

AstraZeneca Oy:n kommentit Fimean toukokuussa 2018 julkaisemaan Benralitsumabi vaikean eosinofiilisen astman hoidossa -arviointiraporttiin

Johdanto

AstraZeneca haluaa kiittää Fimeaa benralitsumabista tehdystä arvioinnista ja pitää sairaalalääkkeiden arvioinnissa tapahtunutta kehityssuuntausta erittäin positiivisena asiana.

AstraZeneca tekee tiivistä yhteistyötä eri lääkealan toimijoiden kanssa innovatiivisten ja potilaiden hoitoa merkittävästi parantavien lääkkeiden nopean ja hallitun käyttöönoton mahdollistamiseksi myös Suomessa. Kannatamme sairaalavalmisteiden arviointia ja näemme, että laadukas lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointi mahdollistaa osaltaan julkisen terveydenhuollon voimavarojen järkevää hyödyntämistä ja toimintamahdollisuuksien parantamista.

AstraZenecan mielestä benralitsumabin arvioinnissa on kuitenkin epäkohtia, joihin tulisi kiinnittää huomiota. Näistä ehdottomasti tärkeimpänä näemme potilaspopulaation, jota Fimea on käyttänyt benralitsumabin arvioinnin perustana. Fimean internet -sivujen mukaan sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin tavoitteena on ”tuottaa tietoa uuden sairaalassa käytettävän lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista tilanteessa, jossa lääkkeen käyttöönottoa harkitaan sairaalassa”. Yliääkäreiltä sekä vaikeita astmaatikkoja hoitavilta klinikoilta saamamme hyvinkin yhtenäisen palautteen perusteella, benralitsumabi -hoitoa harkitaan käytettäväksi selvästi vaikeampaa astmaa sairastavilla potilailla verrattuna Fimean arvioinnissaan käyttämään.

Benralitsumabi-tutkimusten kliininen merkittävyys arvioinnin kannalta

Benralitsumabin myyntiluvan perustana on kolme pivotaalitutkimusta: SIROCCO, CALIMA ja ZONDA, jotka poikkeavat suuresti toisistaan potilaspopulaatioiden osalta. Fimean benralitsumabi- arvioinnin perustana käyttämä potilasryhmä on valtaosin otettu kahdesta suurimmasta tutkimuksesta, SIROCCO:sta ja CALIMA:sta. Näissä tutkimuksissa etsittiin benralitsumabi-hoidolle sopivaa potilaspopulaatiota, jonka takia niihin otettiin mukaan taudin vaikeusasteeltaan hyvin erilaisia potilaita. Näistä syistä johtuen Fimean arvioinnissa käyttämät SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten alaryhmäanalyysien potilaat, joilla veren eosinofiilipitoisuus oli $300 \geq$ solua/ μ l, eivät keskimäärin vastaa taudin vaikeusasteeltaan sitä potilaspopulaatiota, jonka Suomessa katsotaan soveltuvan biologisille hoidoille. Tämän lisäksi, etenkin CALIMA-tutkimuksessa, nähtiin poikkeuksellisen suuri vaste plaseboryhmässä, jonka vuoksi ero esim. absoluuttisessa pahenemisvaiheiden määrässä jäi vaatimattomaksi.

AstraZeneca suunnitteli ZONDA-tutkimuksen osoittaakseen benralitsumabi-hoidon hyödyt vaikeahoitoisilla astmapotilailla, jotka olivat riippuvaisia systeemisistä kortikosteroideista. ZONDA:n varsinaiseen tutkimusvaiheeseen otettiin mukaan ainoastaan potilaita, joiden oli käytettävä yli 5 mg/päivä kortikosteroidi-annosta pitääkseen astma edes jollakin tapaa hallinnassa. Tutkimuksessa osoitettiin, kuinka benralitsumabin kahdeksan viikon välein annostelulla (Q8W) saadaan merkittäviä parannuksia pahenemisvaiheissa, sairaalahoitoa tai ensiapukäyntiä vaativissa pahenemisvaiheissa ja elämänlaadussa, vaikka systeemisiä kortikosteroidi-annoksia pienennettiin merkittävästi enemmän benralitsumabi-ryhmässä. Tutkimuksen aikana jopa 52 % potilaista, joiden kortikosteroidi-annos tutkimuksen alussa oli alle 12,5 mg/päivä pääsi kokonaan eroon

