



VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA  
PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS  
SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

UAB „AstraZeneca Lietuva“  
astrazeneca.lithuania@astrazeneca.com

2018-03-27

Nr. (118)AR-  
2458

Kopija:

↓ 2018-03-28

Nr. (10.3.2.1-  
25)10-2521

Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos  
Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos  
priemonių kompensavimo komisijai

**SIŪLOMO ĮRAŠYTI Į KOMPENSAVIMO SĄRAŠUS VAISTINIO PREPARATO  
FASENRA (BENRALIZUMABAS) TERAPINĖS VERTĖS NUSTATYMO PROTOKOLAS**

1. Bendroji informacija

1.1. Vaistinio preparato prekinis pavadinimas, veiklioji medžiaga, vaisto forma ir stiprumas

*FASENRA (benralizumabas)* - 30 mg infuzinis tirpalas užpildytame švirkšte.

1.2. Registruotos vaistinio preparato indikacijos

Benralizumabas yra skirtas suaugusių pacientų papildomam palaikomajam gydymui nuo sunkios eozinofilinės astmos, kuri kontroliuojama nepakankamai, nepaisant didelių įkvepiamų kortikosteroidų dozių vartojimo kartu su ilgo veikimo  $\beta$  agonistais.

1.3. Siūlomos kompensuoti indikacijos (TLK-10-AM kodai)

Astma (TLK-10-AM kodas J45).

1.4. Siūlomi apribojimai

Pagal registruotą indikaciją

2. Farmakologinio naujoviškumo vertinimas

2.1. Vaistinio preparato grupė, veikimo mechanizmas ir reikšmė gydant siūlomą ligą

Valstybės biudžetinė įstaiga, Žirmūnų g.139A, LT-09120 Vilnius,  
tel. (8 5) 263 9264, faks. (8 5) 263 9265, el. p. vvkt@vvkt.lt  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 191351864

Farmakoterapinė grupė: vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų, kiti sisteminio poveikio vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų, ATC kodas – R03DX10.

### Veikimo mechanizmas

Benralizumabas – tai humanizuoti afukozilinti monokloniniai antikūnai (IgG1 kapa) prieš eozinofilus. Jis dideliu afinitetu ir specifiškumu prisijungia prie žmogaus interleukino-5 receptorių alfa subvienetų (IL-5R $\alpha$ ). IL-5 receptoriai yra specifiškai išreikšti eozinofilų ir bazofilų paviršiuje. Be to, dėl fukozės Fc domene nebuvimo benralizumabas turi didelį afinitetą Fc $\gamma$ RIII receptoriams ant imuninių efektorinių ląstelių (pvz., natūralių kilerių). Tai sustiprina nuo antikūnų priklausomą ląstelinį citotoksinį poveikį (angl. *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*), todėl sukelia eozinofilų ir bazofilų apoptozę, dėl kurios susilpnėja eozinofilinis uždegimas.

### Dozavimas

Rekomenduojama švirkšti 30 mg benralizumabo po oda: pirmas 3 dozes kas 4 savaites ir paskui – kas 8 savaites.

Benralizumabas skirtas ilgalaikiam gydymui. Dėl tolesnio gydymo reikia spręsti bent kartą per metus, atsižvelgiant į ligos sunkumą, paūmėjimų kontrolės lygį ir eozinofilų kiekį kraujyje.

## 2.2. Farmakologinio naujoviškumo įvertinimas balais (pažymėti)

Vaistinio preparato farmakologinio naujoviškumo kriterijus	Balai
Veiklioji medžiaga jau kompensuojama, kai kitą vaistinio preparato formą, norima įrašyti į Ligų ir kompensuojamųjų vaistinių preparatų joms gydyti sąrašą (A sąrašą)	2 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, priklausanti jau įrašytai vaistinių preparatų grupei, kuriai būdingas toks pat veikimo mechanizmas (tas pat ATC ketvirtas lygmuo)	3 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu konkrečiai ligai gydyti, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami	4 <input checked="" type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligos, kuri iki šiol buvo gydoma kitais ne medikamentiniais būdais	5 <input type="checkbox"/>
Nauja veiklioji medžiaga, skirta ligai, kuriai iki šiol gydymo nebuvo, etiologiškai ar patogeneziškai gydyti	5 <input type="checkbox"/>

## 2.3.

Benralizumabas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas - R03DX10), su nauju veikimo mechanizmu, skirtas sunkios eozinofilinės astmos papildomam palaikomajam gydymui, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

## 3. Terapinės naudos vertinimas

3.1. Pateikti klinikiniai tyrimai ir jų kokybės vertinimas pagal Jadad kriterijus (maksimalus balų skaičius 5):

- **SIROCCO.** Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta$ (2)-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
- **CALIMA.** FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled,

*eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.*

- **ZONDA.** Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med.* 2017 Jun 22;376(25):2448-2458

