

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur,„
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1301
Kuupäev	17.05.2018

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Arvestades kaasaegset bronhiaalastma käsitlust (1,2), praegust astmahaigete ravi korraldust- ja ravivõimalusi Eestis, hindan näidustusi bioloogilisele ravile anti-interleukiin-5-ga raske püsiva eosinofiilse astma ravis õigeks, põhjendatuks ning asjakohaseks.

Anti-IL-5 ravi (nahaalusi manustatavad mepolizumab ja benralizumab vanuses ≥ 12 a ja intravenoosselt manustatav reslizumab vanuses ≥ 18 a) on näidustatud raske astmaga haigete täiendavaks säilitusraviks, kui on tegemist eosinofiilse astmaga, mis ei ole GINA 4. raviastme kohase raviga, kuni suures annuses inhaleeritava glükokortikosteroidi (IKS) ja teiste astmat kontrollivate ravimitega, ohjatud (tõenduse kvaliteedi tase A) (1).

Täiendavaks astma säilitusraviks taotletav bioloogiline ravim, benralizumab, on teiste anti-IL-5 ravimitega sama tõhus, sarnase ohutusprofiiliga ning rakendatav mepolizumabi ja reslizumabiga samal sihtrühmal, st asendab mepolizumabi või reslizumabi raske eosinofiilse astma patsientide ravis. Erinevusena eelmainitud ravimitest, pakub benralizumab ainsana ravivõimalust neile raske eosinofiilse astma haigetele, kellel perifeerse vere eosinofiilide arv on $< 0.3 \times 10^9$ rakku/l ($\geq 0,15 \times 10^9$ rakku/l) ning tulenevalt ravimi manustamise intervallidest ja viisist võiks benralizumab olla patsiendile mõnes mõttes isegi sobivam (nahaalune süste, alates neljandast süstest toimub ravimi manustamine 8-nädalaste intervallidega) ja ka kulutõhusam (3-9).

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Raskeks astmaks loetakse astmat, mille korral kaasuvad haigused on stabiilsed ja kontrollitud, mille raviks on tarvitatud ravimeid GINA astmelise ravijuhise kolme esimese astme ravi kohaselt (1) etteantud annustes ning korrektse inhalatsioonitehnikaga, kuid mis ei ole vastava raviga kontrollitud. (2, 10-12). Sellist astmat ravitakse GINA 4. või 5. raviastmele vastavalt keskmises-suures annuses IKS (budesoniidiekvivalent vastavalt 400-800 ja $\geq 800\mu\text{g}$ päevas; tõenduse kvaliteedi tase A) ja teise „kontrolliva“ ravimi, pika toimeajaga beeta-2-agonistiga (LABA, tõenduse kvaliteedi tase A). Maksimaalses lubatud annuses (tõenduse kvaliteedi tase A) või lubatud annusest suuremates annustes IKS (tõenduse kvaliteedi tase B) on soovitatud kombinatsioonravi LABA-ga juhul, kui eelneva raviga ei ole haiguskontroll saavutatud. Kõrvaltoimete riskist tulenevalt on soovitav suurt või litsentseeritud annustest kõrgemaid IKS annuseid vähendada 3-6 kuu järel (tõenduse kvaliteedi tase D).

Kolmanda „kontrolliva“ ravimina võib GINA ravijuhise põhjal lisada pika toimeajaga antikolinergilise ravimi (LAMA) sagedaste raskete ägenemistega, (defineeritud kui süsteemse GKS vajadusega ägenemine) haiguse korral. Alates GINA 2015 ravijuhisest on selleks otstarbeks tiotropiumbromiid soft-mist inhalaatorist (tõenduse kvaliteedi tase A) (13). Teised kontrollivad ravimid, antileukotrieen (LTRA), madalas annuses pikatoimeline teofülliin, on võrreldes LABAga vähemtõhusad, kuid neid võib kombineerida GINA 4-ndas astmes teise kontrolliva ravimina keskmises-suures annuses IKSga (LTRA tõenduse kvaliteedi tase A, aspiriintundliku astma korral tõenduse kvaliteediga A; madalas annuses teofülliin tõenduse kvaliteedi tase B). Nimetatud ravimigruppide kasutamine kolmanda kontrolliva ravimina (tõenduse kvaliteedi tase B) piirdub GINA 4-nda raviastmega. Selline positsioneerumine tuleneb nende kõrvaltoimetest (eelkõige teofülliin) ja tagasihoidlikust toimest (1).

