

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi reslizumab'iga (Cinqaero) raske püsiva eosinofiilse astmaga (RHK 10 kood J45) täiskasvanud patsientidele</i>
Taotluse number	1201
Kuupäev	10.05.2017

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Hindan näidustusi ravile õigeks, põhjendatuks ning asjakohaseks raske püsiva eosinofiilse astma puhul täiskasvanutel arvestades kaasaegset bronhiaalastma käsitlust Eestis ja arvestades Eesti olusid.

Ravim reslizumab on näidustatud täiendava ravina raske eosinofiilse astmaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei allu piisavalt ravile vaatamata suures annuses inhaleeritavate GKS ja sellega koosmanustatava(te) astmat kontrolliva(te) ravimi(te) kasutamisele.

Kliiniliste uuringute alusel on ravi tõhusaim järgmise karakteristikuga patsientidel:

1) Raske eosinofiilse astmaga patsiendid, kes kuuluvad GINA 4. ja 5. astmesse

GINA 4. ja 5.astme ravi vajavad patsiendid kasutavad kõrges doosis inhaleeritavaid glükokortikosteroide (budesoniidiekvivalent päevadoosis > 800µg) kombinatsioonis teise astmat kontrolliva raviga, milleks on pikatoimelise beeta2agaonist, ja vajavad sageli või püsivalt süsteemse glükokortikosteroidi kasutamist saavutamata siiski piisavat astmakontrolli.

Tiotroopiumbromiidi („*soft mist*“ inhalaator) lisamine kõrges doosis inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise beeta2agonisti kombinatsioonile on Gina 5.astmes näidustatud enne bioloogilise ravi kaalumist. Tiotroopiumbromiidi lisamiseks astmaravisse on põhiline näidustus sagedased ägenemised, mis on tüüpilised ka raskele eosinofiilsele astmale. Eesti oludes on tõsine probleem tiotroopiumi kasutamise kättesaadavus raske astma patsientidele situatsioonis, kus astmaravi näidustus on ravimil olemas, kuid patsientidel astma diagnoosiga puudub võimalus ravimi kasutamiseks HK soodustingimustel enamaks kui 50%.

Astmat kontrolliva ravina on antileukotrieen ja pikatoimelised teofülliinipreparaadid vähemefektiivsed ja jäävad GINA 2017 ravisoovituste 5.astmest välja. Antileukotrieenil on koht esimeses ravis GINA 2.astmes, kui pt.ei soovi või ei saa kõrvalotimete tõttu kasutada inhaleeritavaid glükokortikosteroide või esineb neil kaasvalt allergiline riniit, mille puhul eeldatakse võimalus paremale efektiivsusele. Pikatoimelistel

teofülliniipreparaatidel on vähene efektiivsus astma korral ning arvestades nende rohkeid kõrvaltoimeid ei ole soovitatud püsiravina üheski GINA raviastmes.

2) Ravi alguses on vere eosinofiilide sisaldus ≥ 400 rakku/ μ l

Vere eosinofiilide sisaldus ≥ 400 rakku/ μ l on raske eosinofiilse astma üks olulisemaid objektiivseid diagnostilisi kriteeriume. Kuigi spuutumi eosinofiilide hindamine on parim hindamaks eosinofiilset astmat, siis spuutumise eosinofiilide määramiseks analüüsi teostuse keerukus, ajamahukus ja hind on teinud selle siiski vähekasutatavaks. Samuti korreleerub eosinofiilide arv spuutumises hästi eosinofiilide arvuga perifeerses veres. On kinnitatud analüüsides, et eosinofiilide arv veres ≥ 400 rakku/ μ l on spetsiifiline spuutumi eosinofiilide arvule $\geq 3\%$. Eosinofiilide kõrgem arv on tõendatult hea biomarker identifitseerimaks potentsiaalset reslizumab ravile reageerivat astma populatsiooni

Tegemist on seega täiendava raviga refraktaarse haiguse korral teatud tingimuste koosinemisel, s.t. ravim lisatakse püsiravile n.ö. viimases ravietapis, kui eelnev astmeline (maksimaalne) ravi on kasutusele võetud.