Tyrimo kodas arba autorius, publikacijos data	Jadad kriterijai							
	Ar tyrimas randomizuotas?*	Aprašytas randomizacijos metodas		Ar tyrimas dvigubai aklas?*	Aprašytas dvigubo aklumo metodas		Ar aprašyta, kiek tiriamųjų ir kodėl nebaigė tyrimo?*	Balų suma
		Tinkamas*	Netinkamas**		Tinkamas*	Netinkamas**		
<b>SIROCCO</b>	1	0		1	1		1	4
<b>CALIMA</b>	1	0		1	1		1	4
<b>ZONDA</b>	1	0		1	1		1	4

\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

\*\* Atsakymas taip vertinamas 1 balu, ne – 0 balu.

### 3.2. Vaistinio preparato efektyvumas

Terapinei naudai nustatyti pateikti 3 randomizuoti, III fazės, dvigubai akli, paralelinių grupių, placebo kontroliuojami klinikiniai tyrimai: SIROCCO, CALIMA ir ZONDA, kuriuose lygintas benrolizumabo veiksmingumas ir saugumas lyginant su placebo, juos skiriant sunkia nekontroliuojama astma sergantiems tiriamiesiems. SIROCCO tyrimo metu gydymas tiriamuoju vaistiniu preparatu skirtas 48 savaites, CALIMA – 56 savaites, o ZONDA – 28 savaites.

#### • SIROCCO

Tyrime dalyvavo 1205 pacientai, nuo 12 iki 75 m., sergantys sunkia nekontroliuojama astma, ir kurie patyrė bent du paūmėjimus per paskutinius metus (kuriems gydyti reikėjo sisteminių kortikosteroidų ar laikinai padidinti GKS įprastinę dozę per vienerius metus iki įtraukimo), vartojo dideles inhaliuojamųjų kortikosteroidų (IKS) ir ilgo veikimo β agonistų (IVBA) dozes, o FEV1 atrankos metu prieš vartojant bronchų plečiamųjų vaistų buvo <80% (<90% 12-17 m. pacientams), ACQ-6 (astmos kontrolės klausimyno balas) ≥1,5. Pacientai vartojo inhaliuojamus kortikosteroidus (IKS), t.y. flutikazono propionatą (vidutiniškai visų tyrime dalyvavusių pacientų dozė buvo – 899 μg), arba ekvivalentiškas kitų IKS dozes. Pagal pateiktą tyrimo priedą IKS dozė tyrimo pradžioje svyravo nuo 125 iki 3000 μg (neiškiriant nei vaikų, nei suaugusių) placebo grupėje, nuo 250 iki 3000 μg benralizumabo skiriamo kas 4 savaites grupėje ir nuo 500 iki 2500 μg bendralizumabo skiriamo kas 8 savaites grupėje. 196 (16%) pacientai vartojo peroralinių kortikosteroidų (dozės panašios visose kohortose).

12-17 metų vaikai tyrime galėjo vartoti ir vidutines, ir dideles inhaliuojamų kortikosteroidų dozes. Suaugę pacientai naudojo dideles inhaliuojamų kortikosteroidų dozes.

Pacientai santykiu 1:1:1 randomizuoti į vieną iš trijų grupių: 1) benralizumabas kas 4 sav., 2) benralizumabas kas 8 sav. ir 3) placebo. Randomizacija stratifikuota pagal amžių (suaugę ar paaugliai), šalį (suaugusiems) ar regioną (ES ir ne ES paaugliams) ir eozinofilų skaičių kraujyje. Pirmos grupės pacientams buvo skirta benralizumabo po 30 mg švirkšti po oda kas 4 sav. (0, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40 ir 44 savaitėmis). Antros grupės pacientams skirta benralizumabo po 30 mg ar placebo švirkšti po oda kas 4 sav. (pirmos 3 benralizumabo dozės kas 4 sav., vėliau kas 8 sav.: 0,

4, 8, 16, 24, 32 ir 40 sav.), kitų vizitų kas 4 sav. metu – placebo. Trečios grupės pacientams buvo skirta placebo.

Pagrindinė vertinamoji baigtis – astmos paūmėjimų dažnis per metus (pacientams, kurių kraujuje iš pradžių buvo  $\geq 300/\mu\text{L}$  eozinofilų). Astmos paūmėjimas apibrėžtas kaip astmos pasunkėjimas, dėl kurio: reikėjo bent 3 dienas vartoti sisteminių kortikosteroidų ar padidinti vartojamą dozę arba skirti vienkartinę kortikosteroidų injekciją; arba kreiptis į skubiosios pagalbos skyrių dėl kortikosteroidų skyrimo sisteminiu būdu; arba hospitalizuoti ( $\geq 24$  val.) dėl astmos.