Mõnedel raske astma haigetel, kellel eelpoolmainitud raviga püsib puudulik sümptomite kontroll, ja on sagedased ägenemised, on võimalik parandada haiguskontrolli suukaudse madalas annuses (≤ 7.5 mg/ päevas prednisolooni ekvivalendis; tõenduse kvaliteedi tase D) glükokortikosteroidiga (GKS). Süsteemse GKS lisamisel raviskeemi vähenevad ägenemisega seotud haiglaravi, erakorralise abi ja erakorraliste arstiviiside vajadus, kuid kahjuks on GKS-de süsteemne tarvitamine seotud potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimetega nagu osteoporoos, diabeet, katarakt, kõrgenenud vererõhk, kehakaalu tõus, une- ja meeleoluhäired (tõenduse kvaliteedi tase B). See asjaolu piirab muidu tõhusa ja kulutulusa ravimi tarvitamist märkimisväärselt (1).

Rasket astmat, mis ei ole kontrollitav 4.–5. astmele vastava raviga või ongi haigus ohjatatav vaid kõrgeima soovitatud ravitaseme juures, loetakse raviresistentseks (ingl *therapy resistant severe asthma*) (10,11).

Haiged, kellel on raske või kontrollimata astma, moodustavad 5-10% astmahaigete koguhulgast (11), kuid raviga tekkivad kulud tervishoiusüsteemile, on kontrollitud haiguse raviga võrreldes ligi kaks korda suuremad (10, 14-17), sest haiguse raviks on vajalikud mitmed ravimite grupid ja enamasti ka maksimaalsed lubatud ravimiannused, esineb palju ravi kõrvaltoimeid (eelkõige GKS), ägenemised ning haiglaravi vajadus on sagedased (2, 10-11, 18).

Astma ravimite kasutamine eelpoolnimetatud printsiipidel on teatud mõttes empiiriline, juhindub eelkõige haiguse raskusest ja kontrollitasemest. Patofüsioloogiliselt on tegemist põhiliselt hingamisteede läbimõõtu ja läbitavust modifitseerivate ravimitega. Tegelikult on astma näol tegemist arvestatavalt heterogeense haigusega, mis tuleneb erinevatest allasetsevatest patoloogilistest mehhanismidest. Juhul, kui astma ravis ei suudeta mõjutada oluliselt astmapuhust immunobioloogilist protsessi, on hingamisteede remodelleerumine, väikeste ja suurte hingamisteede struktuursete muutuste ilmnemine ning süvenemine sellele järgneva puuduliku kontrolliga raske haiguskulu teke, vältimatu (19-21).

Astma kliinilise fenotüübilise jaotuse osas puudub ühtsus, kuid ERS/ATS-i dokumendi põhjal on tunnustatud järgmised raske astma fenotüübid: varase algusega allergiline fenotüüp, hilise algusega ülekaalulise haige fenotüüp (peamiselt naissugu), hilise algusega eosinofiilne fenotüüp (11).

Fenotüüpide olulistele tunnustele, nagu vanus (varane/hiline algus), IgE-vahendatud allergia, eosinofiilia / normiülene väljahingatava õhu fraktsioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus (FeNO), fikseerunud õhuvoolutakistus ehk obstruktsioon ning ülekaal/rasvumine toetudes, on võimalik astma ravis teha spetsiifilisemaid, haiguskontrolli parandavaid ravivalikuid (2,11). Ägenemiste ja eosinofiiliaga haiged

võiksid saada abi eosinofiilset põletikku kontrollivast, sh bioloogilisest anti-interleukiin-5 ravist (1,2), fikseerunud obstruktsiooni ja ägenemistega haiged tiotropiumbromiidist (1,2,22) ning aastaringse allergilise sensibiliseerumise, obstruktsiooni ja ägenemistega haiged immunoglobuliin E-le suunatud ravist (1,2,14).