Ravi alustamine konsiiliumi otsusena (kolm pulmonoloogi või kliinilist immunoloogiallergoloogit) on asjakohane vältimaks bioloogiliseravi alustamist enne eelnevate maksimaalsete ravivõimaluste ärakasutamist.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Taotluses esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

Astma on levinud krooniline haigus, mille esinemissagedus erinevates riikides on 1-18% (Global Initiative for Asthma 2017). Eestis on astma esinemissagedus 7% (FinEss 2000).

Suurem enamus astma patsientidest saavutavad hea astma kontrolli tänase konventsionaalse raviga (GINA2017). Siiski on ca 5% patsientide populatsioonist ravirefraktaarse astmaga patsiendi, kelle arvele erinevatel hinnangutel kulub kuni 50% kogu astmaraviks kulutatud ressurssidest.

Raske astmaga (sh. raske eosinofiilse astmaga) patsientide grupp on täna sagedamini ägenejad, suurema suremuse ja kaasuvate haigustega, sageli isoleeritud sotsiaalselt ja piiratud töövõimega haigusest tingitult ning vajab uusi alternatiivseid ravimeid eesmärgiga vähendada nii ägenemisi kui süsteemse glükokortikosteroidi kasutamist.

Raske astma on heterogeenne haigus erinevate fenotüüpidega, mis reageerivad erinevalt ravile sõltuvalt sellest, millist tüüpi põletikulise protsessiga hingamisteedes on tegemist ja kuidas reageerib haigus glükokortikosteroidravile. Astma fenotüüpideks tuntakse täna põhiliselt järgmisi haiguse vorme: allergiline astma, mitteallergiline astma, hilise algusega astma, astma fikseerunud hingamisteede obstruktsiooniga ja ülekaalulisusega seotud astma.

Fenotüüpidel põhinev ravi on valik raske astmaga patsientidel, kes ei saavuta haiguse kontrolli tavapärase astma raviga 4.raviastmel.

Allergilise astma fenotüüp allub reeglina paremini ravile inhaleeritavale glükokortikosteroidiga. Samal ajal raske eosinofiilne astma, mis kuulub mitteallergilise astma fenotüüpi ja on reslizumab ravi sihtgrupp, võib sageli halvemini alluda ravile inhaleeritavate glükokortikosteroididega.

Patsiendid raske astmaga, kel on tõusnud IgE tasem, saavad efekti omalizumab raviga (anti-IgE). Raske eosinofiilse astmaga patsientidel on efektiivne mepolizumab ja reslizumab (anti-IL5) ravi.

Ägenemiste arv eelneva 12 kuu jooksul on hea indikaator haiguse raskuse hindamiseks. Kolm ja enam ägenemist aastas vaatamata astma optimaalsele ravile on sagedase ägeneja tunnus.

Standardravi tänaseni raske eosinofiilse astma korral on tavapärasele astmaravile süsteemse glükokortikosteroidi lisamine. Glükokortikosteroidid on efektiivsed ning ägenemiste korral kasutatakse neid rohkelt nii suukaudselt kui intravenoosselt manustatuna. Sagedased ravikuurid süsteemsete glükokortikosteroididega on omakorda seotud rohkete hilisemate komplikatsioonidega. Viimasteks võivad olla diabeet, söögiisu ja kehakaalu tõus, luudehõrenemine, kõrgeenenud vererõhk, une- ja meeoluhäired jne.

Taotluses esitatud kontrollimata astmaga patsientide esinemissageduse (7,48%) hinnang Põhja-Eesti Regionaalhaigla andmetel on tehtud reaalse igapäevase töö andmetel ja see on sarnane tulemus ECHRS II (1999-2002) andmetega.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Reslizuambravi tulemuslikkuse kohta on kasutada 3 III faasi ravimuuringut (taotluses jrk.nr.1.,2. ja 3.). Neist 2 esimest peetakse nn. „võtmeuuringuteks“ reslizumab ravimuuringute hulgas.

