

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS:  
BENRALIZUMAB

<b>1. Taotluse algataja</b>	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Kopsuarstide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Riia 167, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: [redacted] faks: 731 8936
1.4 Taotleja e-posti aadress	eks@eks.org.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Alan Altraja Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	alan.altraja@ut.ee

<b>2. Taotletav tervishoiuteenus</b>	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral.	242R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	„Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“

<b>2.3. Taotluse eesmärk</b>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input checked="" type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmise) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

2017. aastal on raske eosinofiilse astma raviks olnud kättesaadav mepolizumab teenuskoodiga 227R ja alates 2018. aastast on samaks otstarbeks kättesaadavad mepolizumab ja reslizumab ühtse teenuskoodiga 242R.

Raske eosinofiilse astma raviks tuleb alates 2018. aastast kasutusele uus ravivõimalus anti-interleukiin-5 ravimiga Fasentra® (benralizumab). Euroopa Komisjoni otsust ravimi Fasentra® (benralizumab) müügiloo kohta on oodata 15.01.2018. Rahvusvaheline Inimesel Kasutamiseks Mõeldud Ravimite Komitee (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) on avaldanud 09.11.2017 soovitusel kinnitada Fasentra® müügiluba (1). Ravi benralizumab'iga vähendab oluliselt raske eosinofiilse astmaga patsientidel astma ägenemisi (sealh. ka hospitaliseerimisi), parandab oluliselt elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust. Astma ägenemiste esinemissageduse vähenemine benralizumab'i kasutamisel ei sõltu ravieelse perifeerse vere eosinofiilide arvust. Seetõttu tuleks ravim lisada haigekassa poolt läbi tervishoiteenuste loetelu kompenseeritavate ravimite hulka. Samuti palume laiendada raske eosinofiilse astma ravi kompenseerimise tingimusi ravi korral benralizumab'iga lisaks alates 2018. aastast kehtivatele tervishoiteenusele „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur (kood 242R)“ ettenähtud tingimustele ka nendele patsientidele, kelle perifeerses veres mõõdetud eosinofiilide tase on madalam kui 300 rakku/ $\mu$ l, kui kõik teised tingimused on täidetud.

Perifeerse vere eosinofiilide tase raske eosinofiilse astmaga patsientidel on vaid üheks näitajaks, mis ei pruugi olla otseses korrelatsioonis astma raskusega, olles individuaalne, st patsiendid perifeerse vere eosinofiilide tasemega alla 300 rakku/ $\mu$ l võivad omada halvemat astma kontrolli kui patsiendid *eosinofiilide* tasemega üle 300 rakku/ $\mu$ l. Samuti sõltub perifeerse vere eosinofiilide tase suurel määral kasutatavatest inhaleeritavatest (IKS) ja süsteemsetest (SKS) glükokortikosteroididest, st. IKS ja SKS kasutamine kõrgetes annustes võib viia perifeerse vere eosinofiilide taseme küll alla 300 rakku/ $\mu$ l, kuid endiselt võib ilmneda rohkem kui 3 ägenemist intensiivse ravi foonil.

Uuringute andmetel puudub üheselt mõistetav korrelatsioon perifeerse vere eosinofiilide taseme ja hingamisteede eosinofiilia (rögast isoleeritud eosinofiilide taseme) vahel. Seetõttu, on olemas võimalus, et patsientidel, kellel perifeerses veres määratuna on eosinofiilide tase madalam kui 300 rakku/ $\mu$ l, võib siiski esineda puudulikuks astmakontrolliks ja astma ägenemisteks sobiv kõrge hingamisteede eosinofiilia (2-5).

Astma ravis tuleb kõigiti püüda vältida pikaajalist SKS ravi, mis põhjustab hästituntud ja raskeid kõrvaltoimeid nagu diabeet, osteoporoos, kõrge vererõhk, katarakt, neerupuudulikkuse riski tõus. (6, 7).

Käesolevas taotluses esitatakse analüüs Eestis astma ravi saavate patsientide kohta saamaks teada niisuguste potentsiaalsete patsientide hulka, kellel oleks vaja hinnata hetkel kasutatavat raviskeemi ja kaaluda bioloogilise ravi vajadust. Antud analüüs näitab, et on olemas oluline hulk patsiente, kes kasutavad pidevalt väga kõrgetes annustes astma baasravimeid ning lisaks pruugivad hulganisti astma ägenemise korral kasutatavaid ravimeid. See kõik viitab vajadusele revideerida raske astmaga tegelevate spetsialistide poolt nende patsientide ravi ülesehitust.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada. <b>NB!</b> Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.	<p>Lisada tervishoiuteenuse 242R kompenseeritud ravimite loetellu benralizumab järgmistel tingimustel:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Kui patsiendil on eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l või on esinenud <math>\geq 450</math> rakku/<math>\mu</math>l eelneva 12 kuu jooksul ning NO sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;</li> <li>2) Kui patsiendil on ravi alustamisel eosinofiilide arv perifeerses veres <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l, siis võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul on astma ravi tulemused kolme kuu möödumisel ravi alustamisest benralizumab'iga kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.</li> </ol>
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	J45
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.	
<p>Käesolevas taotluses esitatud astmaravimite astma diagnoosiga soodustingimustel väljakirjutatud retseptide analüüsi alusel on Eestis ligikaudu 545 patsienti (1,2% kõikidest astma ravi saanud üle 18-aastastest patsientidest), kes kasutavad pidevalt suures annuses astma baasravi IKS ja inhaleeritavaid pikatoimelisi <math>\beta_2</math>-agoniste (LABA) ning kolmandat astmat kontrollivat ravimit (kontrollerit) ning paralleelselt SKS ja/või lühitoimelisi <math>\beta_2</math>-agoniste (SABA). SKS ja SABA kasutus lisaks pidevale kõrges annuses baasravile viitab kontrollimata raskele astmale, seda vaatamata tugevale baasravile.</p> <p>Kirjeldatud kontrollimata raske astmaga patsiente on vaja hinnata astmaspetsialistide poolt. Avaldatud uuringute tulemuste kohaselt esineb ligikaudu pooltel raske astmaga patsientidel eosinofiilne astma (8, 9). See tähendab, et ligikaudu 273 patsiendi puhul tuleks peale hetkel kasutatava raviskeemi hindamist kaaluda nn. anti-eosinofiilse (antud taotluse kontekstis anti-IL-5) bioloogilise ravi vajadust (vt. lisaks punkt 9.3).</p>	

<b>4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis</b>		
4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a> ). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).		
Benralizumab'i III faasi astmauuringute (SIROCCO (8), CALIMA (10), ZONDA (11)) publikatsioonid.		
4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhisisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel		
	<b>Uuring SIROCCO (8)</b>	<b>Uuring CALIMA (10)</b>
4.2.1a Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.	<p>III faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles osalesid 12- kuni 75-aastased patsiendid.</p> <p>Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli viimase 12 kuu anamneesis kaks või enam astma ägenemist, mis nõudsid suukaudset või süsteemset glükokortikosteroidravi (SKS), kelle astmakontrolli küsimustiku ACQ-6 skoor oli uuringusse sõelumise ajal 1,5 või enam ja kellel esines ravieelselt kopsufunktsiooni halvenemine (FEV<sub>1</sub> alla 80% täiskasvanutel ja alla 90% noorukitel) hoolimata korrapärasest ravist suurte annustega inhaleeritavate kortikosteroidide (IKS) ning pikatoimeliste β-agonistidega (LABA) koos täiendava(te) kontrolleri(te)ga või ilma ja kellel keskmine prognoositav bronhodilataatori eelne FEV<sub>1</sub> oli 57,5%. Patsiendid stratifitseeriti geograafilise asukoha, vanuse ja vere eosinofiilide arvu (≥300 rakku/μl või &lt;300 rakku/μl) alusel.</p>	<p>Platseebogrups oli 440 patsienti, kellest perifeerse vere eosinofiilide tase ≥300 rakku/μl oli 248 patsiendil;</p> <p>Benralizumab 30 mg Q4W* grupis oli 425 patsienti, kellest perifeerse vere eosinofiilide tase ≥300 rakku/μl oli 241 patsiendil;</p> <p>Benralizumab 30 mg Q8W** grupis oli 441 patsienti, kellest perifeerse vere eosinofiilide tase ≥300 rakku/μl oli 239 patsiendil.</p>
4.2.2a Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Uuringutes analüüsiti kahte annustamis skeemi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• *30 mg benralizumab'i manustamine iga 4 nädala tagant (Q4W)</li> <li>• **30 mg benralizumab'i manustamine järgmiselt: esimesed 3 annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant ning benralizumab'i 8 nädalaste manustamiste vahel platseebo manustamine 4 nädala tagant (Q8W)</li> </ul>	