Antrinė vertinamosios baigtys: pacientams su  $\geq 300/\mu\text{L}$  eozinofilų: FEV1 prieš vartojant bronchų plečiamųjų vaistų, bendras astmos simptomų įvertinimas 48 savaitę pagal sudėtinį balą, gautą sumuojant dienos ir nakties simptomus (nuo 0 iki 6 balų).

Papildomos antrinės baigtys: laikas iki pirmo astmos paūmėjimo; metinis astmos paūmėjimų dažnis, dėl kurių reikėjo skubios pagalbos ar hospitalizacijos; FEV1 po bronchų plečiamųjų vaistų vartojimo; ACQ-6 įvertinimas (astmos kontrolės klausimynas); AQLQ(S)+12 įvertinimas.

Pacientams su  $< 300/\mu\text{L}$  eozinofilų atliktos pirminės ir svarbiausių antrinių baigčių analizės, kitų baigčių statistinio palyginimo nedaryta ir rezultatai yra aprašomo pobūdžio.

Tyrimo rezultatai parodė, kad bendras metinių astmos paūmėjimų dažnis skiriant benralizumabą, lyginant su placebo, sumažėjo 51%. Placebo grupėje metinis astmos paūmėjimų dažnis buvo 1,33, benralizumabo skiriamo kas 4 savaitės grupėje – 0,73, bendralizumabo skiriamo kas 8 savaites grupėje – 0,65. Benralizumabą skiriant kas 4 savaites lyginant su placebo, rizikos santykis 0,55 (95% CI 0,42-0,71,  $p < 0,0001$ ), benralizumabą skiriant kas 8 savaites lyginant su placebo, rizikos santykis – 0,49 (0,37-0,64;  $p < 0,0001$ ).

	High-dosage ICS plus LABA with baseline blood eosinophils $\geq 300$ cells per $\mu\text{L}$		
	Placebo	Benralizumab 30 mg Q4W	Benralizumab 30 mg Q8W
<b>Primary endpoint</b>			
<b>Annual asthma exacerbation rate over 48 weeks*</b>			
Number of patients analysed	267	275	267
Rate estimate (95% CI)	1.33 (1.12–1.58)	0.73 (0.60–0.89)	0.65 (0.53–0.80)
Absolute difference estimate (95% CI)	..	-0.60 (-0.87 to -0.33)	-0.68 (-0.95 to -0.42)
Rate ratio vs placebo (95% CI; p value)	..	0.55 (0.42–0.71; <0.0001)	0.49 (0.37–0.64; <0.0001)

FEV1 reikšmės skirtumas bendralizumabo skiriamo kas 4 savaites grupėje, lyginant su placebo, buvo 0,106 L (95% CI 0,016–0,196;  $p=0,0215$ ). FEV1 reikšmės skirtumas bendralizumabo skiriamo kas 8 savaites grupėje, lyginant su placebo, buvo 0,159 l (0,068–0,249;  $p=0,0006$ ).

Astmos simptomų vertinimo rodiklis bendralizumabo skiriamo kas 8 savaites grupėje pagerėjo, t.y. sumažėjo astmos simptomų vertinimo balas 48 savaitę (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas -0,25 [-0,45, -0,06;  $p=0,0118$ ]). Bendralizumabo skiriamo kas 4 savaites grupėje lyginant su placebo astmos simptomų vertinimo balas statistiškai patikimai nesiskyrė (-0,08, -0,27 to 0,12;  $p=0,4420$ ).

Laikas iki pirmo astmos paūmėjimo buvo ilgesnis benralizumabo skiriamo kas 8 savaites grupėje lyginant su placebo, astmos paūmėjimo tikimybė sumažėjo 40% (rizikos santykis {RS} 0,60, 0,46-

0,78;  $p=0,0002$ ). Astmos paūmėjimo tikimybė sumažėjo 37% benralizumabo skiriamo kas 4 savaites grupėje lyginant su placebo (rizikos santykis 0,63, 95% CI 0,49–0,82;  $p=0,0005$ ).

FEV1 po bronchų plečiamųjų vaistų vartojimo 48 sav. nuo pradinio lygmens reikšmingai labiau padidėjo benralizumabo grupėje lyginant su placebo ( $p=0,0357$ ). Benralizumabas sumažino astmos paūmėjimų dažnį, dėl kurių reikėjo skubios pagalbos ar hospitalizacijos, lyginant su placebo (dažnių santykis 0,37, 95% PI 0,20–0,67;  $p=0,0010$ ). Lyginant su placebo, skiriant gydymą benralizumabu pagerėjo ACQ-6 (mažiausių kvadratų vidurkių skirtumas -0,29, 95% PI -0,48 iki -0,10;  $p=0,0028$ ) ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (AQLQ(S)+12 įvertinimas; 0,30, 0,10–0,50;  $p=0,0036$ ).