Ühendkuningriigi NICE-juhiste hindamiskomitee on avaldanud ravimit hindava dokumendi: „Appraisal consultation Document: Reslizumab for treating eosinophilic asthma inadequately controlled by inhaled corticosteroids“ 11Jan2017, mis analüüsib kliiniliste ekspertidele toetudes reslizumabi ravimuuringuid. Lõplikke soovitusi ei ole veel tehtud. Need ilmuvad eeldatavalt juunis 2017.a. Hindamiskomitee on kokkuvõtlikult järeldanud: patsiendid sagedaste astma ägenemistega vajavad täiendavat ravi; reslizumab on efektiivne vähendama kliiniliselt olulisi astma ägenemisi raske eosinofiilse astmaga patsientide grupis; sagedaseim kõrvaltoime reslizumabile on veres kreatiniinfosfokinaasi tõus, mis on mööduv ja asümptomaatiline.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Kaasati 1268 patsienti vanuses 12-75 aastat (keskmine vanus 44-47.a.), kellel oli mõõdukas kuni raske astma, mis ei allunud piisavalt inhaleeritavate glükokortikosteroidide (vähemalt 440 µg flutikasoonpropionaati ööpäevas või sellega võrdväärset ravimit) keskmisele kuni suurele annusele koos muude astmat kontrollivate ravimitega või ilma nendeta; eelnev stabiilne allergeenspetsiifiline immuunravi oli lubatud Hindan uuringute sihtgruppi asjakohaseks ja uuritavate arvu piisavaks.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	1. 2.- 13 annust platseebot või 3 mg/kg reslizumab'i manustatuna intravenoosselt iga 4 nädala järel 3.- Patsiendid said kas neli annust platseebot

	või reslizumab'i annuses 0,3 mg/kg või 3 mg/kg manustatuna üks kord iga 4 nädala järel intravenoosselt lisaks konventsionaalsele ravile.
Võrdlusravi	Platseebo
Uuringu pikkus	Suurem osa ravimuurignutesse kaasatutest (953 patsienti) olid kaasatud jälgimisperioodi 52 nädalat, mis on piisav.
Esmane tulemusnäitaja	Astma ägenemine esmase tulemusnäitajana on adekvaatne, kuna astma ägenemiste preventatsioon on üks põhilisemaid pikaajalisemaid eesmärke astma ravis ning käsitluses
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Astma ägenemiste vähenemise % ravimuurignutes on 50-59%, see on kliiniliselt oluline ning patsiendi elukvaliteeti oluliselt mõjutav
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	Kopsufunktsioon, elukvaliteet, astmakontrolli küsimustikud, eosinofiilide arv, aeg järgmise ägenemiseni ja ravimi ohutus annavad hea ülevaate astmakontrollist ja ravimi kasutamisest
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Kõigis näitajates oli kliiniliselt olulist positiivset muutust Kõrvaltoimed olid sarnased platseeborühma patsientidele

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on asjakohased

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed on asjakohased

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud andmed on asjakohased

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses viidatakse GINA (Global Initiative for Asthma) 2016 ravijuhisele, milles taotletav ravim ja alternatiivne raviviis sisalduvad

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud andmed ja tegevused on asjakohased ja teostatavad. Esitatud kuluandmed on adekvaatsed

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Reslizumabi kasutamisega ei ole Eestis kogemust. Samas on kogemus teise antieosinofiilse bioloogilise ravi preparaadi (mepolizumabi) kasutamisega, mille teenuse osutamise tingimused ei ole väga erinevad reslizumabist. Erinevus seisneb ainult ravimidoosis (mepolizumabil on fikseeritud ravidoos ja reslizumabil arvestus vastavalt kehakaalule) ja manustamisviisis (mepolizumab subkutaanse ja reslizumab intravenoosse süstena).