	Kuna sagedasem annustamine ei andnud lisaefekti, on benralizumabi soovitatav annustamisskeem järgmine: manustamine esimesed 3 annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant. Käesolevas taotluses esitatakse kinnitatud raviskeemile vastavaid uuringu tulemusi.																																																													
4.2.3a Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 4 nädala tagant.																																																													
4.2.4a Uuringu pikkus	48 nädalat	56 nädalat																																																												
4.2.5a Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<p>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste aastane hulk patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide hulk oli <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l ja kes võtsid suures annuses IKS-i ja LABA suuri annuseid.</p> <p>Kliiniliselt oluline astma ägenemine oli defineeritud kui astma raskenemine piisaval määral selleks, et oleks vajalik 1) suukaudse või süsteemse glükokortikosteroidravi (SKS) kasutamine vähemalt 3 päeva vältel; ja/või 2) erakorralised haiglaviisid, mille käigus oli vajalik SKS kasutamine; ja/või 3) haiglaravi. SKS säilitusravi saavate patsientide puhul oli SKS-ravi eskaleerimine defineeritud kui ajutine, vähemalt 3-päevane annuse tõus muidu stabiilse SKS kasutamise foonil või üks glükokortikosterodi süstitava depoopreparaadi manustamine.</p>																																																													
4.2.6a Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste hulk aastas vähenes benralizumab'i Q8W grupis võrreldes platseeboga vastavalt 51% (0,49 [95% usaldusvahemik (CI) 0,37-0,64]; <math>p &lt; 0,0001</math>) ja 28% (0,72 [95% CI 0,54-0,95], <math>p = 0,0188</math>).</p> <p>Benralizumab'i Q8W rühma kliiniliselt oluliste ägenemiste aastane hulk oli võrreldes platseebogrupiga väiksem ka perifeerse vere eosinofiilide tasemega <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l patsientidel (0,60 [95% CI 0,42-0,86]; <math>p = 0,0048</math>; CALIMA-uuring) (10).</p> <p>Kliiniliselt olulised ägenemised: platseebo ja benralizumab Q8W grupis perifeerse vere eosinofiilide tase <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l või perifeerse vere eosinofiilide tase <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">SIROCCO (8)</th> <th colspan="2">CALIMA (10)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Benralizumab</th> <th>Platseebo</th> <th>Benralizumab</th> <th>Platseebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>EOS arv <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l<sup>a</sup></b></td> <td>n = 267</td> <td>n = 267</td> <td>n = 239</td> <td>n = 248</td> </tr> <tr> <td>Määr</td> <td>0,65</td> <td>1,33</td> <td>0,66</td> <td>0,93</td> </tr> <tr> <td>Erinevus</td> <td colspan="2">-0,68</td> <td colspan="2">-0,26</td> </tr> <tr> <td>Määrade suhe (95% CI)</td> <td colspan="2">0,49 (0,37; 0,64)</td> <td colspan="2">0,72 (0,54; 0,95)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus</td> <td colspan="2"><math>&lt; 0,0001</math></td> <td colspan="2">0,019</td> </tr> <tr> <td><b>EOS arv <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l<sup>b</sup></b></td> <td>n = 131</td> <td>n = 140</td> <td>n = 125</td> <td>n = 122</td> </tr> <tr> <td>Määr</td> <td>1,00</td> <td>1,21</td> <td>0,73</td> <td>1,21</td> </tr> <tr> <td>Erinevus</td> <td colspan="2">-0,21</td> <td colspan="2">-0,48</td> </tr> <tr> <td>Määrade suhe (95% CI)</td> <td colspan="2">0,83 (0,59; 1,16)</td> <td colspan="2">0,60 (0,42; 0,86)</td> </tr> <tr> <td>p-väärtus</td> <td colspan="2">0,26</td> <td colspan="2">0,0048</td> </tr> </tbody> </table> <p>a. Ravikavatsusega populatsioon (suuri IKS-i annuseid saavad patsiendid eosinofiilide arvuga <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l).</p> <p>b. Patsientidel, kelle vere eosinofiilide arv oli <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l, ei saanud erinevust ravitulemuses määratleda, kuna uuringu statistiline võimsus seda ei võimalda.</p>			SIROCCO (8)		CALIMA (10)			Benralizumab	Platseebo	Benralizumab	Platseebo	<b>EOS arv <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l<sup>a</sup></b>	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248	Määr	0,65	1,33	0,66	0,93	Erinevus	-0,68		-0,26		Määrade suhe (95% CI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)		p-väärtus	$< 0,0001$		0,019		<b>EOS arv <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l<sup>b</sup></b>	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122	Määr	1,00	1,21	0,73	1,21	Erinevus	-0,21		-0,48		Määrade suhe (95% CI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)		p-väärtus	0,26		0,0048	
	SIROCCO (8)		CALIMA (10)																																																											
	Benralizumab	Platseebo	Benralizumab	Platseebo																																																										
<b>EOS arv <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l<sup>a</sup></b>	n = 267	n = 267	n = 239	n = 248																																																										
Määr	0,65	1,33	0,66	0,93																																																										
Erinevus	-0,68		-0,26																																																											
Määrade suhe (95% CI)	0,49 (0,37; 0,64)		0,72 (0,54; 0,95)																																																											
p-väärtus	$< 0,0001$		0,019																																																											
<b>EOS arv <math>&lt; 300</math> rakku/<math>\mu</math>l<sup>b</sup></b>	n = 131	n = 140	n = 125	n = 122																																																										
Määr	1,00	1,21	0,73	1,21																																																										
Erinevus	-0,21		-0,48																																																											
Määrade suhe (95% CI)	0,83 (0,59; 1,16)		0,60 (0,42; 0,86)																																																											
p-väärtus	0,26		0,0048																																																											

4.2.7a Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kopsufunktsioon, sealh. esimese sekundi forsseeritud ekspiratoorne maht (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>▪ Astmasüptomite skoor</li> <li>▪ Astmakontrolli küsimustiku (ACQ6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ) tulemused</li> <li>▪ Astma ägenemiste arv, mille tõttu patsient vajab haiglaravi või viibis vastuvõtul erakorralise meditsiini osakonnas</li> </ul>																																																																																																																																				
4.2.8a Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Tulemused patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide arv oli <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l ja kelle astma oli kontrollimata vaatamata suures annuses IKS-i ja LABA kasutamisele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub> suurenemine kuni 159 ml võrra: kopsufunktsiooni paranemist täheldati 4 nädala möödumisel pärast esimese annuse manustamist ja see efekt püsis kogu ravi jooksul</li> <li>• Astmasüptomite (viled-kiuned, köha, hingamisraskus jt.) vähenemine</li> <li>• Patsientide poolt raporteeritud astma kontrolli ja elukvaliteedi näitajate paranemine</li> </ul> <p>Täpsemalt on uuringute SIROCCO (8) ja CALIMA (10) tulemused benralizumab'i ja platseebo gruppides esitatud järgnevas tabelites.</p> <p>FEV<sub>1</sub> ja astma sümptomite skoori muutused SIROCCO (8) ja CALIMA (10) uuringutes patsientidel, kel perifeerse vere eosinofiilide tase oli <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l</p> <table border="1" data-bbox="427 1003 1497 1317"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Ravi</th> <th colspan="4">SIROCCO</th> <th colspan="4">CALIMA</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>LSM* muutus</th> <th>LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)</th> <th>p</th> <th>n</th> <th>LSM* muutus</th> <th>LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">EOS arv <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Pre-BD FEV<sub>1</sub> (l) muutus võrreldes algväärtusega</td> <td>Benralizumab Q8W</td> <td>264</td> <td>0,398</td> <td>0.159 (0.068 - 0.249)</td> <td>0.0006</td> <td>238</td> <td>0,33</td> <td>0.116 (0.028 - 0.204)</td> <td>0.0102</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>261</td> <td>0,239</td> <td></td> <td></td> <td>244</td> <td>0,215</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kokku astma sümptomite skoori muutus võrreldes algväärtusega</td> <td>Benralizumab Q8W</td> <td>263</td> <td>-1,3</td> <td>-0.25 (-0.45 - -0.06)</td> <td>0.0118</td> <td>237</td> <td>-1,4</td> <td>-0.23 (-0.43 - -0.04)</td> <td>0.0186</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>267</td> <td>-1,04</td> <td></td> <td></td> <td>247</td> <td>-1,16</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* LSM - vähimruutude keskmine</p> <p>Keskmine astma kontrolli ja elukvaliteedi näitajate skoori SIROCCO (8) ja CALIMA (10) uuringutes patsientidel, kel perifeerse vere eosinofiilide tase oli <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l</p> <table border="1" data-bbox="427 1496 1497 1765"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Ravi</th> <th colspan="4">SIROCCO</th> <th colspan="4">CALIMA</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>LSM* muutus</th> <th>LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)</th> <th>p</th> <th>n</th> <th>LSM* muutus</th> <th>LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="10">EOS arv <math>\geq 300</math> rakku/<math>\mu</math>l</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ACQ 6 skoori muutus (48. nädalal v algfase)</td> <td>Benralizumab Q8W</td> <td>263</td> <td>-1,46</td> <td>-0,29 (-0,48 - -0,10)</td> <td>0,0028</td> <td>239</td> <td>-1,44</td> <td>-0,25 (-0,44 - -0,07)</td> <td>0,0082</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>267</td> <td>-1,17</td> <td></td> <td></td> <td>247</td> <td>-1,19</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">AQLQ(S)+12 skoori muutu vs algfase</td> <td>Benralizumab Q8W</td> <td>252</td> <td>1,56</td> <td></td> <td></td> <td>230</td> <td>1,56</td> <td>0,24 (0,04 - 0,45)</td> <td>0,0194</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>254</td> <td>1,26</td> <td>0,30 (0,10 - 0,50)</td> <td>0,0036</td> <td>240</td> <td>1,31</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>* LSM - vähimruutude keskmine</p>		Ravi	SIROCCO				CALIMA				n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p	n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p	EOS arv $\geq 300$ rakku/ $\mu$ l										Pre-BD FEV <sub>1</sub> (l) muutus võrreldes algväärtusega	Benralizumab Q8W	264	0,398	0.159 (0.068 - 0.249)	0.0006	238	0,33	0.116 (0.028 - 0.204)	0.0102	Platseebo	261	0,239			244	0,215			Kokku astma sümptomite skoori muutus võrreldes algväärtusega	Benralizumab Q8W	263	-1,3	-0.25 (-0.45 - -0.06)	0.0118	237	-1,4	-0.23 (-0.43 - -0.04)	0.0186	Platseebo	267	-1,04			247	-1,16				Ravi	SIROCCO				CALIMA				n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p	n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p	EOS arv $\geq 300$ rakku/ $\mu$ l										ACQ 6 skoori muutus (48. nädalal v algfase)	Benralizumab Q8W	263	-1,46	-0,29 (-0,48 - -0,10)	0,0028	239	-1,44	-0,25 (-0,44 - -0,07)	0,0082	Platseebo	267	-1,17			247	-1,19			AQLQ(S)+12 skoori muutu vs algfase	Benralizumab Q8W	252	1,56			230	1,56	0,24 (0,04 - 0,45)	0,0194	Platseebo	254	1,26	0,30 (0,10 - 0,50)	0,0036	240	1,31		
	Ravi			SIROCCO				CALIMA																																																																																																																													
		n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p	n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p																																																																																																																												
EOS arv $\geq 300$ rakku/ $\mu$ l																																																																																																																																					
Pre-BD FEV <sub>1</sub> (l) muutus võrreldes algväärtusega	Benralizumab Q8W	264	0,398	0.159 (0.068 - 0.249)	0.0006	238	0,33	0.116 (0.028 - 0.204)	0.0102																																																																																																																												
	Platseebo	261	0,239			244	0,215																																																																																																																														
Kokku astma sümptomite skoori muutus võrreldes algväärtusega	Benralizumab Q8W	263	-1,3	-0.25 (-0.45 - -0.06)	0.0118	237	-1,4	-0.23 (-0.43 - -0.04)	0.0186																																																																																																																												
	Platseebo	267	-1,04			247	-1,16																																																																																																																														
	Ravi	SIROCCO				CALIMA																																																																																																																															
		n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p	n	LSM* muutus	LSM* muutuse erinevus benralizumab vs platseebo (95% CI)	p																																																																																																																												
EOS arv $\geq 300$ rakku/ $\mu$ l																																																																																																																																					
ACQ 6 skoori muutus (48. nädalal v algfase)	Benralizumab Q8W	263	-1,46	-0,29 (-0,48 - -0,10)	0,0028	239	-1,44	-0,25 (-0,44 - -0,07)	0,0082																																																																																																																												
	Platseebo	267	-1,17			247	-1,19																																																																																																																														
AQLQ(S)+12 skoori muutu vs algfase	Benralizumab Q8W	252	1,56			230	1,56	0,24 (0,04 - 0,45)	0,0194																																																																																																																												
	Platseebo	254	1,26	0,30 (0,10 - 0,50)	0,0036	240	1,31																																																																																																																														
<b>SIROCCO ja CALIMA uuringute koondanalüüs (9)</b>																																																																																																																																					
4.2.1b Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide	Kaasatud on SIROCCO- (8) ja CALIMA-(10) uuringute patsiendid ning jaotatud uuritavatesse gruppidesse, nagu need olid SIROCCO- ja CALIMA-uuringutes. Platseebogrupid oli kokku 777 patsienti Benralizumab 30 mg Q4W grupis kokku 756 patsienti																																																																																																																																				

