



Originalas nebus siunčiamas

VALSTYBINĖ VAISTŲ KONTROLĖS TARNYBA PRIE LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOS MINISTERIJOS

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

2018-11-10 Nr. 11.12/2R-
3360

Kopija:
UAB "AstraZeneca Lietuva"
astrazeneca.lithuania@astrazeneca.com

Į 2018-10-08 Nr. 4-138/2018

DĖL GAUTOS PAPILDOMOS MEDŽIAGOS VAISTINIO PREPARATO *FASENRA* (BENRALIZUMABAS) TERAPINEI VERTEI NUSTATYTI

Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos (toliau – Tarnyba) išnagrinėjo UAB "AstraZeneca Lietuva" (toliau Pareiškėjas) pateiktą papildomą medžiagą dėl benralizumabo terapinės vertės suaugusių pacientų papildomam palaikomajam gydymui nuo sunkios eozinofilinės astmos, kuri kontroliuojama nepakankamai, nepaisant didelių įkvepiamų kortikosteroidų dozių vartojimo kartu su ilgo veikimo β agonistais.

Pirminiame vertinimo protokole benralizumabas buvo įvertintas kaip nauja veiklioji medžiaga su nauju veikimo mechanizmu ligai, kuriai gydyti vartojami vaistiniai preparatai jau kompensuojami (naujoviškumas 4 balai). Vertinimui pateiktuose tyrimuose tik dalis populiacijos atitiko sunkios astmos kriterijus, nebuvo išnaudotos visos pakopinio gydymo galimybės. Šiuo metu jau yra kompensuojami kiti biologiniai vaistai papildomam sunkios eozinofilinės astmos gydymui, tačiau vertinimui pateiktuose benralizumabo tyrimuose nebuvo lyginamųjų duomenų, todėl nėra aišku, koks yra benralizumabo efektyvumas lyginant su jau kompensuojamais vaistais.

Pareiškėjas pateikė raštą, kuriuo išdėstė savo nuomonę dėl *Fasenra* pirminio vertinimo išvados bei priedus:

1. Papildoma preparato informacija vaistinio preparato terapinei vertei nustatyti (*J Mark FitzGerald et al. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. Lancet Respir Med, (2018) 6:51-64*);
2. Bendrovės paaiškinimai į VVKT protokolo pastabose išreikštas abejones ir išvadas;
3. Preparato ir mepolizumabum (Nucala) tyrimų palyginimas;

Pareiškėjas papildomai pateikė jungtinę SIROCCO ir CALIMA tyrimų analizę [1]. Minėti tyrimai atskirai jau buvo įvertinti pirminio vertinimo metu. Abu tyrimai yra III fazės randomizuoti dvigubai maskuoti ir kontroliuojami placebo. Tyrimuose dalyvavo pacientai, sergantys sunkia nekontroliuojama astma. Pacientai santykiu 1:1:1 suskirstyti į 3 grupes: 4 sav. (poodinis benralizumabas 30 mg kas 4 savaites, n=756), 8 sav. (poodinis benralizumabas 30 mg kas 8 savaites, n=762) arba placebo (kas 4 savaites, n=777).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo metinis astmos paūmėjimų dažnis. Antrinės vertinamosios baigtys buvo FEV1 prieš vartojant bronchus plečiančių vaistų bei bendras astmos simptomų įvertinimas. SIROCCO tyrimo trukmė buvo 48 savaitės, CALIMA tyrimo trukmė 56 savaitės. Remiantis benralizumabo charakteristikų santraukoje nurodytu dozavimu (30 mg benralizumabo po oda: pirmos 3 dozės kas 4 savaites, vėliau – kas 8 savaites), toliau pateikiami tik pacientų, kurių eozinofilų kraujyje skaičius tyrimo pradžioje buvo $\geq 300/\mu\text{l}$ ir gydytų benralizumabu kas 8 savaites, rezultatai. Benralizumabu kas 8 savaites gydytų pacientų buvo 762, placebo grupėje buvo 777 pacientai.

Pagrindinė vertinamoji baigtis. Metinių paūmėjimų dažnis benralizumabo kas 8 sav. ir placebo grupėse atitinkamai buvo 0,65 (95 % PI 0,56 – 0,75) ir 1,14 (95 % PI 1– 1,29), $p < 0,0001$.

Antrinės vertinamosios baigtys. FEV1 prieš vartojant bronchus plečiančių vaistų reikšmės skirtumas benralizumabo, vartojamo kas 8 savaites grupėje buvo 0,146 (95 % PI 0,082 – 0,209) palyginus su placebo, $p < 0,0001$. Astmos simptomų vertinimo rodiklis benralizumabo grupėje sumažėjo labiau, nei placebo grupėje, atitinkamai -1,1 ir -1,36; pokyčio skirtumas -0,26 (95 % PI nuo -0,4 iki -0,12), $p = 0,0003$.

Pareiškėjas taip pat pateikė savo paaiškinimus į pirminiame terapinės vertės protokole paminėtas pastabas [2] bei glaustą benralizumabo ir mepolizumabum (*Nucala*) tyrimų palyginimą, remiantis Vokietijos vaistų vertinimo agentūros duomenimis. Tarnyba išnagrinėjo ir į paaiškinimus atsižvelgė.

Remiantis Pasaulinės astmos iniciatyvos GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) rekomendacijomis, pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kurios nepavyksta kontroliuoti didelėmis inhaliuojamųjų kortikosteroidų dozėmis ir ilgo veikimo beta agonistais, papildomam gydymui gali būti skiriami monokloniniai antikūnai, nukreipti prieš IL-5: mepolizumabas, benralizumabas arba reslizumabas.

Papildomai pateiktame rašte Pareiškėjas teigia, kad benralizumabo terapinė nauda turi būti vertinama 7 balais. Vertinimui pateiktuose klinikiniuose tyrimuose *Fasenra* efektyvumas ir saugumas buvo lygintas tik su placebo, todėl nėra pagrindo teigti, kad benralizumabo efektyvumas kitų tos pačios grupės vaistinių preparatų atžvilgiu yra didesnis. Todėl darytina išvada, kad benralizumabas suteikia papildomą terapinį pasirinkimą su iš esmės tokia pat kai jau įtrauktų preparatų terapine nauda. Terapinė vertė 10 balų (naujoviškumas - 4, terapinė nauda – 6).

Viršininko pavaduotojas,
laikinais vykdantis viršininko funkcijas



Žydrūnas Martinėnas