehittyä ajan kanssa, jolloin tämän tyyppistä matemaattista arviointia voidaan soveltuvin osin hyödyntää potilaan hoidon ohjaamisessa.

5 HOIDON KUSTANNUKSET

Reslitsumabi-hoidon kustannukset on arvioitu raportissa lyhyen aikavälin hoitoon perustuen ja kustannusten kannalta huonoimpaan skenaarioon nojaten eikä näkemyksemme mukaan kuvasta todellisuutta, jossa keskipainon ympärille asettuu joukko potilaita, joista osa tarvitsee kaksi ja osa kolme 100 mg:n ampullia. Tämän lisäksi tuleva 25 mg:n ampulli tulee vähentämään lääkehukkaa. Kustannuslaskelmissa tulisi lisäksi huomioida, että Teva on ilmoittanut Fimealle CINQAERO:n® tukkuhinnan.

6 BUDJETTIVAIKUTUSMALLIN RAJOITTEET

Mielestämme on tärkeää tuoda esiin raportissa käytetyn budjettivaikutusmallin rajoitteet, sillä kyseisen mallin avulla voidaan tarkastella ainoastaan suppeaa aluetta reslitsumabin tehosta ja hyödyistä potilaalle. Malli rajoittuu ainoastaan sairaalakäyntien ja sairauspoissaolojen tarkasteluun. Nämä ovat merkittäviä tapahtumia ja mittareita, mutta eivät kuvasta reslitsumabin tehoa kattavasti. Esimerkiksi oireiden lievitystä tai potilaan vähentyneistä pahenemisvaiheista johtuvaa hyötyä ei ole huomioitu mallissa. Lisäksi nykytietämyksen mukaan keuhkofunktion paraneminen ja pahenemisvaiheiden määrän väheneminen ovat yhteydessä taudin aktiivisuuden vähenemiseen ja tätä kautta vaikeusasteen helpottumiseen (Bousquet ym. 2000, Haahtela ym. 2009, O'Byrne ym. 2009).

Vertailuna on syytä huomioida, että yksikään syöpälääke ei olisi kustannusneutraalia hoitoa, jos pelkästään sairaalahoidon määrän väheneminen huomioitaisiin kustannuksissa. Lisäelinvuodet ja/tai -kuukaudet ovat olennainen osa arviota ja ne määrittelevät osaltaan syöpälääkkeen hyödyn. Vastaavasti astmassa potilaan oireiden lievitys sekä pahenemisvaiheiden väheneminen kertovat olennaisesti hoidon hyödyistä.

Lopuksi, jotta tautitaakaltaan vaikeimmille ja CINQAERO®-hoidosta parhaiten hyötyville astmapotilaille mahdollistetaan tarpeellinen uusi lääkehoito myös Suomessa, on tärkeää turvata vankka oleellisen näytön ja esimerkiksi tarkempien alaryhmäanalyysien tulokset huomioiva vaikuttavuusarviointiprosessi.

TEVAN YHTEYSHENKILÖT

Anni Saukkonen
Medical Advisor
Teva Finland
+358 443 100 488
anni.saukkonen@tevaeu.com

Marcus Dahlman
Head of Market Access
Teva Nordics
+46 709 420 740
marcus.dahlman@teva.se

VIITTEET

Astma (online). Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Keuhkolääkäriyhdistys ry:n, Suomen Lastenlääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Kliinisen Fysiologian Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2012 (viitattu 13.1.2017). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.fi

Bateman ED, Zangrilli J, Germinaro M, Weiss S, Castro M. Association between early improvements in lung function and asthma control with reslizumab and the annual rate of asthma exacerbations. Poster P732 presented at the American Thoracic Society international congress, San Francisco, CA, USA, May 13–18, 2016.

Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1720-45.

Cabon Y, Molinari N, Marin G, Vachier I, Gamez AS, Chanez P, Bourdin A. 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]

Canvin J, Noble R, Djukanovic R, Curran M, Weiss S, Torvinen S, Sun SX, Zangrilli J. Early identification of responders to reslizumab at 16 weeks using an algorithm derived from the pivotal clinical studies of severe eosinophilic asthma (SEA) patients. European Respiratory Society (ERS) International Conference, Sept 2016, London UK. Poster #OA2998

Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle G, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. 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; 3:355-366.

Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Malmberg LP, Ryttilä P, Nikander K, Persson T, Selroos O. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Dec;124(6):1180-5.

O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. on behalf of the START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.

Valmisteyhteenveto CINQAERO® (reslizumabi), päivitetty 08/2016

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. doi: 10.1371/journal.pone.0166833