lõikes.	Benralizumab 30 mg Q8W grupis kokku 762 patsienti																																																																											
4.2.2b Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	30 mg benralizumab'i manustamine: esimesed 3 annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant (Q8W)																																																																											
4.2.3b Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 4 nädala tagant																																																																											
4.2.4b Uuringu pikkus	48 nädalat (SIROCCO) (8) 56 nädalat (CALIMA) (10)																																																																											
4.2.5b Esmane tulemusnäitaja	Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste arv aastas võrreldes platseeboga, mida analüüsiti ravieelsel perioodil määratud perifeerse eosinofiilide arvude ( $\geq 0$ , $\geq 150$ , $\geq 300$ või $\geq 450$ rakku/ $\mu\text{L}$ ) ja aastaste ägenemiste arvu (2 ägenemist/a. vs. $\geq 3$ ägenemist/a.) gruppides.																																																																											
4.2.6b Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Patsientidel, kellel perifeerse vere eosinofiilide arv oli <math>\geq 0</math> kuni <math>&lt; 150</math> rakku/<math>\mu\text{L}</math>, oli kliiniliselt oluliste astma ägenemiste hulk aastas benralizumab'i grupis 0,75 [95% CI 0,66-0,84] ja platseebogrupis 1,16 [95% CI 1,05-1,28] (määrade suhe 0,64; [95% CI 0,55-0,75]; <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Kliiniliselt olulised ägenemised perifeerse vere eosinofiilide arvu järgi platseebo ja benralizumab'i gruppides.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=777)</th> <th>Benralizumab Q8W (n=762)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b><math>\geq 0</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analysed</td> <td>770</td> <td>751</td> </tr> <tr> <td>Rate estimate (95% CI)</td> <td>1.16 (1.05 to 1.28)</td> <td>0.75 (0.66 to 0.84)</td> </tr> <tr> <td>Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>-0.41 (-0.56 to -0.27)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>0.64 (0.55 to 0.75)</td> </tr> <tr> <td>p value vs placebo</td> <td>..</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b><math>\geq 150</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analysed</td> <td>648</td> <td>646</td> </tr> <tr> <td>Rate estimate (95% CI)</td> <td>1.14 (1.02 to 1.28)</td> <td>0.72 (0.63 to 0.82)</td> </tr> <tr> <td>Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>-0.42 (-0.58 to -0.27)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>0.63 (0.53 to 0.74)</td> </tr> <tr> <td>p value vs placebo</td> <td>..</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b><math>\geq 300</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analysed</td> <td>511</td> <td>499</td> </tr> <tr> <td>Rate estimate (95% CI)</td> <td>1.14 (1.00 to 1.29)</td> <td>0.65 (0.56 to 0.75)</td> </tr> <tr> <td>Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>-0.49 (-0.67 to -0.32)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>0.57 (0.47 to 0.69)</td> </tr> <tr> <td>p value vs placebo</td> <td>..</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b><math>\geq 450</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analysed</td> <td>306</td> <td>298</td> </tr> <tr> <td>Rate estimate (95% CI)</td> <td>1.25 (1.06 to 1.47)</td> <td>0.62 (0.51 to 0.76)</td> </tr> <tr> <td>Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>-0.63 (-0.87 to -0.39)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs placebo (95% CI)</td> <td>..</td> <td>0.50 (0.38 to 0.64)</td> </tr> <tr> <td>p value vs placebo</td> <td>..</td> <td>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sarnast kliiniliselt oluliste astma ägenemiste arvu vähenemist võrreldes platseeboga täheldati ka gruppides, kus patsientide vere eosinofiilide arv oli <math>&lt; 150</math>,</p>		Placebo (n=777)	Benralizumab Q8W (n=762)	<b><math>\geq 0</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>			Number of patients analysed	770	751	Rate estimate (95% CI)	1.16 (1.05 to 1.28)	0.75 (0.66 to 0.84)	Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.41 (-0.56 to -0.27)	Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.64 (0.55 to 0.75)	p value vs placebo	..	<0.0001	<b><math>\geq 150</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>			Number of patients analysed	648	646	Rate estimate (95% CI)	1.14 (1.02 to 1.28)	0.72 (0.63 to 0.82)	Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.42 (-0.58 to -0.27)	Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.63 (0.53 to 0.74)	p value vs placebo	..	<0.0001	<b><math>\geq 300</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>			Number of patients analysed	511	499	Rate estimate (95% CI)	1.14 (1.00 to 1.29)	0.65 (0.56 to 0.75)	Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.49 (-0.67 to -0.32)	Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.57 (0.47 to 0.69)	p value vs placebo	..	<0.0001	<b><math>\geq 450</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>			Number of patients analysed	306	298	Rate estimate (95% CI)	1.25 (1.06 to 1.47)	0.62 (0.51 to 0.76)	Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.63 (-0.87 to -0.39)	Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.50 (0.38 to 0.64)	p value vs placebo	..	<0.0001
	Placebo (n=777)	Benralizumab Q8W (n=762)																																																																										
<b><math>\geq 0</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>																																																																												
Number of patients analysed	770	751																																																																										
Rate estimate (95% CI)	1.16 (1.05 to 1.28)	0.75 (0.66 to 0.84)																																																																										
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.41 (-0.56 to -0.27)																																																																										
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.64 (0.55 to 0.75)																																																																										
p value vs placebo	..	<0.0001																																																																										
<b><math>\geq 150</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>																																																																												
Number of patients analysed	648	646																																																																										
Rate estimate (95% CI)	1.14 (1.02 to 1.28)	0.72 (0.63 to 0.82)																																																																										
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.42 (-0.58 to -0.27)																																																																										
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.63 (0.53 to 0.74)																																																																										
p value vs placebo	..	<0.0001																																																																										
<b><math>\geq 300</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>																																																																												
Number of patients analysed	511	499																																																																										
Rate estimate (95% CI)	1.14 (1.00 to 1.29)	0.65 (0.56 to 0.75)																																																																										
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.49 (-0.67 to -0.32)																																																																										
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.57 (0.47 to 0.69)																																																																										
p value vs placebo	..	<0.0001																																																																										
<b><math>\geq 450</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>																																																																												
Number of patients analysed	306	298																																																																										
Rate estimate (95% CI)	1.25 (1.06 to 1.47)	0.62 (0.51 to 0.76)																																																																										
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.63 (-0.87 to -0.39)																																																																										
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.50 (0.38 to 0.64)																																																																										
p value vs placebo	..	<0.0001																																																																										

150-299, 300-449 ja  $\geq 450$  rakku/ $\mu\text{L}$  (määrade suhe vastavalt 0,72, 0,77, 0,69, 0,50). Kahes esimeses grupis (kus patsientide vere eosinofiilide arv oli vastavalt  $<150$  ja 150-299 rakku/ $\mu\text{L}$ ) olid p-väärtused raviinteraktsioonidele vastavalt 0,1 ja 0,15, teistes alagruppides aga vastavalt 0,018 ja  $<0,0001$  (9). Seega vähendab benralizumab astma ägenemiste hulka kõigi perifeerse vere eosinofiilide arvude korral võrreldes platseeboga.

Kliiniliselt olulised ägenemised perifeerse vere eosinofiilide arvude järgi platseebo ja benralizumab'i gruppides.

	Placebo	Benralizumab Q8W
<b>Annual exacerbation rate</b>		
<b>&lt;150 cells per <math>\mu\text{L}</math></b>		
Number of patients analysed	122	105
Rate estimate (95% CI)	1.26 (0.98 to 1.61)	0.91 (0.67 to 1.22)
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.35 (-0.76 to 0.06)
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.72 (0.49 to 1.06)
p value vs placebo	..	0.10
<b>150-299 cells per <math>\mu\text{L}</math></b>		
Number of patients analysed	137	147
Rate estimate (95% CI)	1.22 (0.96 to 1.54)	0.94 (0.73 to 1.21)
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.27 (-0.65 to 0.10)
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.77 (0.55 to 1.09)
p value vs placebo	..	0.15
<b>300-449 cells per <math>\mu\text{L}</math></b>		
Number of patients analysed	205	201
Rate estimate (95% CI)	1.03 (0.85 to 1.26)	0.72 (0.57 to 0.90)
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.32 (-0.58 to -0.05)
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.69 (0.51 to 0.94)
p value vs placebo	..	0.0178
<b><math>\geq 450</math> cells per <math>\mu\text{L}</math></b>		
Number of patients analysed	306	298
Rate estimate (95% CI)	1.16 (1.00 to 1.36)	0.58 (0.48 to 0.70)
Absolute difference estimate vs placebo (95% CI)	..	-0.59 (-0.80 to -0.37)
Rate ratio vs placebo (95% CI)	..	0.50 (0.39 to 0.64)
p value vs placebo	..	$<0.0001$

Benralizumab'i Q8W grupi patsientidel, kellel oli uuringusse sisenemise eelneva aasta jooksul kolm või enam ägenemist, oli kliiniliselt oluliste astma ägenemiste määrade suhe võrreldes platseeboga 0,45 (95% CI 0,34-0,60;  $p < 0,0001$ ) ning kahe ägenemisega patsientidel 0,73 (95% CI 0,55-0,95;  $p=0,0194$ ).

4.2.7b Teised tulemusnäitajad

- Kopsufunktsioon: FEV<sub>1</sub>
- Astmasümptomite skoor
- Astmakontrolli küsimustiku (ACQ6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ) tulemused

4.2.8b Teiste tulemusnäitajate tulemused

Patsientidel, kel esines eelnenud aastal 3 või enam astma ägenemist, täheldati benralizumabravi lõppedes suuremat astma ägenemise aastase arvu vähenemist, suuremat FEV<sub>1</sub> paranemist ja suuremat astmasümptomite skoori vähenemist. Benralizumabi toimel täheldati bronhodilataatori eelse FEV<sub>1</sub> paranemist 0,099 liitri võrra (95% CI 0,0051-1,148;  $p < 0,0001$ ) O8W uuringharu patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli  $\geq 0$  rakku/ $\mu\text{L}$ .



FEV<sub>1</sub> ja astmasüptomite skoor benralizumab'i ja platseebo grupis perifeerse vere eosinofiilide arvude järgi.

	Prebronchodilator FEV <sub>1</sub> (L)		Total asthma symptom score	
	Placebo	Benralizumab Q8W	Placebo	Benralizumab Q8W
<b>≥0 cells per µL</b>				
Number of patients in analysis	752	741	768	740
Number of patients with end of treatment data	673	653	552	533
Least squares mean change	0.185	0.284	-0.98	-1.16
Least squares mean difference vs placebo (95% CI)	..	0.099 (0.051 to 0.148)	..	-0.19 (-0.30 to -0.07)
p value vs placebo	..	<0.0001	..	0.0015
<b>≥150 cells per µL</b>				
Number of patients in analysis	635	640	647	637
Number of patients with end of treatment data	570	563	468	457
Least squares mean change	0.191	0.311	-1.03	-1.22
Least squares mean difference vs placebo (95% CI)	..	0.120 (0.066 to 0.173)	..	-0.19 (-0.31 to -0.07)
p value vs placebo	..	<0.0001	..	0.0027
<b>≥300 cells per µL</b>				
Number of patients in analysis	501	495	510	493
Number of patients with end of treatment data	450	439	365	359
Least squares mean change	0.224	0.370	-1.10	-1.36
Least squares mean difference vs placebo (95% CI)	..	0.146 (0.082 to 0.209)	..	-0.26 (-0.40 to -0.12)
p value vs placebo	..	<0.0001	..	0.0003
<b>≥450 cells per µL</b>				
Number of patients in analysis	300	295	306	294
Number of patients with end of treatment data	270	265	208	212
Least squares mean change	0.209	0.448	-1.19	-1.54
Least squares mean difference vs placebo (95% CI)	..	0.239 (0.155 to 0.322)	..	-0.35 (-0.53 to -0.17)
p value vs placebo	..	<0.0001	..	0.0002

### SIROCCO- ja CALIMA-uringute koondanalüüs (12)

4.2.1c Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes.	Vt. pt 4.2.1.a. <i>Post hoc</i> analüüs.
4.2.2c Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	30 mg benralizumab'i manustamine: esimesed 3 annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant (Q8W).
4.2.3c Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 4 nädala tagant
4.2.4c Uuringu pikkus	48 nädalat (SIROCCO) (8) 56 nädalat (CALIMA) (10)
4.2.5c Esmane tulemusnäitaja	Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste aastane määr patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide arv oli ≥150 rakku/µl ja kes võtsid IKS-i ja LABA suuri annuseid.