Kuigi indutseeritud spuuumi rakulise koostise hindamine on soovituslik GINA 2018 ravijuhise kohaselt astma fenotüübi määramiseks (eosinofiilse astma korral spuuimis eosinofiile > 3% üldhulgast) ning raske astma ravi juhtimiseks, on analüüsi teostuse keerukus, ajamahukus ja hind teinud selle vähekasutatavaks. Sarnaselt indutseeritud spuuumi uuringule, ei ole samadel alustel kliinilises praktikas levinud bronhi limaskesta biopsia limaskesta eosinofiilse infiltratsiooni tuvastamiseks (1).

Astma eosinofiilse fenotüübi kinnitamisel on laialdast rakendust leidnud hoopis lihtsamad ja vähemkulukamad meetodid nagu perifeerse vere eosinofiilide arvu määramine ning FeNO mõõtmine (23,24). FeNO > 50 ppb korral on eosinofiilne hingamisteede põletik tõenäolisem, samal ajal kui FeNO väärtusel < 25 ppb on eosinofiilne põletik vähetõenäoline (25). Sarnaselt FeNOle on suurem perifeersete eosinofiilide arv ($\geq 0,3 \times 10^9$ rakku/l), paremini seonduv spuuumi eosinofiiliaga (positiivne ennustav väärtus vastavalt $0,3 \times 10^9$ rakku/l korral 66% ning $0,45 \times 10^9$ rakku/l korral 89%)(25). Eosinofiilne hingamisteede põletik esineb pea pooltel astmahaigetel, kuid ei pruugi alati tähistada just rasket haiguskuulgu. Kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide perifeerse vere eosinofiilia andmed näitavad hästi seda, kuidas jaguneb raske astma populatsioon perifeerse vere eosinofiilide arvu alusel (5-7).

Püsiv spuuumi ja perifeerse vere eosinofiilia seonduvad üldiselt raskema haiguskuulu, halvema kontrolli ning prognoosiga (26). Astma bioloogilise ravi uuringuist on samas teada, et madal perifeersete eosinofiilide arv ei välista olemuslikult eosinofiilset astmat ja reageerimist eosinofiilse astma ravile (8, 27,28), kuid suurem eosinofiilide hulk raviga seotud võimaldab siiski prognoosida paremat ravivastust.

Vaatamata sellele, et perifeerse vere eosinofiilide arvu kasutatakse ennustava biomarkerina, ei ole päris üheselt defineeritud, millises väärtuses eosinofiilse astma puhul perifeerse vere eosinofiilia (väärtus ravi alustamisel ja/ või viimasel 12-l kuul) olema peaks, et saavutataks parim ravitulemus. Kliiniliste uuringute skiring- ning viimase 12-kuu perifeerse vere eosinofiilide hulgad, mida on peetud potentsiaalseiks biomarkereiks, on üsna erinevad: mepolizumab $\geq 0,15 \times 10^9$ rakku/l ravi alustamisel või $\geq 0,3 \times 10^9$ rakku/l eelnenud aastal (27), reslizumab $\geq 0,4 \times 10^9$ rakku/l (28), benralizumab $\geq 0,3 \times 10^9$ rakku/l, kuid hiljutine analüüs näitas paranemist ka $\geq 0,15 \times 10^9$ rakku/l haigetel (8).

Eosinofiilide arv perifeerses veres ei ole konstantne suurus. Eosinofiilide arv ning nende poolt toodetud mediaatorite hulk varieeruvad üsna oluliselt ööpäevalõikes. Allergilise haiguse või astma kontrolli halvenemist öösel- varahommikul, on võimalik seostada, vähemalt osaliselt, erinevate kudede ja immuunrakkude pinnal ekspresseeritud füsioloogilise ööpäevase rütmi eest vastutavate nn kell-geenide (*clock genes*) ekspressiooni muutusega (nt unehäire korral häirub kell-geenide ööpäevane ekspressioon)(29). Lisaks on eosinofiilide arv ning aktiivsus mõjutatud mitmete tegurite, eelkõige eosinofiilset põletikku kontrollivate ravimite (GKS, beeta2 agonistid) poolt.