#### • CALIMA

CALIMA tyrimo populiacija nesiskyrė nuo SIROCCO tyrimo populiacijos. Tyrimo pagrindinė ir antrinės vertinamosios baigtys taip pat buvo identiškos kaip ir SIROCCO tyrimo. Tyrime dalyvavo 2505 tiriamieji. Įtraukimo į tyrimą kriterijai: 12–75 m. amžiaus; diagnozuota astma, kai reikia vartoti vidutines ar dideles dozes IKS atitinkamai  $>250 \mu\text{g}$  ar  $\geq 500 \mu\text{g}$  flutikazono ar ekvivalentiška dozė) ir IVBA  $\geq 12$  mėn. iki įtraukimo; du fiksuoti astmos paūmėjimai, kuriems gydyti reikia sisteminių kortikosteroidų ar laikinai padidinti GKS įprastinę dozę per 1 metus iki įtraukimo; gydymas IKS ( $\geq 500 \mu\text{g}$  flutikazono ar ekvivalentiška dozė) ir IVBA su ar be peroralinių GKS ir papildomais astmą kontroliuojančiais vaistais mažiausiai 3 mėn. iki įtraukimo; FEV1 prieš vartojant bronchų plečiamųjų vaistų  $<80\%$  ( $<90\%$  12–17 m. pacientams) atrankos metu; ACQ-6  $\geq 1,5$  įtraukimo metu; FEV1 po bronchų plečiamųjų vaistų vartojimo atsistatymas 12% ar daugiau ir FEV1 200ml ar didesnis per 12 mėn. iki įtraukimo.

Randomizacija stratifikuota pagal inhaliuojamų kortikosteroidų dozę įtraukimo metu (didelė ar vidutinė, t.y.  $>250 \mu\text{g}$  [vidutinė] ar  $\geq 500 \mu\text{g}$  [didelė] flutikazono miltelių forma ar jo ekvivalento bendra paros dozė) su LABA), geografinį regioną, amžių (suaugę ar paaugliai), periferinį eozinofilų kraujyje skaičių įtraukimo metu ( $\geq 300$  ar  $<300/\mu\text{l}$ ). Į tyrimą pacientai su  $\geq 300$  ar  $<300/\mu\text{l}$  eozinofilų kraujyje skaičiumi atrankos metu įtraukti santykiu 2:1 siekiant padidinti pacientų skaičių, kuriems tikėtina didžiausia gydymo benralizumabu nauda, taip pat įvertinti efektyvumą pacientams su mažu eozinofilų kraujyje skaičiumi. 728 pacientai įtraukti į tyrimą, kurių kraujyje eozinofilų skaičius buvo  $\geq 300/\mu\text{l}$ , o kurių kraujyje eozinofilų skaičius buvo  $<300/\mu\text{l}$ , buvo įtraukta iš viso 363.

Pacientai santykiu 1:1:1 randomizuoti į vieną iš trijų gydymo grupių: 1) benralizumabas kas 4 sav., 2) benralizumabas kas 8 sav., 3) placebo. Gydymo trukmė 56 sav.

Pagrindinė vertinamoji baigtis: astmos paūmėjimų dažnis per metus.

Antrinės vertinamosios baigtys: FEV1 prieš bronchų plečiamųjų vaistų vartojimą ir astmos simptomų balas.

Tolimesni rezultatai pateikiami tų pacientų, kuriems nustatytas kraujo eozinofilų skaičius buvo  $\geq 300/\mu\text{l}$ . Kas 4 savaites skiriamo bendralizumabo grupėje paūmėjimų dažnis - 0,60 paūmėjimo per metus [95% CI 0,48–0,74], rizikos santykis - 0,64 [95% CI 0,49–0,85],  $p=0,0018$ ,  $n=241$ ). Kas 8 savaites skiriamo benralizumabo grupėje - 0,66 paūmėjimo per metus [95% CI 0,54–0,82], rizikos santykis 0,72 [95% CI 0,54–0,95],  $p=0,0188$ ,  $n=239$ ). Placebo grupės tiriamieji patyrė 0,93 paūmėjimo per metus [95% CI 0,77–1,12],  $n=248$ ).

Tyrimo rezultatai parodė, kad metinių astmos paūmėjimų dažnis skiriant benralizumabą, lyginant su placebo, sumažėjo 36% ir 28% bendralizumabą skiriant atitinkamai kas 4 savaites ir kas 8 savaites.

Bendralizumabą skiriant kas 4 savaites, FEV1 padidėjo 0,340 l nuo pradinio lygmens (rizikos santykis lyginant su placebo 0,64; 0,49–0,85,  $p=0,0018$ ). Bendralizumabą skiriant kas 8 savaites, FEV1 pokytis nuo pradinio lygmens buvo 0,330 l, rizikos santykis lyginant su placebo - 0,72 (0,54–0,95),  $p=0,0188$ .