<p>4.2.6c Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli <math>\geq 150</math> rakku/<math>\mu</math>L, vähendas benralizumab astma ägenemise aastast hulka SIROCCO-uuringus (8) 42% (määrade suhe 0,58; [95% CI 0,46-0,74]; <math>p &lt; 0,001</math>; <math>n=325</math>) ja CALIMA-uuringus (10) 36% (määrade suhe 0,64; [95% CI=0,50-0,81], <math>p &lt; 0,001</math>, <math>n=300</math>) versus platseebo (<math>n=306</math> SIROCCO-uuringu (8) puhul, <math>n=315</math> CALIMA-uuringu puhul).</p> <table border="1" data-bbox="427 450 1437 819"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils <math>\geq 150</math> cells/<math>\mu</math>L</th> <th colspan="4">High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils <math>&lt; 150</math> cells/<math>\mu</math>L</th> </tr> <tr> <th colspan="2">SIROCCO (<math>n = 631</math>)</th> <th colspan="2">CALIMA (<math>n = 615</math>)</th> <th colspan="2">SIROCCO (<math>n = 122</math>)</th> <th colspan="2">CALIMA (<math>n = 88</math>)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo (<math>n = 306</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 325</math>)</th> <th>Placebo (<math>n = 315</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 300</math>)</th> <th>Placebo (<math>n = 74</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 48</math>)</th> <th>Placebo (<math>n = 40</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 48</math>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><b>All exacerbations</b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analyzed</td> <td>306</td> <td>325</td> <td>315</td> <td>300</td> <td>74</td> <td>48</td> <td>40</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Rate estimate (95% CI)</td> <td>1.50 (1.27–1.76)</td> <td>0.87 (0.72–1.05)</td> <td>1.10 (0.94–1.28)</td> <td>0.70 (0.58–0.85)</td> <td>1.34 (1.00–1.79)</td> <td>101 (0.66–1.55)</td> <td>1.55 (1.06–2.28)</td> <td>1.01 (0.69–1.48)</td> </tr> <tr> <td>Absolute difference estimate (95% CI)</td> <td>–</td> <td>–0.63 (–0.91 to –0.35)</td> <td>–</td> <td>–0.40 (–0.61 to –0.19)</td> <td>–</td> <td>–0.33 (–0.91 to 0.25)</td> <td>–</td> <td>–0.54 (–1.23 to 0.14)</td> </tr> <tr> <td>Rate ratio vs. placebo (95% CI, <math>p</math>-value)</td> <td>–</td> <td>0.58 (0.46–0.74, <math>&lt; 0.001</math>)</td> <td>–</td> <td>0.64 (0.50–0.81, <math>&lt; 0.001</math>)</td> <td>–</td> <td>0.76 (0.45–1.27, 0.287)</td> <td>–</td> <td>0.65 (0.39–1.09, 0.105)</td> </tr> </tbody> </table>		High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $\geq 150$ cells/ $\mu$ L				High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $< 150$ cells/ $\mu$ L				SIROCCO ( $n = 631$ )		CALIMA ( $n = 615$ )		SIROCCO ( $n = 122$ )		CALIMA ( $n = 88$ )			Placebo ( $n = 306$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 325$ )	Placebo ( $n = 315$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 300$ )	Placebo ( $n = 74$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )	Placebo ( $n = 40$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )	<b>All exacerbations</b>									Number of patients analyzed	306	325	315	300	74	48	40	48	Rate estimate (95% CI)	1.50 (1.27–1.76)	0.87 (0.72–1.05)	1.10 (0.94–1.28)	0.70 (0.58–0.85)	1.34 (1.00–1.79)	101 (0.66–1.55)	1.55 (1.06–2.28)	1.01 (0.69–1.48)	Absolute difference estimate (95% CI)	–	–0.63 (–0.91 to –0.35)	–	–0.40 (–0.61 to –0.19)	–	–0.33 (–0.91 to 0.25)	–	–0.54 (–1.23 to 0.14)	Rate ratio vs. placebo (95% CI, $p$ -value)	–	0.58 (0.46–0.74, $< 0.001$ )	–	0.64 (0.50–0.81, $< 0.001$ )	–	0.76 (0.45–1.27, 0.287)	–	0.65 (0.39–1.09, 0.105)																											
	High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $\geq 150$ cells/ $\mu$ L				High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $< 150$ cells/ $\mu$ L																																																																																														
	SIROCCO ( $n = 631$ )		CALIMA ( $n = 615$ )		SIROCCO ( $n = 122$ )		CALIMA ( $n = 88$ )																																																																																												
	Placebo ( $n = 306$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 325$ )	Placebo ( $n = 315$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 300$ )	Placebo ( $n = 74$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )	Placebo ( $n = 40$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )																																																																																											
<b>All exacerbations</b>																																																																																																			
Number of patients analyzed	306	325	315	300	74	48	40	48																																																																																											
Rate estimate (95% CI)	1.50 (1.27–1.76)	0.87 (0.72–1.05)	1.10 (0.94–1.28)	0.70 (0.58–0.85)	1.34 (1.00–1.79)	101 (0.66–1.55)	1.55 (1.06–2.28)	1.01 (0.69–1.48)																																																																																											
Absolute difference estimate (95% CI)	–	–0.63 (–0.91 to –0.35)	–	–0.40 (–0.61 to –0.19)	–	–0.33 (–0.91 to 0.25)	–	–0.54 (–1.23 to 0.14)																																																																																											
Rate ratio vs. placebo (95% CI, $p$ -value)	–	0.58 (0.46–0.74, $< 0.001$ )	–	0.64 (0.50–0.81, $< 0.001$ )	–	0.76 (0.45–1.27, 0.287)	–	0.65 (0.39–1.09, 0.105)																																																																																											
<p>4.2.7c Teised tulemusnäitajad</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kopsufunktsioon FEV<sub>1</sub></li> <li>▪ Astmasümptomite skoor</li> <li>▪ Astmakontrolli küsimustiku (ACQ6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ) tulemused</li> <li>▪ Astma ägenemine, mistõttu patsient vajas haiglaravi või viibis vastuvõtul erakorralise meditsiini osakonnas</li> </ul>																																																																																																		
<p>4.2.8c Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli <math>\geq 150</math> rakku/<math>\mu</math>L, parandas benralizumab oluliselt kopsufunktsiooni (FEV<sub>1</sub> järgi) (mõlemas uuringus <math>p \leq 0,002</math>) ja parandas üldist astmasümptomite skoori SIROCCO-uuringus (<math>p=0,009</math>) võrreldes platseeboga (8).</p> <p>Kopsufunktsioon ja astma sümptomite skoorid SIROCCO- (8) ja CALIMA-uuringutes (10) patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli <math>\geq 150</math> rakku/<math>\mu</math>L või <math>&lt; 150</math> rakku/<math>\mu</math>L.</p> <table border="1" data-bbox="427 1442 1426 2038"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils <math>\geq 150</math> cells/<math>\mu</math>L</th> <th colspan="4">High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils <math>&lt; 150</math> cells/<math>\mu</math>L</th> </tr> <tr> <th colspan="2">SIROCCO (<math>n = 631</math>)</th> <th colspan="2">CALIMA (<math>n = 615</math>)</th> <th colspan="2">SIROCCO (<math>n = 122</math>)</th> <th colspan="2">CALIMA (<math>n = 88</math>)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo (<math>n = 306</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 325</math>)</th> <th>Placebo (<math>n = 315</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 300</math>)</th> <th>Placebo (<math>n = 74</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 48</math>)</th> <th>Placebo (<math>n = 40</math>)</th> <th>Benralizumab 30 mg Q8W (<math>n = 48</math>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="9"><b>FEV<sub>1</sub></b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analyzed</td> <td>300</td> <td>323</td> <td>308</td> <td>298</td> <td>72</td> <td>46</td> <td>37</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>LS mean (number of patients at EOT)</td> <td>0.160 (267)</td> <td>0.323 (290)</td> <td>0.169 (282)</td> <td>0.286 (258)</td> <td>0.125 (64)</td> <td>0.265 (41)</td> <td>0.164 (33)</td> <td>0.033 (40)</td> </tr> <tr> <td>LS mean difference vs. placebo (95% CI, <math>p</math>-value)</td> <td>–</td> <td>0.163 (0.087 to 0.239, <math>&lt; 0.001</math>)</td> <td>–</td> <td>0.116 (0.041 to 0.191, 0.002)</td> <td>–</td> <td>0.140 (–0.045 to 0.325, 0.136)</td> <td>–</td> <td>–0.131 (–0.306 to 0.045, 0.142)</td> </tr> <tr> <td colspan="9"><b>Total asthma Symptom score</b></td> </tr> <tr> <td>Number of patients analyzed</td> <td>306</td> <td>320</td> <td>314</td> <td>298</td> <td>73</td> <td>47</td> <td>40</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>LS mean (number of patients at EOT)</td> <td>–0.95 (213)</td> <td>–1.18 (221)</td> <td>–1.08 (242)</td> <td>–1.24 (227)</td> <td>–0.80 (50)</td> <td>–1.20 (34)</td> <td>–0.84 (29)</td> <td>–0.79 (37)</td> </tr> <tr> <td>LS mean difference vs. placebo</td> <td>–</td> <td>–0.23 (–0.41 to –0.06, 0.009)</td> <td>–</td> <td>–0.16 (–0.33 to 0.01, 0.073)</td> <td>–</td> <td>–0.40 (–0.78 to –0.03, 0.035)</td> <td>–</td> <td>0.04 (–0.37 to 0.45, 0.842)</td> </tr> </tbody> </table>		High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $\geq 150$ cells/ $\mu$ L				High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $< 150$ cells/ $\mu$ L				SIROCCO ( $n = 631$ )		CALIMA ( $n = 615$ )		SIROCCO ( $n = 122$ )		CALIMA ( $n = 88$ )			Placebo ( $n = 306$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 325$ )	Placebo ( $n = 315$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 300$ )	Placebo ( $n = 74$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )	Placebo ( $n = 40$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )	<b>FEV<sub>1</sub></b>									Number of patients analyzed	300	323	308	298	72	46	37	46	LS mean (number of patients at EOT)	0.160 (267)	0.323 (290)	0.169 (282)	0.286 (258)	0.125 (64)	0.265 (41)	0.164 (33)	0.033 (40)	LS mean difference vs. placebo (95% CI, $p$ -value)	–	0.163 (0.087 to 0.239, $< 0.001$ )	–	0.116 (0.041 to 0.191, 0.002)	–	0.140 (–0.045 to 0.325, 0.136)	–	–0.131 (–0.306 to 0.045, 0.142)	<b>Total asthma Symptom score</b>									Number of patients analyzed	306	320	314	298	73	47	40	48	LS mean (number of patients at EOT)	–0.95 (213)	–1.18 (221)	–1.08 (242)	–1.24 (227)	–0.80 (50)	–1.20 (34)	–0.84 (29)	–0.79 (37)	LS mean difference vs. placebo	–	–0.23 (–0.41 to –0.06, 0.009)	–	–0.16 (–0.33 to 0.01, 0.073)	–	–0.40 (–0.78 to –0.03, 0.035)	–	0.04 (–0.37 to 0.45, 0.842)
	High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $\geq 150$ cells/ $\mu$ L				High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $< 150$ cells/ $\mu$ L																																																																																														
	SIROCCO ( $n = 631$ )		CALIMA ( $n = 615$ )		SIROCCO ( $n = 122$ )		CALIMA ( $n = 88$ )																																																																																												
	Placebo ( $n = 306$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 325$ )	Placebo ( $n = 315$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 300$ )	Placebo ( $n = 74$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )	Placebo ( $n = 40$ )	Benralizumab 30 mg Q8W ( $n = 48$ )																																																																																											
<b>FEV<sub>1</sub></b>																																																																																																			
Number of patients analyzed	300	323	308	298	72	46	37	46																																																																																											
LS mean (number of patients at EOT)	0.160 (267)	0.323 (290)	0.169 (282)	0.286 (258)	0.125 (64)	0.265 (41)	0.164 (33)	0.033 (40)																																																																																											
LS mean difference vs. placebo (95% CI, $p$ -value)	–	0.163 (0.087 to 0.239, $< 0.001$ )	–	0.116 (0.041 to 0.191, 0.002)	–	0.140 (–0.045 to 0.325, 0.136)	–	–0.131 (–0.306 to 0.045, 0.142)																																																																																											
<b>Total asthma Symptom score</b>																																																																																																			
Number of patients analyzed	306	320	314	298	73	47	40	48																																																																																											
LS mean (number of patients at EOT)	–0.95 (213)	–1.18 (221)	–1.08 (242)	–1.24 (227)	–0.80 (50)	–1.20 (34)	–0.84 (29)	–0.79 (37)																																																																																											
LS mean difference vs. placebo	–	–0.23 (–0.41 to –0.06, 0.009)	–	–0.16 (–0.33 to 0.01, 0.073)	–	–0.40 (–0.78 to –0.03, 0.035)	–	0.04 (–0.37 to 0.45, 0.842)																																																																																											