Interleukiin-5 (IL-5) on võtmetõekiiniks eosinofiilide küpsemisel, kudedesse siirdumisel, eluea pikendamisel ning aktiveerumisel (30). IL-5 toime inhibeerimine ehk anti-IL-5 ravi ei vähenda mitte ainult perifeerse vere ja spuuumi eosinofiiliat, vaid toime kliinilise avaldusena väheneb haiguse kontrolliks vajaliku GKS annus (steroidi

säästev efekt) (31-33), ägenemiste hulk (34), paraneb välishingamise funktsioon, sümptomite kontroll ja elukvaliteet (35).

Benralizumab on inimesele omaseks muudetud afukosüülitud IgG1 klassi IL-5 retseptori α monoklonaalne antikeha, mis erinevalt teistest anti IL-5 antikehadest, indutseerib kiire (24 tunni jooksul) kuid kestva (8-12 nädalat ühe annuse järgselt) ja peaaegu täieliku eosinofiilide arvu vähenemise antikehast sõltuva tsütotoksilise mehhanismi läbi (36,37). Benralizumab on ainuke anti-IL-5 ravim, mis põhjustab nii eosinofiilide kui ka basofiilide apoptoosi, tagades sellega tõhusa eosinofiilse põletiku kontrolli. On alust arvata, et selektiivne eosinofiilide arvu langus omab efekti ka hingamisteede remodelleerumisele (3,38).

SIROCCO, CALIMA ja ZONDA uuringute tulemuste põhjal on benralizumabi lisamine tulemuslik neile raske astma haigetele, kellel eosinofiilne haiguse fenotüüp on defineeritud eosinofiilide arvuga $\geq 0.15 \times 10^9$ rakku/l, kes eelneva, 4. raviastmele vastava raviga ei ole astma osas kontrollitud. Kuna sagedasem annustamine ei andunud lisaefekti, on benralizumabi annustamiskeemiks 3 esimest annust iga nelja nädala järel 30 mg nahaalusi, ning järgnevalt samas annuses süstid iga kaheksa nädala järel (5-9). Nimetatud raviskeem erineb teistest anti IL-5 ravimitest, mille kasutamisel on süstete vaheline intervall püsivalt 4 nädalat. Harvemad süstid võiksid anda mõningast rahalist kokkuhoidu raviteenuse osutamisel ja ka haigetele on pikemad intervallid süstete vahel, sobivamad.

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

Benralizumabiga ravi tulemuslikkuse kohta on kasutada kolm III faasi (SIROCCO, CALIMA, ZONDA) hästi disainitud, randomiseeritud uuringut. Uuringute üldised andmed on taotluses tabelkujul esitatud.

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>SIROCCO, CALIMA (kokku 2295 uuritavat: platseebogrupis 777, benalizumab 30 mg Q4W grupis 756 ning benralizumab 30 mg Q8W grupis kokku 762 uuritavat) ja ZONDA(220 uuritavat) SIROCCO ja CALIMA III faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles osalesid 12- kuni 75-aastased patsiendid. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli viimase 12 kuu anamneesis kaks või enam astma ägenemist, mis nõudsid suukaudset või süsteemset glükokortikosteroidravi (SKS), kelle astmakontrolli küsimumstiku ACQ-6 skoor oli uuringusse sôelumise ajal 1,5 või enam ja kellel esines ravieelselt kopsufunktsiooni halvenemine (FEV₁ 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 FEV₁ oli 57,5%. Patsiendid stratifitseeriti geograafilise asukoha, vanuse ja vere eosinofiilide arvu (≥ 300</p>
--	---