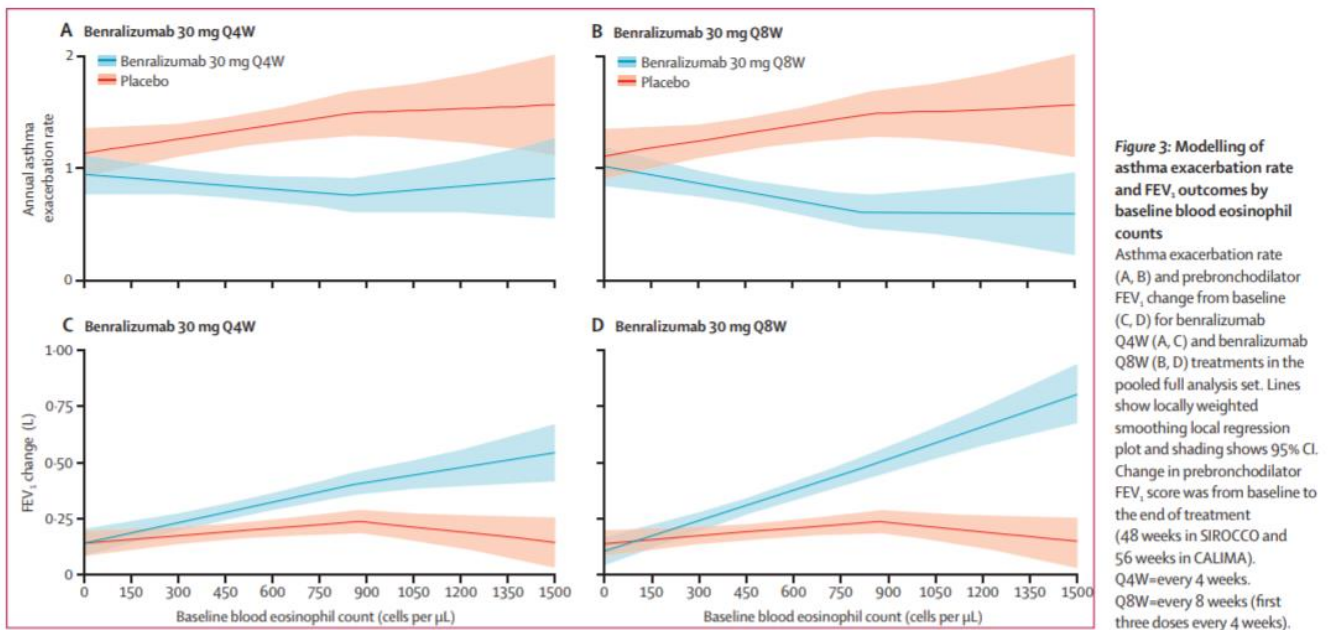
kortikosteroideista, kun vastaava luku lumeryhmässä oli 19 %. AstraZenecan mielestä ZONDA-tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti erittäin merkittäviä ja ne on tehty potilaspopulaatiossa, joka on astman vaikeahoitoisuuden suhteen jo lähellä sitä potilasjoukkoa, jolle Suomessa harkitaan biologisen lääkkeen käyttöönottoa. Tästä syystä AstraZeneca kokee, että ZONDA-tutkimusten tuloksia tulisi ottaa laajemmin huomioon. Myöskään Fimean referoima Cochrane-katsaus ei sisällä ZONDA-tutkimusta, mikä lisää entisestään SIROCCO- ja CALIMA- tutkimusten painoarvoa Fimean arvioinnissa.