(95% CI, p-value)									
-------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Benalizumab vähendas patsientidel, kel perifeerse vere eosinofiilide arv oli  $\geq 150$  rakku/ $\mu\text{L}$ , erakorralise meditsiini osakonda pöördumiste ja hospitaliseerimisega seostatud astma ägenemise määra SIROCCO-s 36% (määrade suhe 0,54; [95% CI 0,32-0,90];  $p=0,018$ ;  $n=325$ ) vs. platseebo ( $n=306$ ) (8) (vt. alljärgnev tabel).

Astma ägenemised, kui patsient vajab haiglaravi või viibis vastuvõtul erakorralise meditsiini osakonnas SIROCCO- (8) ja CALIMA-uuringute (10) patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli  $\geq 150$  rakku/ $\mu\text{L}$  või  $< 150$  rakku/ $\mu\text{L}$ .

	High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $\geq 150$ cells/ $\mu\text{L}$				High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $< 150$ cells/ $\mu\text{L}$			
	SIROCCO (n = 631)		CALIMA (n = 615)		SIROCCO (n = 12)		CALIMA (n = 88)	
	Placebo (n = 306)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 325)	Placebo (n = 315)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 300)	Placebo (n = 74)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 48)	Placebo (n = 40)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 48)
<b>Exacerbations associated with emergency department visits or hospitalizations</b>								
Number of patients analyzed	306	325	315	300	74	48	40	48
Rate estimate (95% CI)	0.23 (0.1–0.32)	0.12 (0.08–0.18)	NC	NC	0.16 (0.09–0.30)	0.31 (0.15–0.64)	NC	NC
Absolute difference estimate (95% CI)	–	–0.10 (–0.19 to –0.02)	–	NC	–	0.15 (–0.10 to 0.40)	–	NC
Rate ratio vs. placebo (95% CI, p-value)	–	0.54 (0.32–0.90, 0.018)	–	NC	–	1.92 (0.72–5.4, 0.192)	–	NC

Benralizumab parandab oluliselt astmaga seotud elukvaliteeti võrreldes platseeboga (vt. alljärgnev tabel).

Patsientide elukvaliteedi muutused SIROCCO- (8) ja CALIMA-uuringute (10) patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli  $\geq 150$  rakku/ $\mu\text{L}$  või  $< 150$  rakku/ $\mu\text{L}$ .

	High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $\geq 150$ cells/ $\mu\text{L}$				High-dosage ICS/LABA with baseline blood eosinophils $< 150$ cells/ $\mu\text{L}$			
	SIROCCO (n = 631)		CALIMA (n = 615)		SIROCCO (n = 122)		CALIMA (n = 88)	
	Placebo (n = 306)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 325)	Placebo (n = 315)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 300)	Placebo (n = 74)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 48)	Placebo (n = 40)	Benralizumab 30 mg Q8W (n = 48)
<b>AQLQ(5)+12</b>								
Number of patients analyzed	294	307	305	292	70	46	39	46
LS mean (number of patients at EOT)	1.18 (204)	1.37 (226)	1.19 (245)	1.39 (221)	0.77 (53)	1.24 (34)	0.98 (29)	0.97 (34)
LS mean difference vs. placebo (95% CI, p-value)	–	0.19 (0.01 to 0.37, 0.036)	–	0.20 (0.02 to 0.38, 0.029)	–	0.46 (–0.01 to 0.94, 0.056)	–	–0.01 (–0.48 to 0.47, 0.972)
<b>ACQ-6</b>								
Number of patients analyzed	305	321	314	300	73	47	40	48
LS mean (number of patients at EOT)	–1.13 (209)	–1.27 (233)	–1.08 (252)	–1.30 (226)	–0.62 (52)	–1.32 (35)	–0.84 (30)	–0.91 (35)
LS mean difference vs. placebo (95% CI, p-value)	–	–0.15 (–0.31 to 0.02, 0.084)	–	–0.22 (–0.39 to –0.06, 0.008)	–	–0.70 (–1.15 to –0.25, 0.003)	–	–0.07 (–0.56 to 0.43, 0.783)

### Uuring ZONDA (11)

4.2.1d Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringu-gruppide lõikes	III faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles osalesid kokku 220 astmapatsienti (61% olid naissoost, keskmine vanus oli 51 aastat), keda raviti astma kontrolli all hoidmiseks igapäevaselt SKS-idega (7,5...40 mg ööpäevas) lisaks korrapärastele IKS-i ja LABA suurtele annustele kas täiendava(te) kontrolleri(te)ga või ilma (11). Uuring sisaldas 8 nädala pikkust sissejuhatavat perioodi, mille jooksul SKS reguleeriti minimaalse efektiivse annuseni, ilma et astma kontrolli alt väljuks. Uuringutesse kaasatavate patsientidel pidi olema vere eosinofiilide arv $\geq 150$ rakku/ $\mu$ l ja anamneesis vähemalt üks astma ägenemine viimase 12 kuu jooksul. Ravieelne SKS annuse mediaan oli 10 mg (vahemikus 8...40 mg) kõigis kolmes ravigrupis. Võrreldes platseeboga võisid benralizumab'i saanud patsiendid vähendada oma igapäevast SKS annust suuremal määral, säilitades kontrolli astma üle.																																										
4.2.2d Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	30 mg benralizumab'i manustamine: esimesed 3 annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant (Q8W).																																										
4.2.3d Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 4 nädala tagant.																																										
4.2.4d Uuringu pikkus	28 nädalat																																										
4.2.5d Esmane tulemus-näitaja	Viimase SKS-i annuse vähenemisprotsent algväärtusest nädalatel 24...28, ilma et astma kontrolli alt väljuks.																																										
4.2.6d Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Benralizumab'i saanud patsientidel vähenes SKS-i annus keskmiselt 75% võrra ja platseebot saanud patsientidel 25% võrra (<math>p &lt; 0,001</math>). Võrreldes platseeboga oli benralizumab'i grupis SKS-i annuse vähendamise tõenäosus 4,12 korda suurem (OR 4,12 [95% CI 2,22-7,63]; <math>p &lt; 0,001</math>) (vt. alljärgnev tabel).</p> <p>SKS annuste muutused võrreldes algväärtusega benralizumab'i- ja platseebogrupis.</p> <table border="1" data-bbox="427 1572 1465 2031"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Placebo (N = 75)</th> <th>Benralizumab, Every 8 Wk (N = 73)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Primary outcome</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><b>Median oral glucocorticoid dose (range) — mg/day*</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  At baseline</td> <td>10.0 (7.5 to 40.0)</td> <td>10.0 (7.5 to 40.0)</td> </tr> <tr> <td>  At final visit</td> <td>10.0 (0.0 to 40.0)</td> <td>5.0 (0.0 to 30.0)</td> </tr> <tr> <td><b>Median reduction from baseline (range) — % of baseline value†</b></td> <td>25.0 (–150 to 100)</td> <td>75.0 (–50 to 100)</td> </tr> <tr> <td><b>P value†</b></td> <td>—</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td><b>Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose</b></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>— no. (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  <math>\geq 90\%</math></td> <td>9 (12)</td> <td>27 (37)</td> </tr> <tr> <td>  <math>\geq 75\%</math></td> <td>15 (20)</td> <td>37 (51)</td> </tr> <tr> <td>  <math>\geq 50\%</math></td> <td>28 (37)</td> <td>48 (66)</td> </tr> <tr> <td>  <math>&gt; 0\%</math></td> <td>40 (53)</td> <td>58 (79)</td> </tr> <tr> <td>  Any increase or no change in dose</td> <td>35 (47)</td> <td>15 (21)</td> </tr> </tbody> </table>	Outcome	Placebo (N = 75)	Benralizumab, Every 8 Wk (N = 73)	<b>Primary outcome</b>			<b>Median oral glucocorticoid dose (range) — mg/day*</b>			At baseline	10.0 (7.5 to 40.0)	10.0 (7.5 to 40.0)	At final visit	10.0 (0.0 to 40.0)	5.0 (0.0 to 30.0)	<b>Median reduction from baseline (range) — % of baseline value†</b>	25.0 (–150 to 100)	75.0 (–50 to 100)	<b>P value†</b>	—	<0.001	<b>Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose</b>			— no. (%)			$\geq 90\%$	9 (12)	27 (37)	$\geq 75\%$	15 (20)	37 (51)	$\geq 50\%$	28 (37)	48 (66)	$> 0\%$	40 (53)	58 (79)	Any increase or no change in dose	35 (47)	15 (21)
Outcome	Placebo (N = 75)	Benralizumab, Every 8 Wk (N = 73)																																									
<b>Primary outcome</b>																																											
<b>Median oral glucocorticoid dose (range) — mg/day*</b>																																											
At baseline	10.0 (7.5 to 40.0)	10.0 (7.5 to 40.0)																																									
At final visit	10.0 (0.0 to 40.0)	5.0 (0.0 to 30.0)																																									
<b>Median reduction from baseline (range) — % of baseline value†</b>	25.0 (–150 to 100)	75.0 (–50 to 100)																																									
<b>P value†</b>	—	<0.001																																									
<b>Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose</b>																																											
— no. (%)																																											
$\geq 90\%$	9 (12)	27 (37)																																									
$\geq 75\%$	15 (20)	37 (51)																																									
$\geq 50\%$	28 (37)	48 (66)																																									
$> 0\%$	40 (53)	58 (79)																																									
Any increase or no change in dose	35 (47)	15 (21)																																									