	<p>rakku/μl või <300 rakku/μl) alusel.</p> <p>ZONDA</p> <p>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 korrapärasele IKS-i ja LABA suurtele annustele kas täiendava(te) kontrolleri(te)ga või ilma (11).</p> <p>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 ≥ 150 rakku/μl ja anamneesis vähemalt üks astma ägenemine viimase 12 kuu jooksul.</p> <p>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.</p> <p>Hindan uuritavate sihtgruppi asjakohaseks ning uuritavate arvu piisavaks</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>SIROCCO ja CALIMA</p> <p>Kaks annustamiskeemi</p> <p>*30 mg benralizumab'i manustamine iga 4 nädala tagant (Q4W)</p> <p>•*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)</p> <p>ZONDA:30 mg benralizumabi manustamine: esimesed kolm annust iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant</p> <p>Kuna sagedasem annustamine ei andunud lisaefekti, on benralizumabi annustamiskeemiks 3 esimest annust iga nelja nädala järel (Q4W)30 mg nahaalusi ning järgnevalt samas annuses süsted iga kaheksa nädala järel (Q8W).</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud</i></p>	<p>SIROCCO ja CALIMA platseebo</p>

<i>ravi/teenuse kirjeldus</i>	ZONDA: Platseebo iga 4 nädala tagant
Uuringu pikkus	SIROCCO (48 nädalat) CALIMA (56 nädalat) ZONDA (28 nädalat) Uuringu pikkus on ägenemiste hindamiseks piisav
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	SIROCCO ja CALIMA Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste aastane hulk patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide hulk oli ≥ 300 rakku/ μ l ja kes võtsid suures annuses IKS-i ja LABA suuri annuseid. ZONDA: süsteemse GKS annuse vähenemisprotsent algväärtusest nädalatel 24-28 ilma et astmakontroll halveneks Kuna ägenemiste ärahoidmine (pareneb elukvaliteet, kopsufunktsioon, on vähem ravikõrvaltoimeid ja väiksemad majanduslikud kulutused) on astmaravi üks põhieesmärke, on astma ägenemine esmase tulemusnäitajana asjakohane
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	SIROCCO ja CALIMA Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste hulk aastas vähenes benralizumab'i Q8W grupis võrreldes platseeboga vastavalt 51% (0,49 [95% usaldusvahemik (CI) 0,37-0,64]; $p < 0,0001$) ja 28% (0,72 [95% CI 0,54-0,95], $p = 0,0188$). Benralizumab'i Q8W rühma kliiniliselt oluliste ägenemiste aastane hulk oli võrreldes platseebogrupiga väiksem ka perifeerse vere eosinofiilide tasemega < 300 rakku/ μ l patsientidel (0,60 [95% CI 0,42-0,86]; $p = 0,0048$; CALIMA-uuring) ZONDA: Benralizumab'i saanud patsientidel vähenes SKS-i annus keskmiselt 75% võrra ja platseebot saanud patsientidel 25% võrra ($p < 0,001$). Raskete ägenemiste arv ning süsteemse GKS annuse vähenemine on antud uuringute põhjal platseeboga võrreldes statistiliselt oluline tulem. Ka väiksema perifeerse vere eosinofiilide tasemega < 300 rakku/ μ l patsientidel oli raskeid ägenemisi märkimisväärselt vähem.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	SIROCCO ja CALIMA Kopsufunktsioon, sealh. esimese sekundi

	<p>forsseeritud ekspiratoorne maht (FEV₁) Astmasüptomite skoor Astmakontrolli küsimustiku (ACQ6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ) tulemused Astma ägenemiste arv, mille tõttu patsient vajab haiglaravi või viibis vastuvõtul erakorralise meditsiini osakonnas</p> <p>ZONDA: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. Lisaks hinnati: Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste hulka aastas Kopsufunktsiooni (FEV₁) Astmakontrolli küsimustiku (ACQ6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ) tulemusi</p> <p>Kopsufunktsioon, hinnang elukvaliteedile, astmakontrolli küsimustiku tulemused, eosinofiilide arv, ägenemiste arv objektiviseerivad astmakontrolli taset käesolevalt kasutatava ravi foonil.</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>SIROCCO ja CALIMA Tulemused patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide arv oli ≥ 300 rakku/μl ja kelle astma oli kontrollimata vaatamata suures annuses IKS-i ja LABA kasutamisele</p> <p>FEV₁ suurenemine kuni 159 ml võrra: kopsufunktsiooni paranemist täheldati 4 nädala möödumisel pärast esimese annuse manustamist ja see efekt püsis kogu ravi jooksul Astmasüptomite (viled-kiuned, köha, hingamisraskus jt.) vähenemine Patsientide poolt raporteeritud astma kontrolli ja elukvaliteedi näitajate paranemine</p> <p>ZONDA: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<0,001). SKS-i annust vähendasid 25% või rohkem 57 benralizumab'iga ravitud patsienti (78%), samas tegid seda ainult 38</p>