#### • ZONDA

Tyrimė dalyvavo 220 tiriamųjų, sergančių sunkia astma, kuri buvo kontroliuojama, geriamaisiais kortikosteroidais (GKS). Pacientai vartojo IKS (dienos dozės ekvivalentas  $>250\mu\text{g}$  flutikazono) ir IVBA  $\geq 12$  mėn. iki įtraukimo; pastovus peroralinių GKS  $\geq 6$  mėn. vartojimas prieš įtraukimą: 7,5-40 mg/d. prednizolono/prednizono ekvivalentas 1 vizito metu ir dozė stabili  $\geq 2$  sav. iki randomizacijos; pacientai sutinka pereiti į prednizolono/prednizono vartojimą. Pacientai santykiu 1:1:1 randomizuoti į vieną iš 28 savaitių trukmės gydymo grupių: 1) benralizumabas kas 4 sav., 2) benralizumabas kas 8 sav., 3) placebo. Randomizacijos metu optimali GKS dozė pasiekta  $\geq 2$  sav.; papildomi astmą kontroliuojantys vaistai nebuvo pradėti vartoti įvadinio periodo metu; gydymo režimo reikėjo laikytis 1-6 vizito metu (-10 iki 0 sav.)  $\geq 70\%$ . Pacientai santykiu 1:1:1 randomizuoti į vieną iš 28 savaitių trukmės gydymo grupių: 1) benralizumabas kas 4 sav., 2) benralizumabas kas 8 sav., 3) placebo. Randomizacija stratifikuota pagal eozinofilų kraujyje skaičių ( $\geq 150$ - $<300$  ar  $\leq 300/\mu\text{l}$ ) ir šalį.

Pirminė vertinamoji baigtis - GKS dozės sumažėjimas. Procentinis GKS sumažėjimas nuo pradinio (0 sav.) iki paskutinės dozės palaikymo periodo metu (28 sav.).

Antrinės vertinamosios baigtys: pacientų dalis, kuriems GKS dozė sumažėjo  $\geq 25\%$ ;  $\geq 50\%$  ar  $100\%$ ; pacientų dalis, kuriems vidutinė galutinė GKS dozė buvo  $\leq 5,0\text{mg}$  ar mažiau, išlaikant astmos kontrolę; astmos paūmėjimų dažnis per metus.

Benralizumabu gydytiems pacientams GKS dozės mediana tyrimo metu sumažėjo 75%, o placebo gydytiems pacientams - 25% ( $P < 0,001$ ). 27 (37%) pacientų benralizumabo skiriamo kas 8 savaites grupėje, 24 (33%) pacientų benralizumabą skiriant kas 4 savaites grupėje ir 9 (12%) pacientų placebo grupėje GKS dozė sumažėjo  $\geq 90\%$  nuo pradinės. Daugiau pacientų benralizumabo grupėje lyginant su placebo grupe sumažino GKS dozę  $\geq 75\%$  ir  $\geq 50\%$  nuo pradinės dozės. GKS dozės sumažinimo šansas buvo 4,12 kartų (95% PI 2,22, 7,63) didesnis benralizumabo grupėje lyginant su placebo ( $P < 0,001$ ).

Visos antrinės vertinamosios baigtys, susijusios su GKS dozės mažinimu, buvo pasiektos. 52% pacientų benralizumabo grupėje ir 19% placebo grupėje pasiekė 100% GKS dozės sumažinimą, GKS terapijos nutraukimo šansas buvo 4,19 kartų (1,58, 11,12) didesnis skiriant benralizumabą nei placebo ( $P = 0,002$ ).

Benralizumabo metinis astmos paūmėjimų dažnis buvo 70% mažesnis nei placebo grupėje (ribinis dažnis 0,54 ir 1,83; dažnių santykis - 0,30; 95% PI 0,17, 0,53;  $P < 0,001$ ).

### Pastabos

*Vaisto indikacija apibrėžiama: „Benralizumabas yra skirtas suaugusių pacientų papildomam palaikomajam gydymui nuo sunkios eozinofilinės astmos, kuri kontroliuojama nepakankamai, nepaisant didelių įkvėpiamųjų kortikosteroidų dozių vartojimo kartu su ilgo veikimo  $\beta$  agonistais”.*

*Pagal 2017 m. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos, Lietuvos pulmonologų draugijos, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Vilniaus universiteto išleistas Lietuvos suaugusių sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, sunki astma – tai astma, kurios gydymui per praėjusius metus buvo reikalinga 4-5 gydymo pakopa pagal GINA (didelė IKS dozė kartu su ilgo veikimo beta-2 agonistų arba leukotrienų receptorių antagonistu, arba teofilinu) arba per praėjusius metus  $\geq 50\%$  laiko buvo vartojama sisteminių gliukokortikoidų tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išlieka nekontroliuojama.*