	<table border="1"> <tr> <td>Analysis of percentage reduction from baseline in oral glucocorticoid dose</td> <td>—</td> <td>4.12 (2.22 to 7.63)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>—</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Secondary outcomes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose, according to percentage reduction</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100% Reduction — no./total no. (%)‡</td> <td>8/42 (19)</td> <td>22/42 (52)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)</td> <td>—</td> <td>4.19 (1.58 to 11.12)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>—</td> <td>0.002</td> </tr> <tr> <td>≥50% Reduction — no. (%)</td> <td>28 (37)</td> <td>48 (66)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)</td> <td>—</td> <td>3.03 (1.57 to 5.86)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>—</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>≥25% Reduction — no. (%)</td> <td>38 (51)</td> <td>57 (78)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)</td> <td>—</td> <td>3.25 (1.62 to 6.52)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>—</td> <td>&lt;0.001</td> </tr> <tr> <td>Final oral glucocorticoid dose of ≤5.0 mg/day — no. (%)§</td> <td>25 (33)</td> <td>43 (59)</td> </tr> <tr> <td>Odds ratio (95% CI)</td> <td>—</td> <td>2.74 (1.41 to 5.31)</td> </tr> <tr> <td>P value</td> <td>—</td> <td>0.002</td> </tr> </table>	Analysis of percentage reduction from baseline in oral glucocorticoid dose	—	4.12 (2.22 to 7.63)	Odds ratio (95% CI)			P value	—	<0.001	Secondary outcomes			Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose, according to percentage reduction			100% Reduction — no./total no. (%)‡	8/42 (19)	22/42 (52)	Odds ratio (95% CI)	—	4.19 (1.58 to 11.12)	P value	—	0.002	≥50% Reduction — no. (%)	28 (37)	48 (66)	Odds ratio (95% CI)	—	3.03 (1.57 to 5.86)	P value	—	<0.001	≥25% Reduction — no. (%)	38 (51)	57 (78)	Odds ratio (95% CI)	—	3.25 (1.62 to 6.52)	P value	—	<0.001	Final oral glucocorticoid dose of ≤5.0 mg/day — no. (%)§	25 (33)	43 (59)	Odds ratio (95% CI)	—	2.74 (1.41 to 5.31)	P value	—	0.002
Analysis of percentage reduction from baseline in oral glucocorticoid dose	—	4.12 (2.22 to 7.63)																																																		
Odds ratio (95% CI)																																																				
P value	—	<0.001																																																		
Secondary outcomes																																																				
Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose, according to percentage reduction																																																				
100% Reduction — no./total no. (%)‡	8/42 (19)	22/42 (52)																																																		
Odds ratio (95% CI)	—	4.19 (1.58 to 11.12)																																																		
P value	—	0.002																																																		
≥50% Reduction — no. (%)	28 (37)	48 (66)																																																		
Odds ratio (95% CI)	—	3.03 (1.57 to 5.86)																																																		
P value	—	<0.001																																																		
≥25% Reduction — no. (%)	38 (51)	57 (78)																																																		
Odds ratio (95% CI)	—	3.25 (1.62 to 6.52)																																																		
P value	—	<0.001																																																		
Final oral glucocorticoid dose of ≤5.0 mg/day — no. (%)§	25 (33)	43 (59)																																																		
Odds ratio (95% CI)	—	2.74 (1.41 to 5.31)																																																		
P value	—	0.002																																																		
4.2.7d Teised tulemusnäitajad	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patsientide osakaal, kellel keskmine SKS annus vähenes 25% või rohkem, 50% või rohkem või 100% (SKS ravi katkestamine/lõpetamine) ja patsientide osakaal, kellel keskmine SKS-i annus oli 5,0 mg või vähem päevas, samal ajal kui astma püsis kontrolli all.</li> </ul> <p>Lisaks hinnati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste hulka aastas</li> <li>Kopsufunktsiooni (FEV<sub>1</sub>)</li> <li>Astmakontrolli küsimustiku (ACQ6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ) tulemusi</li> </ul>																																																			
4.2.8d Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Benralizumab'i saanud patsientidest 48 (66%) vähendasid SKS-i annust 50% ulatuses või rohkem, samal ajal kui platseebot saanud patsientidest tegid seda ainult 28 (37%) (OR 3,03 [95% CI 1,57-5,86]; p&lt;0,001). SKS-i annust vähendasid 25% või rohkem 57 benralizumab'iga ravitud patsienti (78%), samas tegid seda ainult 38 (51%) platseebogrupi patsientidest. SKS kasutamise suutsid täielikult 22 (52%) benralizumab'i grupi patsientidest ja vaid 8 (19%) platseebogrupi patsientidest (OR 4,19 [95% CI 1,58-11,12]; p=0,002). Samal ajal oli astma kontrolli all.</p> <p>Patsientide arv, kellel keskmine SKS-i päevaannus oli 5,0 mg või vähem ja samal ajal püsis astma kontrolli all, oli benralizumab'i grupis 43 (59% benralizumab'i grupi patsientidest) ning platseebo grupis 25 (33% platseebogrupi patsientidest) (OR 2,74 [95% CI 1,41-5,31]; p=0,002).</p> <p>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste arv aastas oli benralizumab'i grupis võrreldes platseeboga 70% väiksem (määrade suhe 0,30; 0,54 vs. 1,83 [95 % CI 0,17-0,53]; p&lt;0,0001).</p> <p>20. nädalal määratud FEV<sub>1</sub> oli benralizumab'i grupi patsientidel 222 ml (95% CI 75-370) võrra suurem kui platseebogrupi patsientidel.</p> <p>Astmakontrolli hindamiseks kasutatud ACQ-6 skoori langus (ACQ6 väiksem väärtus näitab paremat astmakontrolli) võrreldes algtasemega oli benralizumab'i grupis 0,55 punkti (95% CI 0,23-0,86) võrra suurem kui platseebogrups (p=0,001). Astmaga seotud elukvaliteedi AQLQ6 skoori suurenemine (suurem</p>																																																			

	väärtus näitab paremat astmaga seotud elukvaliteeti) oli benralizumab'i grupis 0,45 punkti (95% CI 0,14-0,76) võrra suurem kui platseebo korral (p=0,004).
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Pole registreeritud
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Farüingit, ülitundlikkusreaktsioonid, peavalu, pürektsia, reaktsioon süstekohal
Rasked kõrvaltoimed	Pole registreeritud
Võimalikud tüsistused	Pole registreeritud
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi. Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi. <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Sümptomaatiline ravi.	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.	
Publitseeritud on metaanalüüs anti-IL-5 ravimite toimetest (13). Metaanalüüsi haarati 20 randomiseeritud kontrollitud uuringut 7100 astmapatsiendil. Analüüs teostati PubMed, Embase ja Cochrane'i andmebaaside alusel uuringutest, mis olid publitseeritud 2016 a. oktoobri seisuga. 9 uuringus kasutati mepolizumabi, 5 uuringus reslizumabi ja 6 uuringus benralizumabi. Kokku vaadeldi nendes 9 uuringus raske/refraktoorse astmaga patsiente. 4 uuringus vaadeldi kerge, kerge ja mõõduka ning mõõduka astmaga patsiente. Ülejäänud uuringutes ei täpsustatud astma raskusastet. Anti-IL-5 ravi parandas astmapatsientide kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti. Vähenes ka risk astma ägenemiste tekkeks (RR=0.66, 95% CI: 0.59±0.73) (13).	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.		
Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaelgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Perifeerse vere eosinofiilide arv $>300$ rakku/ $\mu$ l korral ravi mepolizumab'iga omalizumab'iga täiendavalt	227R, 345R; alates 2018. a. 242R	Benralizumab oleks eelistatud, m.h. patsientidel, kellel igakuine raviasutusse tulemine ravimi manustamise eesmärgil

kõrgenenud IgE taseme olemasolu korral		on raskendatud. Võimaldab mõningast kulude kokkuhoidu: 8 nädalase vahega tuleks tervishoiuteenuste kulude kokkuhoid vähemalt 77€ aastas.	
2. Kui esineb raske eosinofiilne astma ja perifeerse vere eosinofiilide arv on <300 rakku/μl	Alternatiivi ei ole.		
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes. Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõendus põhise tase
		Soovitused taotletava teenuse osas	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas	
1. GINA (Global Initiative for Asthma Management and Prevention) (14)	2017	GINA ravijuhistes on bioloogilise ravi (anti IL-5; anti IgE) lisamine näidustatud astma ravi 5. astmes, kui kogu eelnev kontrolliv ravi on juba rakendatud ning sellele vaatamata pole saavutatud astma kontrolli (14). Astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele ravile suures annuses* inhaleeritava glükokortikosteroidiga (GKS) kombinatsioonis pikatoimelise beeta-agonistiga (LABA) ning muu astmat kontrolliva ravimiga, milleks on pikatoimeline antikolinergiline aine (tiotropiumbromiid „soft mist“ inhalaatoris) või antileukotrieen või pikatoimeline teofülliinipreparaat**.	Tõendus põhise tase B
		*Vastavalt GINA 2017 soovitudele (14) on kõrge IKS päevaannus (pulberinhalaator) budesoniidiekvivalendi järgi täiskasvanutel >800 μg. Praktikas on suureks päevaannuseks 1600 μg budesoniidi või ekvivalenti ( <i>International ERS/ATS guidelines</i> ). **Lisatava muu astmat kontrolliva ravimi esmavalikuks on pikatoimeline antikolinergiline aine (tiotropiumbromiid „soft mist“ inhalaatoris); antileukotrieenid ja pikatoimelised teofülliinipreparaadid on raske astma korral piiratud efektiga. Pikatoimelistel teofülliinipreparaatidel on lisaks väga kitsas terapeutiline vahemik ning kõrge kõrvaltoimete risk.	
		Ravim benralizumab on näidustatud täiskasvanutele täiendavaks säilitusraviks raske	