	<p>(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<0,0001).</p> <p>20. nädalal määratud FEV₁ 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).</p> <p>Astmaga seotud elukvaliteedi AQLQ6 skoori suurenemine (suurem 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).</p> <p>Kõigis näitajates oli kliiniliselt olulised positiivsed muutused. Ohutusprofiil ei erinenud platseebost.</p>
--	---

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tervishoiuteenuse osutamise kogemust maailmapraktikas on kirjeldatud 7100 haiget kaasava metaanalüüsi põhjal. Uuringutes on kasutatud kõiki kliinilisse praktikasse jõudnud anti-IL-5 ravimeid (mepolizumab, reslizumab, benralizumab). Kokkuvõtlikult on nimetatud metaanalüüsi põhjal anti IL-5 ravi esoinofiilse astmaga haigetel tulemuslik, sest väheneb risk astma ägenemiste tekkeks, paraneb haigete kopsufunktsioon ning elukvaliteet.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Anti-IL-5 ravi raske astma säilitusravis on praeguseks uusima ravijuhise, GINA soovitusel, kõrgeima tõenduse tasemega (A). Taotluses esitatud andmed alternatiivsete raviviiside kohta on piisavad.

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

Taotluses viidatakse GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2017 ravijuhisele, mille raviminimistus taotletav ravim ei sisaldu, kuid milles on astmelise ravi 5-ndas astmes kajastatud anti-IL-5 ravi mepolizumabi või reslizumabiga:

Add-on treatments include tiotropium by mist inhaler for patients with a history of exacerbations (age ≥ 12 years), anti-IgE (omalizumab) for severe allergic asthma (age ≥ 6 years), and anti-IL5 (SC mepolizumab or IV reslizumab) for severe eosinophilic asthma (age ≥ 12 years).

GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2018 ei olnud taotluse koostamise ajal veel ilmunud:

2018 ravijuhises on bioloogilise ravi lisamine (nahaalusi manustatavad mepolizumab ja benralizumab vanuses ≥ 12 a ja intravenoosselt manustatav reslizumab vanuses ≥ 18 a) näidustatud astma ravi 5. astmes, kui kogu eelnev kontrolliv ravi on juba rakendatud ning sellele vaatamata pole saavutatud astma kontrolli (1).

Sügisest 2018 on oodata ka teise olulise ravijuhise (NICE) ilmumist. On alust arvata, et kõik anti-IL-5 ravimid kajastuvad NICE ravisoovitustes.

Põhjamaade astmaravi konsensusdokumendis (2) on anti-IL-5 ravimitest mainitud mepolizumabi ja reslizumabi ilmselt seetõttu, et Euroopa Ravimiametis registreeriti ja kinnitati benralizumabi näidustused ajal, mil konsensusdokument oli juba trükivalmis.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

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

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on piisavad.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Benralizumabi kasutamisega ei ole Eestis kogemust. Samas on kogemus teise anti-IL-5 ravimi, mepolizumabiga (kliinilised ravimuringud ja raske astma säilitusravi). Mõlema ravimi manustamine toimub nahaalusi ja fikseeritud annustega. Erinevuseks kahe ravimi puhul on süstetevaheline periood, mis mepolizumabi korral on 4 nädalat, benralizumabi puhul aga esimese kolme, nelja nädala järel tehtava süste järgselt, kaheksa nädalat.

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 tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ravi benralizumabiga tohib alustada ja läbi viia üksnes pulmonoloog või kliiniline immunoloog-allergoloog vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni positiivse otsuse alusel. Ka ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemiste sageduse, süsteemse GKS vajaduse põhjal.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravim benralizumab on näidustatud täiskasvanutele täiendavaks säilitusraviks raske eosinofiilse astma ravis.