*Sunkios astmos fenotipas – sunki eozinofilinė astma apibūdinama taip: vėlyva ligos pradžia, nedaug simptomų, dažniau serga vyrai, pasikartojantys paūmėjimai, nosies polipai, sinusitas, eozinofilija kraujyje ir skrepliuose, padidėjęs FeNO kiekis iškvėpiamame ore, dažnai priklausomi nuo sisteminių GKS, kai kuriems gali būti aspirino sukelta kvėpavimo takų liga.*

*Sunkia astma serga iki 5% visų astma sergančių asmenų. Nors tokie duomenys skelbiami pastaraisiais dešimtmečiais, tačiau tikslus sunkios astmos paplitimas nežinomas. Epidemiologinius tyrimus sunkina vartojami skirtingi sunkios astmos apibrėžimai bei diagnostikos kriterijai. Kritiškai vertinti skelbiamą sunkios astmos paplitimą verčia ir pasikeitęs supratimas apie astmos sunkumą, kontrolę, kuriems didelę įtaką turi vaistų vartojimas bei teisinga inhaliavimo technika. Sunki astma*

apima sergančiuosius, kai astma išlieka nekontroliuojama, nepaisant intensyvaus adekvataus astmos ir gretutinių ligų gydymo.

Reikia pabrėžti, kad klaidinga nekontroliuojamos sunkios astmos diagnozė pasitaiko 12-30% atvejų. SIROCCO, CALIMA ir ZONDA tyrimų įtraukimo kriterijuose nurodoma, kad pacientai galėjo naudoti ir vidutinės IKS, tai reiškia, kad ne visa tyrimo populiacija atitiko sunkios astmos kriterijus. Zonda tyrime vienas iš įtraukimo kriterijų buvo pastovus peroralinių GKS  $\geq 6$  mėn. vartojimas prieš įtraukimą, bet IKS buvo leidžiama vartoti dienos dozės ekvivalentu  $>250\mu\text{g}$  flutikazono, t.y. nuo vidutinės dozės, kas nėra visiškai suprantama.

SIROCCO ir CALIMA tyrimuose nebuvo galimas joks papildomų vaistų pridėjimas placebo grupėje (nei tiotropiu, nei omalizumabu, nei mepolizumabu, nei peroraliniais GKS) viso tyrimo metu, pacientai turėjo vartoti stabilias savo vaistų dozes. Reikia nepamiršti, kad SIROCCO ir CALIMA tyrimuose dalyvavo pacientai, kuriems tyrimo metu astma buvo nekontroliuojama. Tokioje situacijoje, kuomet esamais medikamentais astmos kontroliuoti nebepavyksta, siekiant išvengti astmos paūmėjimų, rekomenduojama pacientus gydyti papildomais medikamentais. Abiejuose tyrimuose, tiriamosios grupės pacientams, kaip papildomas nekontroliuojamas astmos gydymas, buvo skirtas benralizumabas, tuo tarpu kontrolinės grupės pacientams jokio papildomo nekontroliuojamos astmos gydymo skirta nebuvo. Placebo grupės pacientai viso tyrimo metu turėjo tęsti tą patį astmos gydymą, kuomet astma buvo nekontroliuojama.

SIROCCO ir CALIMA tyrimų populiacija nebuvo tolygi. Iš šių tyrimų būtų galima vertinti tik labai mažą dalį subpopuliacijos, t.y. CALIMA tyrimo galima vertinti tik 9,9% populiacijos, o SIROCCO – 14,3%. Be to, šiuose tyrimuose dalyvavo vaikai. Vaikų populiacijos rezultatų Tarnyba vertinti negali, nes į pateiktą indikaciją vaikai neįtraukti.

SIROCCO ir CALIMA tyrimuose buvo įtraukti pacientai su eozinofilija  $\geq 300$  ar  $< 300/\mu\text{l}$ , o ZONDA tyrime galima eozinofilija buvo nuo 150/ $\mu\text{l}$ .

Pagal ZONDA klinikinio tyrimo protokolą viena ir tyrimo dalių buvo įvadinė fazė. Įvadinės fazės metu, visi pacientai galėjo naudoti tik minimalią prednizono ar prednizolono dozę astmos kontrolei, nebuvo leidžiama naudoti jokio kito kontrolinio gydymo, nebent įvyktų paūmėjimas. Įvadinis laikotarpis truko iki 8 savaičių. Pagal siūloma indikaciją, ZONDA tyrimas nėra tinkamas terapinės vertės nustatymui.

CALIMA tyrime statistiškai reikšmingai paūmėjimų dažnis sumažėjo skiriant benralizumabą tik kas 4 savaites. Pagal vaisto dozavimo aprašymą, jį rekomenduojama švirkšti 30 mg benralizumabo po oda: pirmas 3 dozes kas 4 savaites ir paskui – kas 8 savaites.