		eosinofiilse astma korral, mis ei allu piisavalt ravile hoolimata inhaleeritavate glükokortikosteroidide ja pikatoimeliste $\beta_2$ -agoniste suurtest annustest (15).	
		Alternatiivseks raviks oleks omalizumab, mepolizumab või reslizumab lähtuvalt astma olemusest (eosinofiilne astma, allergiline astma). GINA (14) kohaselt pole ravisoovitustes välja toodud esmavalikut bioloogiliste ravimite alagrupis, ent see-eest on erinevaste ravimite näidustused ja rakendustingimused Eestis fikseeritud.	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</p> <p>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</p> <p>Benralizumab on inimesele omaseks muudetud afukosüülitud IgG<sub>1</sub>-klassi monoklonaalne antikeha (IgG<sub>1</sub>, <math>\kappa</math>-ahel), mis seondub kõrge afiinsuse ja spetsiifilisusega inimese interleukiin-5 retseptori alfa-alaühikule (IL-5R<math>\alpha</math>) (16). Erinevalt teistest kliinilises kasutuses olevatest anti-IL-5 antikehadest (mepolizumab, reslizumab), benralizumab mitte ei neutraliseeri tsirkuleerivaid IL-5 molekule, vaid blokeerib IL-5 retseptoreid (16). IL-5 retseptor ekspresseerub eosinofiilide ja basofiilide pinnal. Tänu fukoosi puudumisele on benralizumabi Fc domeenil immuunsüsteemi efektorrakkude, nagu loomulikud tapjarakud (<i>natural killer</i>, NK), Fc<math>\gamma</math>RIII retseptorite suhtes kõrge afiinsus. See võimendab antikehast sõltuvat tsütotoksilisust (<i>antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity</i>, ADCC), mis kutsub esile eosinofiilide ja basofiilide apoptoosi vähendades seeläbi eosinofiilset põletikku (17). Benralizumab on ainuke anti-IL-5 raviklassi esindaja, mis põhjustab eosinofiilide ja basofiilide apoptoosi, mistõttu saavutatakse ulatuslikum ja kiirem eosinofiilide taseme langus võrrelduna teiste anti-IL-5 ravimitega. Ravi benralizumabiga viib vere eosinofiilide arvu peaaegu nullini 24 tunni jooksul pärast esimese annuse manustamist ja jääb sellele tasemele kogu raviperioodi kestel (15, 17).</p> <p>Ravi benralizumab'iga vähendab oluliselt astma ägenemisi raske eosinofiilse astmaga patsientidel (ka hospitaliseerimisi), parandab oluliselt elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust (koos sellega ka viimaste kõrvaltoimeid ning ravi tüsistusi) (3, 8-10). Astma ägenemiste hulk aastas väheneb ning see vähenemine ei sõltu üldse ravieelsest perifeerse vere eosinofiilide arvust (9). Suurem perifeerse vere eosinofiilide hulk ravieelsetes vereanalüüsides võimaldab siiski prognoosida paremat ravivastust.</p> <p>Benralizumab põhilisteks eelisteks alternatiivsete anti-IL-5 monoklonaalsete antikehade, mepolizumab'i ja reslizumab'i, ees on ulatuslikum ja kiirem toime eosinofiilide taseme langusesse ja kaks korda harvem manustamine, mis on antud juhul oluline, kuna ravimi manustamine teostatakse vaid valitud haiglates. Reslizumab'i ees (reslizumab'i hetkel kättesaadavat formulatsiooni manustatakse intravenoosselt) on eeliseks ka lihtsam manustamise viis (benralizumab'i, nagu ka mepolizumab'i, manustatakse subkutaanselt).</p>			



6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus	
6.1 Teenuse osutamise kirjeldus	
<p>30 mg benralizumab'i manustatakse subkutaanse süstina, esimesed kolm annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant.</p> <p>Benralizumab tuleb manustada käsivarre ülaossa, reide või kõhupiirkonda. Manustada ei tohi õrna nahaga, verevalumitega, erütematoossetesse või kõvenenud piirkondadesse.</p>	
7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)	<p>Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev keskus piirkondliku haigla SA Tartu Ülikooli Kliinikum (kopsukliinik) või SA Põhja Eesti Regionaalhaigla (pulmonoloogiakeskus) tasandil. Kõikideks eelnimetatud tegevusteks on vajalikud vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsused.</p> <p>Ravimi manustamist võivad läbi viia regionaalhaigla, keskhaigla või üldhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.</p>
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.	Pulmonoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).	
Ravi saab määrata pulmonoloog või kliiniline immunoloog-allergoloog vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsused konsiiliumi otsuse alusel.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.	

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2018
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	-
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	-
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	-
8.6 Ravi tulemused Eestis	-

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta (alates mai 2018, kasutus sama teenuskoodi alternatiivide asemel)	3 (perifeerse vere eosinofiilide arvuga >300 rakku/ $\mu$ l)	4	12
2. aasta	15 (perifeerse vere eosinofiilide arvuga >300 rakku/ $\mu$ l) 5 (perifeerse vere eosinofiilide arvuga <300 rakku/ $\mu$ l)	6	120
3. aasta	30 (perifeerse vere eosinofiilide arv >300 rakku/ $\mu$ l) 10 (perifeerse vere eosinofiilide arvuga <300 rakku/ $\mu$ l)	6	240
4. aasta	50 (perifeerse vere eosinofiilide arvuga >300 rakku/ $\mu$ l) 15 (perifeerse vere eosinofiilide arvuga <300 rakku/ $\mu$ l)	6	390

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Ajavahemikus oktoober 2015 kuni september 2017 astma diagnoosiga väljaostetud soodusretseptide analüüsile tuginedes on Eestis ligikaudu 545 astmaga patsienti, kellele on välja kirjutatud ja kes on välja ostnud suures annuses tarvitamiseks mõeldud IKS ja LABA ning lisaks kolmandat astmat kontrollivat ravimit (kontrollerit) ja/või olulises koguses suukaudseid glükokortikosteroide (vähemalt 180-päevaseks tarvitamiseks aastas ja/või olulises koguses SABA ning keda võib seetõttu vaadelda kui võimalikke kontrollimata raske astmaga patsiente. Täpsemalt esitatakse arvutused eraldi dokumendina (kontakt: [maie.thetloff@astrazeneca.com](mailto:maie.thetloff@astrazeneca.com)).

Arvestades sellega, et umbes 50% raske astma patsientidest on eosinofiilse astmaga (8, 9), siis ravijuhiste (14) kohaselt tuleks ligikaudu 273 patsiendil vaadata üle hetkel kasutatav raviskeemi raviskeem ja hinnata võimalikku sobivust bioloogilisele ravile.

Täpsemate asjaolude väljaselgitamine, miks sedavõrd paljudel patsientidel, kel on ICS ja LABA kasutus väga suur ning lisatud ka kolmas astmat raviv kontroller ja/võisuukaudne glükokortikosteroid ja/või SABA, kuid seejuures pole nad veel bioloogilisele ravile sobivuse hindamiseni jõudnud, vajab täiendavaid uuringuid. Kindlasti peab rõhutama, et kaugeltki mitte kõik 273 patsienti ei vaja ega hakka ka tulevikus saama astma täiendavat ravi bioloogiliste ravimitega.

Seda erinevatel põhjustel:

- Paljudel niisugustel patsientidel (ca 80-85%-l sellest grupist) ei olegi tegemist tõelise raske astmaga, vaid nn. alaravitud astmaga, kusjuures tavaravi (mittebioloogilise ravi) efektiivset toimimist takistavad arvukad asjaolud: ebaõige diagnoos või ebaõigesti määratud astma fenotüüp, takistused astma ravis (halb koöperatsioon, ebaõige inhalatsioonitehnika jne.), astma vallandajate ebaõnnestunud vältimine, olulised kaasuvad haigused, mis raskendavad astmat või vähendavad ravimite tomivust jne. (14, 18-20).
- Hetkel kasutatav ravi (põhimõtteliselt maksimaalne võimalik mittebioloogiline astma ravi) kontrollib osadel patsientidel haigust piisavalt
- Paljud patsiendid ei jõua erinevatel põhjustel raske astmaga tegelevate spetsialistideni
- Bioloogiline astmaravi on osadel potentsiaalsetel patsientidel vastunäidustatud
- Patsient ei nõustu bioloogilise astmaraviga erinevatel põhjustel
- Patsient on juba ravil bioloogilise astma preparaadiga läbi ravimuuringute

On realistlik, et järgnevatel aastatel võiks Eestis kokku bioloogilise ravi saajate hulk jõuda platoole, milleks on ligikaudu bioloogilise ravi 80 ravi saajat; nimelt suureneb teadlikkus ravivõimalustest ning paraneb haigete liikumine erinevate raviasutuste vahel.

Raske kontrollimata ja suure ravikoormusega astmapatsientide jaotamisel perifeerse vere eosinofiilide arvu järgi lähtuti SIROCCO- (8) ja CALIMA- (10) uuringutesse kaasatud patsientide andmetest. Nimelt puudus nendes uuringutesse uuritavate sissearvamise kriteeriumite hulgast perifeerse vere eosinofiilide arvu kriteerium. Seepärast näitavad nendes uuringutesse võetud patsientide perifeerse vere eosinofiilia andmed hästi seda, kuidas jaguneb raske astma populatsioon tervikuna tegelikkuses perifeerse vere eosinofiilide arvu alusel. Teisisõnu, perifeerse vere eosinofiilide arvu jaotus nimetatud uuringutes olnud haigetel vastab üld-astmapopulatsioonis olevale jaotusele, kui muud sissearvamiskriteeriumid on samad (st. patsiendid, kellel oli viimase 12 kuu vältel kaks või enam astma ägenemist, mis nõudsid SKS, hoolimata korrapärasest ravist IKS suurte annustega ning pikatoimeliste  $\beta_2$ -agonistidega ning täiendava(te) kontrolleri(te)ga või ilma (vt. alljärgnev tabel).

SIROCCO- (8) ja CALIMA- (10) uuringute patsientide jaotus perifeerse vere eosinofiilide arvu järgi.

Perifeerse vere eosinofiilide arv (rakku/ $\mu$ l)	SIROCCO- ja CALIMA-uuringu patsientide arv (9)	% patsientidest
<150	328	14%
150-299	420	19%
300-449	622	27%
$\geq$ 450	899	40%
Kokku	2269	100%

Seega perifeerse vere eosinofiilide arvuga <300 rakku/ $\mu$ l patsiente oleks ligikaudu 33% kõigist raske kontrollimatu ja suure ravikoormusega astmaga patsientidest. Teiselt poolt tuleb arvestada, et uuringute andmetel perifeerse vere eosinofiilide arvu <300 rakku/ $\mu$ l arvuga patsientidest saab benralizumab'i ravist kasu umbes 30%. Lähtutakse CALIMA-uuringu (10) tulemustest perifeerse vere eosinofiilide arvuga <300 rakku/ $\mu$ l grupi korral, kus benralizumab'i kliiniliselt oluliste ägenemiste määrade suhe võrreldes platseeboga oli 0,60 (95% CI 0,42-0,86) (10).



#### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Tartu Ülikooli Kliinikum kliinik	Pulmonoloogia	35%
SA Põhja Eesti Regionaalhaigla	Pulmonoloogia	30%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Pulmonoloogia	5%
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	Pulmonoloogia	5%
SA Pärnu Haigla	Pulmonoloogia	5%
SA Ida-Viru Keskhaigla	Pulmonoloogia	10%
Viljandi Haigla SA	Pulmonoloogia	5%
AS Järvamaa Haigla	Pulmonoloogia	5%

#### 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	Eriarsti vastuvõtt (kood 3004) või õe vastuvõtt (kood 3035)
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate	Alternatiivseid ravimeid (mepolizumab, reslizumab) manustatakse kaks korda sagedamini. Seega lisanduks nende korral kaks korda rohkem eriarsti või õe vastuvõtte (koodid 3004 või 3035) või päevaravi

tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.	juhte (kood 3075).
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).	Ei asenda, kuna mahub teenusekoodi 242R alla ning konkureerib seal teiste anti-IL-5 monoklonaalsete antikehade, mepolizumab'i ja reslizumab'iga selle koodi rakendamisel. Teisisõnu, asendab mepolizumab'i ja reslizumab'i patsientidel, kellel on perifeerse vere eosinofiilide arv $\geq 300$ rakku/ $\mu$ l. Küll pakub benralizumab (sama koodi 242R rakendamise all) ainsana ravi patsientidele, kellel on perifeerse vere eosinofiilide arv $< 300$ rakku/ $\mu$ l (vt. pakutud riskijagamise süsteem punkt 9.3).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Uusi ravijuhte, mida hetkel kompenseeritavad ravimid ei kata, oleks ligi 1/3 kogu ravijuhtudest, seega 5-15 juhtu aastas. Need on patsiendid, kellel on perifeerse vere eosinofiilide arv alla 300 rakku/ $\mu$ l ja ravi on vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni poolt tulemuslikuks tunnistatud.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.	Eosinofiilide arvu määramine, NO määramine väljahingatavas õhus, viimase 12 kuu vereanalüüsidega jt. uuringutulemustega tutvumine, senise ravi hindamine: saadud astmavastase ravi ja selle efektiivsuse, ravimite võimaliku talumatuse ja kõrvaltoimete analüüs.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.	Samad teiste astma bioloogiliste ravimitega (mepolizumab, reslizumab)
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetuse kestvusele võrreldes	Ravi benralizumab'iga aitab vähendada astma ägenemisest tingitud haigusjuhtude arvu.

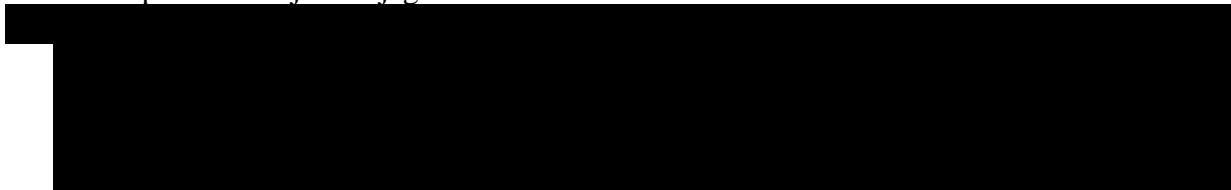
alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Võrdlevad andmed puuduvad, kuid astma ägenemise korral vajavad patsiendid sageli töövõimetuslehte kestusega kuni 3 nädalat; seega, kui raske astmaga patsientidel väheneb ägenemiste esinemissagedus, väheneb ka töövõimetuslehtedega seotud hüvitiste väljamaksmine.

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus

Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“

Esitatud hinnapakkumine ja riskijagamise skeem on konfidentsiaalne.



### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügihooldajaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>7</sup>, välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.

- I. Patsientide, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv on  $\geq 300$  rakku/ $\mu$ l, korral esitatakse kuluminiseerimise analüüs.

Selle patsiendirühma puhul lähtutakse eeldusest, et benralizumab'i efektiivsus on sarnane mepolizumab'i omale ning ravi vajavate patsientide sihtrühm on mõlemal ravimil sama. Otseseid võrdlusuuringuid benralizumab'i ja mepolizumabi vahel tehtud ei ole. Mõlemate ravimite korral on läbi viidud mitu III faasi uuringut võrdluses platseeboga (4, 7-11, 20-23).

Järgnevalt on esitatud kokkuvõtte mepolizumabi ja benralizumabi uuringute olulisematest tulemustest.

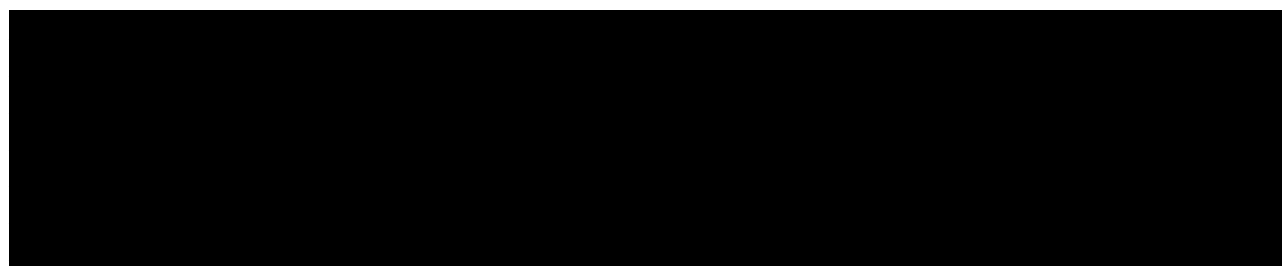
<sup>7</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakoekonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		Relative ERR (%)	Annual PBO ERR	Change in FEV <sub>1</sub> (mL) (active v. pbo)	Symptom (active v. pbo)	ED/ Hospitalization Rate Ratio (active v. pbo)	ACQ (active v. pbo)	QOL (active v. pbo)
Benralizumab (EOS ≥300) 2016	CALIMA (30 mg SC Q8W) Ph3; N = 1306	28%*	0.93	116*	Improved*	1.23	-0.25*	AQLQ 0.24*
	SIROCCO (30 mg SC Q8W) Ph3; N = 1205	51%*	1.33	159*	Improved*	0.37*	-0.29*	AQLQ 0.30*
Mepolizumab (EOS ≥150 at entry or ≥300 in year prior) 2012, 2014	DREAM (75 mg IV Q4W) Ph2b/3; N = 621	48%*	2.40	61	NR	0.40*	-0.16	AQLQ 0.08
	MENSA (100 mg SC Q4W) Ph3; N = 576	53%*	1.74	98*	NR	0.61**	-0.44*	SGRQ -7.0*
	MENSA (75 mg IV Q4W) Ph3; N = 576	47%*	1.74	100*	NR	0.32**	-0.42*	SGRQ -6.4*

\* P < .05 or statistically significant based on confidence interval. \*\* Values are the percent reduction as compared with placebo in mean rate of exacerbations requiring hospitalization or ER visit. QOL, Quality of Life. Daily symptoms are based on diaries developed by different companies with different total scores—as such, only indicating whether statistically significant.

(MENSA – Ortega 2014, DREAM – Pavord 2012)

### Järgnevalt esitatud hinnapakumine ja riskijagamise skeem on konfidentsiaalne.



Lisaks tuleb veel arvestada, et haigekassa kulud on benralizumab'i kasutamise korral võrreldes teiste astma bioloogiliste ravimite manustamisega väiksemad ■ € kuni ■ € (6×EA vastuvõtt (kood 3004) või 6xpäevaravi (kood 3075)) võrra aastas, sest patsient peab ravile tulema iga 8 nädala tagant ehk poole harvemini, kui alternatiivsete ravide (mepolizumab või reslizumab) korral.

### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat ( <i>life year gained</i> , LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat ( <i>quality adjusted life year</i> , QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
NICE	Ühendkuningriigi NICE hindab hetkel ravimit ning nende soovitus on oodata 2018 september.	Hinnatakse benralizumab'i kulutõhusut täiskasvanud raske astmaga patsientidel, kellel eosinofiilide arv veres >0 ning kellel vaatamata suurtele IKS ja LABA annustele ei ole astma kontrolli all. Benralizumab'i võrreldakse: – Tavapärase raviga ilma benralizumab'ita



		<ul style="list-style-type: none"> <li>– Raviga reslizumab’iga (vastavalt NICE juhisele)</li> <li>– Raviga mepolizumab’iga</li> </ul>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</p> <p>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</p> <p>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</p> <p>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</p> <p>Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud.</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</p>	<p>Ravi benralizumab’iga tohib ordineerida üksnes pulmonoloog või kliiniline immunoloog-allergoloog vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni positiivse otsuse otsusel.</p> <p>Ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemise kontrollituse põhjal.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</p>	<p>Benralizumab’iga ravi alustamise kriteeriumid on selgelt määratletud, kergesti järgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p> <p>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</p>	<p>Ei mõjuta</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jah. Asjakohased on koodile 242R kehtestatud rakendustingimused benralizumab’i erisuste äranimetamisega.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused</p> <p>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</p>	
<p>Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev keskus piirkondliku haigla tasandil (vajalikud on</p>	



vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsused). Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla, keskhaigla või üldhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.

### 13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F *et al.* Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion: Fasenera (benralizumab). EMA/727638/2017, 9 November 2017.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004433/WC500238040.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004433/WC500238040.pdf) 2017.  
([http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/004433/WC500238040.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004433/WC500238040.pdf))
2. Mukherjee M, *et al.* Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 2015;3:824-5.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=26493937](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26493937))
3. FitzGerald JM, *et al.* Improving precision in the prediction of asthma exacerbations. *Lancet Respir Med* 2017;5:539-40.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28583394](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28583394))
4. Ferguson GT, *et al.* Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:568-76.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28545978](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28545978))
5. Taube C. Bronchial asthma: is personalized therapy on the horizon? *Allergo J Int* 2014;23:246-51.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=26120534](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26120534))
6. Iribarren C, *et al.* Adult asthma and risk of coronary heart disease, cerebrovascular disease, and heart failure: a prospective study of 2 matched cohorts. *Am J Epidemiol* 2012;176:1014-24.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=23139248](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23139248))
7. Bel EH, *et al.* Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=25199060](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25199060))
8. Bleeker ER, *et al.* Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.  
([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=27609408](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27609408))
9. FitzGerald JM, *et al.* Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with

- severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2017. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28919200](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28919200))
10. FitzGerald JM, *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;388:2128-41. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=27609406](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27609406))
  11. Nair P, *et al.* Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28530840](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28530840))
  12. Goldman M, *et al.* The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin* 2017;33:1605-13. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28644104](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28644104))
  13. Wang FP, *et al.* Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166833. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=27875559](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27875559))
  14. Global Initiative for Asthma (GINA). GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. Updated 2017. 2017. ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))
  15. Fasenna (benralizumab): Ravimi omaduste kokkuvõte. 2017. (<http://www.ema.europa.eu>)
  16. Kolbeck R, *et al.* MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1344-53 e2. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=20513525](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20513525))
  17. Pham TH, *et al.* Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med* 2016;111:21-9. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=26775606](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26775606))
  18. Bel EH, *et al.* Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-7. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=21106547](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21106547))
  19. Lommatzsch M, *et al.* Severe asthma: definition, diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:847-55. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=25585581](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25585581))
  20. Meteran H, *et al.* Novel monoclonal treatments in severe asthma. *J Asthma* 2017;54:991-1011. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=28287273](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=28287273))
  21. Pavord ID, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9. ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=22901886](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22901886))

22. Ortega HG, *et al.* Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1198-207.  
 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=25199059](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25199059) )
23. Bel EH, *et al.* Glucocorticoids and mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:2434.  
 ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=25517711](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25517711) )

Taotluse esitamise kuupäev	29. detsember 2017
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Alan Altraja (allkirjastatud digitaalselt)