Benralizumabi (taotletav ravim) tõhusus, riskid ja ravipiirangud on üsna sarnased 2018a. algusest Eestis ühtse teenuskoodiga (242R) kasutatavate anti-interleukiin-5 ravimitega mepolizumab (oli 2017a teenuskoodiga 227R) ning reslizumab (lisandus 2018a ühtse anti-IL5 ravi teenuskoodiga). Benralizumab asendab mepolizumab'i ja reslizumab'i raske astma patsientidel GINA 5-nda astme ravis neil, kellel on perifeerse vere eosinofiilide arv ≥ 300 rakku/ μ l. Lisaks pakub benralizumab (sama koodi 242R rakendamise all) ainsana anti IL-5 ravi patsientidele, kellel on perifeerse vere eosinofiilide arv < 300 rakku/ μ l.

Taotluses esitatud kohaldamise tingimused on asjakohased.

17. Kokkuvõte

Toetudes olemasolevatele kliinilistele ravimuringutele on benralizumabi näol tegemist tõhusa astma ägenemisi vähendava, elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni parandava ning väheste kõrvaltoimetega ravimiga eosinofiilse astmaga haigetele (perifeersete eosinofiilide arv $\leq 0,3 \times 10^9$ rakku/l).

Alternatiivseteks ravimiteks on praeguseks 242R teenuskoodiga astma säilitusravis kasutatav mepolizumab ning sama teenuse piires saab kasutada ka teist, kehakaalule kohandamist vajavate annustega ja veenisiseselt manustatavat anti-IL-5 ravimit, reslizumabi. Kõikide nimetatud anti-IL-5 ravimite omavahelise võrdluse kohta andmed puuduvad.

Benralizumab vähendab statistiliselt oluliselt astma ägenemiste arvu, GKS vajadust, parandab kopsufunktsiooni, haigusspetsiifilist elukvaliteeti. Vaatamata sellele, et benralizumab on uuringute põhjal osutunud kliiniliselt tõhusamaks suurema eosinofiilide arvuga haigetele ($\geq 0,30 \times 10^9$ rakku/l), on ka madalama eosinofiilide

arvu korral ($\geq 0,15 \times 10^9$ rakku/l), kuigi mitte kõikidel haigetel, benralizumab platseebost tõhusam (5-9).

Esitatud taotluse rahuldamine võimaldab seega isegi mitte konkureerivat, vaid mõnes mõttes täiendavat võimalust raske eosinofiilse haiguse ravis.

Ravi anti-IL-5 ravimiga rakendub vaid konkreetsetel tingimustel, kui eelnev astmeline (maksimaalne) ravi on kasutusele võetud, kuid osutunud ebapiisavaks haiguskontrolli saavutamisel.

Ravi alustamine konsiiliumi otsusena (kolm pulmonoloogi või kliinilist immunoloogi-allergoloogi) on asjakohane, väldib bioloogilise ravi alustamist olukorras, kus eelnev maksimaalne ravi on kasutamata või on puudulik haiguskontroll tingitud hoopis teistest teguritest, nagu näiteks puudulik ravisooatumus, halb inhalatsioonitehnika, ebatäpne diagnoos või haiguskontrollita kaasuvad haigused.

On ettepanek lisada tervishoiuteenuse 242R kompenseeritud ravimite loetellu benralizumab taotleja poolt koostatud tingimustel:

- 1) Kui patsiendil on eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel ≥ 300 rakku/ μ l või on esinenud ≥ 450 rakku/ μ l eelneva 12 kuu jooksul ning NO sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;
- 2) Kui patsiendil on ravi alustamisel eosinofiilide arv perifeerses veres < 300 rakku/ μ 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

18. Kasutatud kirjandus

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2018
http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-tracked_v1.3.pdf
<http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>
2. Porsbjerg C, *et al.* Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur Clin Resp J* 2018; 5 (1): 1440868. doi:10.1080/20018525.2018.1440868
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844041/pdf/zecr-5-1440868.pdf>
3. Fasenra (benralizumab): Ravimi omaduste kokkuvõte. 2017.
http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion: Fasenra (benralizumab) last update 08/03/2018
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004433/human_med_002207.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