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed. Patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Teenuse prognoos on õige ja asjakohane.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsiendi omaosalus ei ole vajalik. Teenus on suunatud haiguse ravimisele, patsiendi elukvaliteedi parandamisele, prognoosi parandamisele ja tüsistuste vältimisele.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väär- ja liigkasutuse limiteerib kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsuse vajalikkus. Samuti limiteerivad väärkasutust ravi lõpetamise tingimused, mil taas konsiilium hindab alustatud ravi efektiivsust 16 nädalase ravi järel.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses esitatud kohaldamise tingimused on üldiselt asjakohased. Ainukese muutusena soovitatakse kaaluda taotluses esitatud kohaldamise tingimustest (punkt 2.3) välja jätta punkti 2) all olevad antileukotrieen ja pikatoimeline teofülliinipreparaat (vt.eelpool 1.1.Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus) vastavalt ravijuhistele (GINA 2017), kui vähetõhusad rasket astmat kontrollivas ravis. Nii väldimw olukorda, kus pt.peab bioloogilise ravi alustamiseks jätkuvalt kasutama ravimeid, mis tõenäoliselt ei ole efektiivsed, omavad olulisi kõrvaltoimeid ja nõuavad ka kulu ravimitele.

17. Kokkuvõte

Taotletava teenuse näidustuseks on bioloogiline ravi reslizumab'iga (Cinqaero) raske püsiva eosinofiilse astmaga (RHK 10 kood J45) täiskasvanud patsientidele.

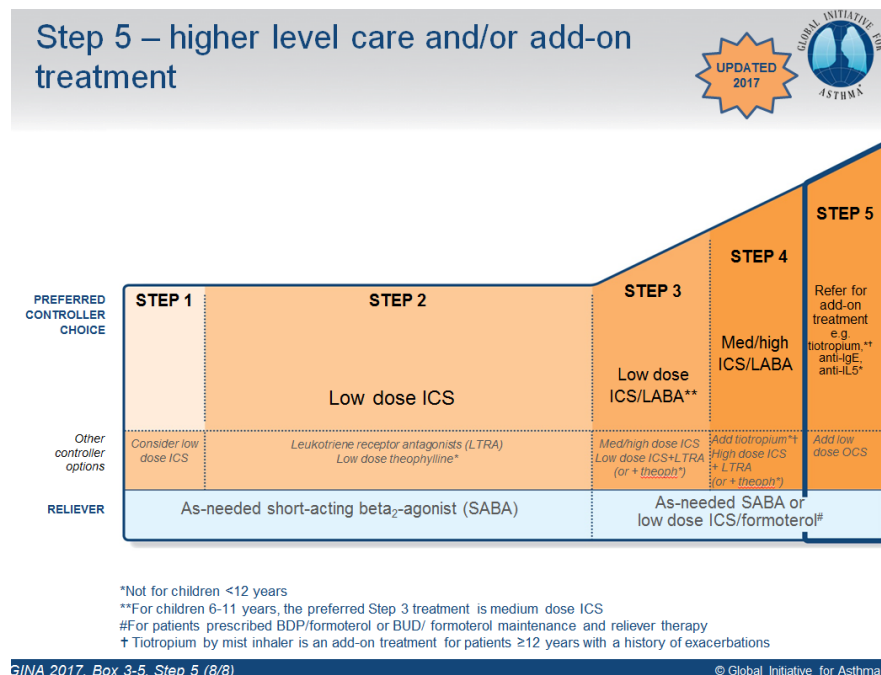
Toetudes olemasolevatele kliinilistele ravimuringutele on tegemist tulemusliku, astma ägenemisi vähendava, elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni parandava, sümptomaatikat vähendava ning vähe kõrvaltoimeid põhjustava raviga. Alternatiivseks ravimiks on täna kasutatav Mepolizumab, kuid kahe preparaadi

omavahelise võrdluse kohta andmed puudvad. Samas on tänu Mepolizumabi kasutamisele juba olemas hea ravikogemus bioloogilise raviga. Samuti on Eestis kogemus nii omalizumabi kui mepolizumabi ravi alustamisel teha otsused kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi vormis, mis on välistanud bioloogilise ravi väär- või liigkasutamise. Samuti võimaldab konsiiliumivormi kasutamine ära hinnata raske astmaga patsiendi kogu eelnevat konventsionaalset ravi vastavalt kaasaegsetele ravijuhistele ning kaasata vajadusel ka siduserialade spetsialiste, kelle abil hinnata astmakontrolli mõjutavaid võimalikke kaasuvaid patoloogiaid, et nende käsitus oleks samuti adekvaatne enne järgneva bioloogilise ravi otsuse tegemist.