Fimean benralitsumabin arvionnissa esittämät väittämät

AstraZenecan mielestä Fimean arviointi on tehty potilailla, jotka eivät keskimäärin vastaa taudin vaikeusasteeltaan sitä potilaspopulaatiota, jonka Suomessa katsotaan soveltuvan biologisille hoidoille. Kuitenkin esitämme näkemyksemme alla olevista Fimean arvioinnin johtopäätöksistä.

1) ”Alaryhmäanalyysien perusteella veren eosinofiilipitoisuus tai systeemisen kortikosteroidin käyttö ylläpitohoitona ei näyttäisi vaikuttavan merkittävästi hoidon tehoon”

1a) Fimean johtopäätös siitä, että veren eosinofiilipitoisuuden määrällä ei näyttäisi olevan vaikutusta perustuu arvioinnin taulukkoon 9, johon numerot on otettu FitzGerald ym. 2017 julkaisun taulukosta 2. AstraZenecan mielestä taulukko ei anna oikeaa kuvaa vaikutussuhteesta, koska siinä on yhdistetty suuret eosinofiilipitoisuudet yhteen ryhmään, ≥ 450 solua/ μL . FitzGerald ym. 2017 artikkelin kuvassa 3 tarkastellaan laajemmin (kuva 1, alla) eosinofiilipitoisuuksien vaikutusta benralitsumabin tehoon. Benralitsumabin teho, sekä pahenemisvaiheiden että keuhkofunktion suhteen, näyttäisi kasvavan suhteessa eosinofiilien määrään. Tämä on kliinisesti tärkeä tieto, kun harkitaan biologiselle hoidolle sopivia potilaita Suomessa.



Kuva 1. Eosinofiilipitoisuuden vaikutus benralitsumabin aikaansamaan pahenemisvaiheiden vähenemiseen ja keuhkofunktion paranemiseen (FitzGerald ym. 2017).

1b) Kortikosteroidien käytön vaikutuksesta benralitsumabi-hoidon tehoon on julkaistu uutta tietoa (Bleecker 2018). Vuoden 2018 ATS-kongressissa julkaistussa posterissa on yhdistetty dataa SIROCCO- ja CALIMA-tutkimuksista ja siinä osoitetaan selvästi, kuinka systeemisiä kortikosteroideja käyttävät potilaat hyötyvät benralitsumabi-hoidosta merkittävästi enemmän kuin ne, jotka eivät käytä kortikosteroideja benralitsumabi hoitoa aloitettaessa. AstraZenecalla on lisäksi meneillään useita tutkimuksia ja analyyskejä, joiden tarkoituksena on selvittää minkälaiset potilaat hyötyvät eniten benralitsumabi-hoidosta.

2) ”Hoito ei myöskään paranna elämänlaatua”

Fimean tekemä johtopäätös tuntuu AstraZenecan mielestä turhan jyrkältä, sillä SIROCCO- ja CALIMA-tutkimukset on suunniteltu mittaamaan pahenemisvaiheiden vähenemistä, joten niiden voima ei välttämättä riitä osoittamaan hyötyä elämänlaadussa tutkimuksissa käytetyillä elämänlaatumittareilla. Lisäksi, koska hoidon aikaansaamat absoluuttiset muutokset potilaan elämänlaadussa ovat suoraan suhteessa siihen, mikä elämänlaatu on hoitoa aloitettaessa, kliinisesti merkittävän 0,5 pisteen (ACQ) muutoksen saavuttaminen SIROCCO- ja CALIMA-tutkimusten kaltaisessa potilaspopulaatiossa on erittäin haastavaa. Vaikka kliinisesti merkittävää eroa näiden tutkimusten potilailla ei saavutettu, ei se AstraZenecan mielestä tarkoita, etteikö benralitsumabi-hoidolla voisi olla vaikutusta elämänlaatuun. Esimerkiksi ZONDA-tutkimuksessa, jonka potilaspopulaatio on jo lähempänä sitä potilaspopulaatiota, jonka suomalaiset asiantuntijat näkevät soveltuvan biologisille hoidoille, ACQ-pisteissä nähtiin kliinisesti merkittävä ero Q8W- annostelulla.