### 3.3. Vaistinio preparato saugumas

Pateiktuose klinikiniuose tyrimuose nepageidaujami reiškiniai pasireiškė panašiam kiekiui pacientų gydymo benralizumabu ir kontrolinėse grupėse. Klinikiniame tyrime ZONDA stebimas nepageidaujamų reiškinų ir sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnesnis pasireiškimas placebo grupėje gali būti siejamas su didesniu GKS vartojimu, kai gydymams benralizumabu vartojamų GKS dozės ženkliai sumažėjo.

Iš šių tyrimų būtų galima vertinti tik labai mažą dalį subpopuliacijos, t.y. CALIMA tyrimo galima vertinti tik 9,9% populiacijos, o SIROCCO – 14,3%.

Klinikiniame tyrime SIROCCO dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo astmos pablogėjimas, nazofaringitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija. Tyrimo metu mirė 5 pacientai: 2 pacientai Bx4W grupėje (cerebralinė hemoragija ir astma), 1 Bx8W (atsitiktinis opiatų perdozavimas), 2 placebo (plaučių embolija ir nežinoma priežastis).

Klinikiniame tyrime CALIMA dažniausias nepageidaujama reiškinys buvo nazofaringitas. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai dažniau pasireiškė placebo grupėje. Tyrimo metu mirė 4 pacientai (savižudybė, kelių įvykis, nežinoma priežastis ir gaubtinės žarnos neoplazma). Nei viena iš mirčių nebuvo susieta su benralizumabu.

Klinikiniame tyrime ZONDA dažniausi nepageidaujami reiškiniai buvo astmos pablogėjimas. Tyrimo metu mirė 2 pacientai (benralizumabo grupėje; 1 dėl ūmaus širdies nepakankamumo

[hipertenzija ir koronarinė liga įtraukimo metu], 1 dėl pneumonijos [prieširdžių virpėjimas liginėje; įtraukimo metu daug lydinčių ligų ir prieširdžių virpėjimas anamnezėje įtraukimo metu]).

### 3.4. Terapinė nauda (pažymėti)

Vaistinio preparato terapinė nauda	Balai
Vaistinio preparato terapinė nauda abejotina – nėra įrodymų, kad ekvivalentiška jau kompensuojamam gydymui	3 □
Vaistinis preparatas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kaip jau įtrauktų preparatų terapine nauda	6 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą* pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu, pogrupiui	7 □
Vaistinis preparatas suteikia pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	8 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą** pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu, pogrupiui***	9 □
Vaistinis preparatas suteikia reikšmingą pridėtinę terapinę naudą daugumai pacientų, kurie gali būti gydomi nauju vaistiniu preparatu	10 □

\*Pridėtinė terapinė nauda – vaisto sukeliamas papildomas teigiamas poveikis, pvz., geresnis simptomų slopinimas, mažesnis nepageidaujamas poveikis.

\*\*Reikšminga pridėtinė terapinė nauda – ligos išgydymas, sergamumo rodiklių mažėjimas, mirtingumo rodiklių mažėjimas, neįgalumo sumažinimas, darbingumo atkūrimas ir pan.

\*\*\*Pacientų pogrupis – tam tikra liga sergančių pacientų dalis (kai vaisto indikacijai taikomi tam tikri apribojimai, pvz., lydinčios ligos, kitų vaistų neefektyvumas, kitų tai ligai skirtų gydyti vaistų kontraindikacijos ir pan.).

### 4. Išvada

Terapinė vertė balais – įvertinimui trūksta duomenų.

Benralizumabas yra nauja veiklioji medžiaga (ATC kodas - R03DX1), su nauju veikimo mechanizmu, skirtas sunkios eozinofilinės astmos papildomam palaikomajam gydymui, kuriai vaistiniai preparatai jau kompensuojami.

Pagal pateiktą indikaciją benralizumabas turi būti skiriamas suaugusių pacientų papildomam palaikomajam gydymui nuo sunkios eozinofilinės astmos, kuri kontroliuojama nepakankamai, nepaisant didelių įkvepiamų kortikosteroidų dozių vartojimo kartu su ilgo veikimo  $\beta$  agonistais.

Visų pateiktų tyrimų įtraukimo kriterijuose buvo leidžiama naudoti IKS nuo vidutinės iki didelės dozės. Tyrimuose tik dalis populiacijos atitinka sunkios astmos kriterijus. Nėra išnaudojamos visos pakopinio gydymo galimybės pagal GINA kriterijus. Tik nedidelis procentas pacientų SIROCCO ir CALIMA tyrimuose yra gavę maksimalų astmos gydymą. CALIMA tyrimo galima vertinti 9,9 % populiacijos, o SIROCCO – 14,3%. ZONDA tyrimas netinkamas vaisto terapinei vertei vertinti, nes neatitinka pateiktos indikacijos. Taip pat nėra pagrįstas ZONDA tyrimo įvadinis laikotarpis. Pagal GINA kriterijus sunkios astmos kontrolei reikalingas maksimalus gydymas, ne tik IKS su LABA, bet ir leukotrienų receptorių antagonistais, ar teofilinu, GKS, mepolizumabu ar reslizumabu. Tik tyrime SIROCCO yra pasiektos pagrindinės vertinamosios baigtys.