Kõrvale jättes bioloogilist ravi, ei ole tänase konventsionaalse raviga võimalik saavutada vajalikku kontrolli haiguse üle raske eosinofiilse astmaga patsientidel

GINA ravijuhistes (2017) on bioloogilise ravi lisamine kõige raskematel haigetel näidustatud ravi 5.astmes, kui kogu eelnev kontrolliv ravi on juba rakendatud.

Taotluses esitatud kohaldamise tingimustes olevate antileukotrieeni ja pikatoimelise teofülliinipreparaadi kasutamine 2 muu kontrolliva ravi loetus ei ole vajalik. Vähesse efektiivsusega ravimite kasutamine sellises raviastmes ei ole põhjendatud ning kahe muu kontrolliva ravimi kasutamise tingimus on täidetud beeta2agonisti ja tiotropiumbromiidi kasutamisega. Samuti ole neid preparaate enam GINA ravijuhise (2017) 5.astme ravis .



Sel viisil oleks ravimi kasutus optimaalne ja ohutu.

18. Kasutatud kirjandus

1. Guy G. Brusselle “Trustworthy guidelines on severe asthma thanks to the ERS and ATS” *Eur Respir J* 2014; 43: 315–318
<http://erj.ersjournals.com/content/erj/43/2/315.full.pdf>
2. Moore WC “Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute’s Severe Asthma Research Program.” *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405–413 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2837934/>
3. Leckie MJEffects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144–2148 [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)03496-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)03496-6/fulltext)
4. Pavord ID Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(12\)60988-X/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(12)60988-X/abstract)
5. Kian Fan ChungInternational ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma *Eur Respir J* 2014; 43: 343–373
<http://erj.ersjournals.com/content/erj/43/2/343.full.pdf>
6. Bjermer L Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels : A Randomized Phase 3 Study *Chest* Volume 150, Issue 4, October 2016, Pages 789–798
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216475513>
7. J. Corren, S. Weinstein, L. Janka, J. Zangrilli, M. Garin
Phase 3 study of reslizumab in patients with poorly controlled asthma: effects across a broad range of eosinophil counts *Chest*, 150 (4) (2016), pp. 799–810
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369216457156>
8. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10036/documents/appraisal-consultation-document>
9. 2017 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention
<http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
10. Dr. Stephanie Korn Anti-interleukin-5 in severe asthma: Blood eosinophilia predicts lung function improvement
http://erj.ersjournals.com/content/erj/42/Suppl_57/5020.full.pdf
11. Yaou Liu Efficacy of Anti-Interleukin-5 Therapy with Mepolizumab in Patients with Asthma: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials *PLoS One*. 2013; 8(3): e59872. Published online 2013 Mar 27.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3609729/>
12. Garry M Walsh Profile of reslizumab in eosinophilic disease and its potential in the treatment of poorly controlled eosinophilic asthma
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544267/>
13. Diego Jose Maselli Reslizumab in the management of poorly controlled asthma: the data so far *Journal of Asthma and Allergy* 2016;9 155–162
<https://www.dovepress.com/reslizumab-in-the-management--of-poorly-controlled-asthma-the-data-so--peer-reviewed-fulltext-article-JAA>
14. David Price Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice *Asthma Allergy*. 2016; 9: 1–12. Published online 2016 Jan 7. doi: 10.2147/JAA.S97973PMCID: PMC4708874
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708874/pdf/jaa-9-001.pdf>