3) ”Benralitsumabin vaikutusta systeemisten kortikosteroidien haittavaikutuksiin tai käytön vähenemiseen ilman aktiivista interventiota ei ole tutkittu”

3a) Benralitsumabilla ei ole tehty systeemisten kortikosteroidien haittavaikutusten vähentämiseen liittyvää tutkimusta. AstraZenecan näkemyksen mukaan systeemisten kortikosteroidien aiheuttamiin haittavaikutuksiin ja niiden kustannuksiin liittyy myös yleisesti ottaen paljon epävarmuutta ja toivommekin, että Fimean sekä asiasta kiinnostuneiden lääkeyritysten ja kliinikoiden kanssa voisimme yhdessä miettiä ratkaisua siihen, kuinka asiasta saataisiin lisää suomalaista tutkimustietoa.

3b) On totta, että ZONDA-tutkimuksessa steroidien vähentäminen tehtiin aktiivisen vähennysohjelman avulla, kuten vastaavissa tutkimuksissa yleensäkin. AstraZenecan ymmärryksen mukaan biologisten lääkkeiden aloitukseen Suomessa kuuluu aina lääkärin tekemä ohjeistus kortikosteroidien vähentämisestä, joten emme näe mitään syytä sille miksi ZONDA:ssa nähtyjä hyviä tuloksia ei voitaisi toistaa normaalissa kliinisessä työssä.

Arviointiprosessin kehittäminen

Pidämme arvioinnin kehittämistä yhteistyössä Fimean ja lääkeyritysten välillä tärkeänä. Arvioinnin tulisi perustua läheiseen kanssakäymiseen yrityksen ja Fimean välillä. Selkeä kehittämiskohde on näkemyksemme mukaan yrityksen mahdollisuus kommentoida arviointiraportin sisältöä ennen raportin julkaisemista, ei sen jälkeen.

Pidämme tärkeinä kliinisten asiantuntijoiden näkemyksiä uusien sairaalavalmisteiden tutkimusnäytöstä ja hoidollisesta arvosta. Näitä asiantuntijoiden näkemyksiä tulisi mielestämme hyödyntää arvioinneissa suuremmissa määrin.

Näkemyksemme mukaan korvausjärjestelmään kuuluvien ja sairaalavalmisteiden arviointien tulisi olla keskenään hyvin samankaltaisia. Tulisi olla yksi arviointitaho, joka tuottaa arvioinnit sekä korvausjärjestelmään kuuluvista valmisteista, että sairaalavalmisteista.

Yhteenveto

AstraZeneca tiedostaa, että biologiset lääkkeet ovat kalliita oraalisiin ja inhaloitaviin vaihtoehtoihin verrattuna ja on sitä mieltä, että niiden käyttö tulisi kohdistaa, GINA 2018 hoitosuositusten mukaisesti, erittäin vaikeaa eosinofiilistä astmaa sairastavien potilaiden hoitoon.

Ottaen huomioon Fimean arvioinnin perustana olevan potilasjoukon, Fimean kommentit ovat mielestämme turhan ehdottomia, emmekä ole samaa mieltä Fimean tekemästä johtopäätöksestä ”Hoitoa ei todennäköisesti voida pitää kustannusvaikuttavana ilman huomattavaa lääkkeen hinnan alennusta tai muuta hallitun käyttöönoton sopimukseen liittyvää menettelyä”. Olemme vakuuttuneita siitä, että benralitsumabi-hoito on kustannusvaikuttavaa, kun se kohdennetaan oikeisiin potilaisiin.

AstraZeneca Oy:n puolesta,

Mika Punkari

Marion Carson

Joni Alvesalo

Market Access and
Governmental Affairs
Director

Medical Advisor

Medical Affairs Manager

Viitteet:

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* 2017;6(1):51–64.

Bleecker ER, ym. Influence of Key Clinical Baseline Factors on Benralizumab Efficacy for Patients with Severe, Uncontrolled Asthma. Poster 424, ATS San Diego 2018