Šiuo metu jau yra kompensuojami kiti biologiniai vaistai papildomam sunkios eozinofilinės astmos gydymui. Jokių lyginamųjų duomenų su jau kompensuojamais vaistais nepateikta, todėl neaišku, koks yra benralizumabo efektyvumas lyginant su jau kompensuojamais vaistais.



<p>CADTH (Kanada)</p>	<p><u>Recommendation:</u> The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that benralizumab be reimbursed as an add-on maintenance treatment for adult patients with severe eosinophilic asthma, if the following criteria and conditions are met:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient is inadequately controlled with high-dose inhaled corticosteroids (ICSs) and one or more additional asthma controller(s) (e.g., long-acting beta agonists [LABAs]), if one of the following two clinical criteria is met:</li> <li>• Blood eosinophil count of <math>\geq 300</math> cells/<math>\mu</math>L AND has experienced two or more clinically significant asthma exacerbations in the past 12 months</li> </ul> <p>OR</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood eosinophil count of <math>\geq 150</math> cells/<math>\mu</math>L AND is treated chronically with oral corticosteroids (OCSs). <ul style="list-style-type: none"> <li>- Benralizumab should not be prescribed to patients who smoke.</li> <li>- Benralizumab should not be used in combination with other biologics used to treat asthma.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Conditions</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients should be managed by a physician with expertise in treating asthma.</li> <li>- Drug plan cost of treatment not to exceed the drug plan cost of the least expensive interleukin-5 (IL-5) inhibitor reimbursed for the treatment of severe eosinophilic asthma.</li> </ul> <p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0561_Fasenra_Aug_23_18.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0561_Fasenra_Aug_23_18.pdf</a></p>
<p>SMC (Škotija)</p>	<p>Duomenų nėra.</p> <p><a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&amp;node-id=6990&amp;keywords=benralizumab&amp;filter-3561=&amp;filter-3567=&amp;filter-3803=&amp;from=&amp;to=&amp;total-results-0=1414&amp;current-page-0=1&amp;max-page-0=71&amp;total-results-1=35&amp;current-page-1=1&amp;max-page-1=2">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&amp;node-id=6990&amp;keywords=benralizumab&amp;filter-3561=&amp;filter-3567=&amp;filter-3803=&amp;from=&amp;to=&amp;total-results-0=1414&amp;current-page-0=1&amp;max-page-0=71&amp;total-results-1=35&amp;current-page-1=1&amp;max-page-1=2</a></p>
<p>HAS (Prancūzija)</p>	<p>Duomenų nėra.</p> <p><a href="https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&amp;text=benralizumab&amp;opSearch=&amp;lang=fr">https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_39085/fr/recherche?portlet=c_39085&amp;text=benralizumab&amp;opSearch=&amp;lang=fr</a></p>
<p>NICE (Jungtinė Karalystė)</p>	<p>Vyksta vertinimas, kurį ketinama paskelbti 2018 gruodžio 19 d.</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10192">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10192</a></p>
<p>TLV (Švedija)</p>	<p>Fasenra is subsidised with limitations: The limited subsidy means that Faserna is only subsidized for patients with severe eosinophilic asthma which is insufficiently controlled despite standard treatment and either have treatment with so-called peroral corticosteroids (OCS) in doses that increase the risk of side effects or when OCS is contraindicated, meaning that There are circumstances that allow the patient to not be treated with OCS.</p> <p><a href="https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-06-21-fasenra-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html">https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2018-06-21-fasenra-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html</a></p>
<p>iQwig (Vokietija)</p>	<p>By collecting information, the company identified the three RCTs ZONDA, CALIMA and SIROCCO for the comparison of benralizumab with placebo. For the benefit assessment, the company only used the data from those patients in these</p>

studies for whom therapy with benralizumab in terms of the expected reality of care was considered. In the view of the company, the patients were the patients for whom the relevant treatment options had already been exhausted and only limited treatment adjustments on a patient-individual basis were possible. As a result, he uses the ZONDA study completely and for the CALIMA and SIROCCO subpopulations. The 3 studies are not suitable for deriving the added benefit of benralizumab versus the ACT. The data provided by the company were also unsuitable for deriving an added benefit from benralizumab.

In summary, the data provided by the company was inappropriate for the assessment of the added benefit of benralizumab. On the one hand, the company's approach, contrary to its intent, did not ensure that patients were considered who could no longer escalate their existing therapy. On the other hand, the escalation options in question in the placebo arms of the 3 studies were not implemented according to the ACT. The results presented are therefore not interpretable.

<https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a18-11-benralizumab-asthma-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.8915.html>

Viršininkas



Gintautas Barcys