5. Bleecker 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.
https://ac.els-cdn.com/S0140673616313241/1-s2.0-S0140673616313241-main.pdf?_tid=8088e54f-021a-4d38-a2f5-59cdeffce65c&acdnat=1526499872_7a3384983d42f6dbff2e2be52129689f
6. 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.
https://ac.els-cdn.com/S0140673616313228/1-s2.0-S0140673616313228-main.pdf?_tid=aadcb689-0783-4762-951a-68ff12df0692&acdnat=1526500170_b0b9cb6d133703119aab45b01a3b7b12
7. 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.
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/E59ADF5EEBF08847EFA7F88DE5A459DE78C0874C7717251B8E9868CF2212618EDD5F35F84A584A169037A57D88E381AC>
8. 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
9. 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
10. Chung KF. Diagnosis and management of severe asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2018; 39: 91–99.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29427989>
11. Chung KF, *et al.* International 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>
12. Humbert M, Busse W, Hanania NA. Controversies and opportunities in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24 (1): 83–93
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059087>
13. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2015.
http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/01/GINA_Report_2015_Aug11-1.pdf GINA 2018
14. Braunsthal GI Chen CW. The eXpeRience registry: the real world effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med.*2013;107:1141-51
https://ac.els-cdn.com/S0954611113001674/1-s2.0-S0954611113001674-main.pdf?_tid=db1435b3-2d29-4f79-9756-2c48e242252e&acdnat=1526465056_0907d0862d9d2ad5b720aee8abafdc6

15. Zeiger RS, *et al.* Utilization and costs of severe uncontrolled asthma in a managed-care setting. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:120–129
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26439182>
16. Sullivan SD, *et al.* Extent patterns and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007;62:126-133
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17298420>
17. Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36: 418-424
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26534747>
18. Sweeney J, *et al.* Clinical management and outcome of refractory asthma in the UK from the British thoracic society difficult asthma registry. *Thorax* 2012; 67: 754–756
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581823>
19. Domingo C. Overlapping effects of new monoclonal antibodies for severe asthma. *Drugs* 2017; 77 (16): 1769–1787.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28948572>
20. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15(1):57-65
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534623>
21. Bergeron C, *et al.* Airway remodelling in asthma: From benchside to clinical practice. *Can Respir J.* 2010 Jul-Aug; 17(4): e85–e93
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933777/pdf/crj17e085.pdf>
22. Kerstjens HA, *et al.* Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198–207
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1208606>
23. Schleich FN, *et al.* Distribution of sputum cellular phenotype in a large asthma cohort: predicting factors for eosinophilic vs neutrophilic inflammation. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 11.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23442497>
24. Dweik RA, *et al.* American thoracic society documents an official ATS clinical practice guideline : interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Res Crit Care* 2011; 184: 602–615.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885636>
25. Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 822–4.e2.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25445828>
26. Schleich FN, *et al.* Importance of concomitant local and systemic eosinophilia in uncontrolled asthma. *Eur Resp J* 2014; 44 (1): 97–108.

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525441>
27. Ortega HG, *et al.* MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371:1198-1207.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199059>
28. Castro M, *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:355-366.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25736990>
29. Baumann A, *et al.* The circadian clock is functional in eosinophils and mast cells. *Immunology*. 2013 Dec;140(4):465-74. doi: 10.1111/imm.12157
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839650/pdf/imm0140-0465.pdf>
30. Takatsu K, Nakajima H. IL-5 and eosinophilia. *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 288–294.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18511250>
31. Kips JC, *et al.* Effect of SCH55700, a humanized anti human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1655–1659.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12649124>
32. Leckie MJ, *et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144–2148.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11191542>
33. Nair P, *et al.* Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360: 985–993.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264687>
34. Pavord ID, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 651–659.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901886>
35. Bjermer L, *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil levels. *Chest* 2016; 150: 789–798
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056586>
36. 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
37. Busse WW, *et al.* Safety profile, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor α antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;Vol 125(6) 1237–1244.e2
- [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(10\)00651-2/pdf](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(10)00651-2/pdf)
38. 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