

Benralitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa (Fimea KAI 9/2018):

Fimean vastaus myyntiluvan haltijan kommentteihin

Fimea julkaisi 17.5.2018 arviointiraportin, jossa selvitettiin benralitsumabin vaikutuksia ja kustannuksia vaikean eosinofiilisen astman hoidossa. Julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia, ja määräaikaan mennessä ainoastaan benralitsumabin myyntiluvan haltija (AstraZeneca Oy) lähetti kommenttinsa. Kommentit on julkaistu erillisenä liitteenä. Kiitämme kommentteista ja saadusta palautteesta. Kommenttien perusteella emme kuitenkaan katso aiheelliseksi muuttaa dokumentaatiotamme tutkimusnäytöstä ja sen tulkinnasta. Nostamme tässä yhteydessä esiin joitakin yksittäisiä näkökohtia, joita haluamme vielä selvittää.

Tutkimuspopulaatiot eivät vastaa hoidon todennäköistä kohderyhmää

Myyntiluvan haltija tuo esiin näkemyksensä, että biologisten lääkkeiden käyttö tulisi kohdentaa GINA 2018 -suosituksen mukaisesti vain erittäin vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavien potilaiden hoitoon. Fimea yhtyy tähän näkemykseen, ja GINA 2018 -suositusta on referoitu myös Fimean arviointiraportissa. Kuten arviointiraportin pohdinnasta käy ilmi, suurimmalla osalla (noin 80–90 %) SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten potilaista astman vaikeusaste ei ollut erittäin vaikea (GINA 5), vaan lievempi. Fimealla ei ollut käytettävissä alaryhmäanalyysien tuloksia niistä potilaista, joiden astma oli erittäin vaikea (GINA 5). Hyvin yleinen ongelma lääketutkimuksissa on, että tutkimuksissa mukana olleet potilaat eivät vastaa ominaisuuksiltaan niitä potilaita, joille hoitoa ajatellaan kohdennettavan tosielämässä.

SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimusten hyödyntäminen arvioinnissa

Myyntiluvan haltija kokee, että Fimean arvioinnissa olisi pitänyt huomioida laajemmin ZONDA-tutkimuksen tuloksia. Sekä benralitsumabin myyntilupa että Fimean hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi perustuvat pääasiassa SIROCCO-, CALIMA- ja ZONDA-tutkimuksiin. Fimean arviointiraportissa on esitetty tuloksia tasapuolisesti kaikista näistä tutkimuksista. Benralitsumabin kliinistä tehoa on tutkittu lähinnä SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksissa (yhteensä 2510 potilasta). ZONDA-tutkimus (yhteensä 220 potilasta) on tähdännyt ensisijaisesti vain kortikosteroidin vähentämisen tarkasteluun.

Systemisen kortikosteroidin käytön vaikutus benralitsumabi-hoidon tehoon

Myyntiluvan haltija esittää kommenttina kohdassa 1b), että systemisen kortikosteroidin (OCS) käytön vaikutuksesta benralitsumabi-hoidon tehoon on julkaistu uutta tietoa posterina ATS-kongressissa (Bleeker 2018). Posterit perustuu SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten yhdistettyyn post hoc -analyysiin ja siinä raportoidaan muun muassa seuraavat tulokset potilaista, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli vähintään 300 solua/ μ l: astman pahenemisvaiheet vähentyivät lumeeseen verrattuna 62 % niillä, jotka käyttivät systeemistä steroidia ja 38 % niillä, jotka eivät käyttäneet. Posterissa ei ole esitetty absoluuttisia tuloksia eli pahenemisvaiheiden lukumääriä ennen hoitoa ja sen jälkeen.

Lisäksi posterissa esitettyjen tietojen perusteella ei ole mahdollista tehdä tilastollista vertailua ryhmien välillä (OCS-käyttäjät vs. ei-käyttäjät).

Fimean arviointiraportissa (taulukko 9) esitetään hyvin samankaltaiset tulokset, joiden mukaan pahenemisvaiheet vähentyivät systeemistä steroidia käyttäneillä 57 % ja 37 % niillä, jotka eivät käyttäneet. Fimean raportissa on esitetty ilmaantuvuustiheyksien suhteet ja niiden 95 %:n luottamusvälit, joiden perusteella ei ole syytä olettaa, että vaikutus olisi heterogeeninen näissä kahdessa alaryhmässä. Näiden perusteella olemme päätyneet toteamaan, että ”Benralitsumabin vaikutus kliinisesti merkittävien astman pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuteen on samanlainen riippumatta siitä, käyttikö potilas systeemistä kortikosteroidia ylläpitohoitona vai ei.” Bleecker 2018 -posterissa julkaistujen tietojen perusteella emme katso aiheelliseksi muuttaa tätä johtopäätöstä.

Lähteet

Bleecker ER, Wechsler ME, J. Mark FitzGerald JM ym. Influence of Key Clinical Baseline Factors on Benralizumab Efficacy for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma. Poster 424, ATS San Diego, May 2018