

Taotlus **1301** „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“

Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

LISAANDMED

Haigekassa küsimused:

1. Olete oma hinnangus selgitanud, et SIROCCO, CALIMA ja ZONDA uuringute tulemuste põhjal on benralizumabi lisamine tulemuslik neile raske astma haigetele, kellel eosinofiilne haiguse fenotüüp on defineeritud eosinofiilide arvuga  $\geq 150$  rakku/ $\mu\text{l}$ , kes eelneva, 4. raviastmele vastava raviga ei ole astma osas kontrollitud. SIROCCO ja CALIMA koondanalüüsis oli patsiendigrupis, kelle vere eosinofiilide arv oli  $< 150$  rakku/ $\mu\text{l}$  p-väärtus raviinteraksioonile 0,1. Eeltoodut arvestades palume selgitust, kas Teie hinnangul peaks täiendav ravile lisanduv sihtgrupp olema defineeritud kui ”  $\geq 150$  ja  $< 300$  rakku/ $\mu\text{l}$ ” või on põhjendatud bioloogilise ravi alustamine ka patsientidel, kelle vere eosinofiilide arv oli  $< 150$  rakku/ $\mu\text{l}$ .
2. Arvestades, et ka mepolizumabi uuringusse MEA115588 kaasati patsiente, kelle perifeerse vere eosinofiilide arvu  $\geq 150$  rakku/ $\mu\text{l}$  ravi alguses või  $\geq 300$  rakku/ $\mu\text{l}$  viimase 12 kuu jooksul, palume täpsustada, kas patsiendigrupi laiendamisel oleks meditsiiniliselt põhjendatud ka mepolizumabi kasutamine neil patsientidel.

Eksperti vastus:

Eosinofiilsed granulotsüüdid moodustavad tervetel inimestel 1-5 % tsirkuleerivatest leukotsüütidest (st väärtused, mida nt bronhiaalastma ja kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse kontekstis loeme haiguse fenotüübiliseks tunnuseks), nende migratsioon teatud kudedesse (normaalne on eosinofiilide leid gastrointestinaalses traktis, hingamisteede limaskestas, lümfoïdkoes, naistel reproduktiivorganites) ja püsimine seal (eelneb migratsioon perifeersesse kudedesse; väljaspool luuüdi arenevad eosinofiilid CD 34+ eellasrakkudest aga ka kopsukoes) on normaalne nähe tervetel. Haiguslikud muutused arenevad aktiveeritud eosinofiilide, nende degranulatsiooniproductide poolt vallandatud biokeemiliste mehhanismide mõjul.

Perifeerse vere eosinofiilide arv ei ole ööpäeva lõikes püsiv suurus (eosinofiilide poolväärtusaeg ca 18 t), kõrgemad on väärtused varahommikul ja õhtul. Ka põhjustab perifeersete eosinofiilide arvu varieeruvust füüsiline koormus, unekvaliteet, toitumisrežiim, ravimid, mida tarvitatakse, eosinofiilse haiguse ägenemine. Püsivalt kõrgemad perifeerse vere ja spuutumi eosinofiilide väärtused on seostatavad sagedaste astma ägenemistega (kusjuures ägenemise eelselt eosinofiilide arv tõuseb), hingamisteede eosinofiiliaga astmahaigetel on kordades (7.9 x) suurem risk surra astma tõttu.

Vere biomarkerite (antud juhul eosinofiilide arv) ja hingamisteede eosinofiilse põletiku vaheline seos ei ole kuni tänase päevani üheselt määratletud. On uuringuid, mis veenavad, et perifeerse vere eosinofiilia ei ennusta eriti hästi kudede eosinofiiliat ja on uuringuid, mis väidavad vastupidist. Nt raske raviresistentse astmaga laste uuringul puudus perifeerne eosinofiilia 86%-l haigetest, kuigi 84 %-l oli tuvastatav hingamisteede eosinofiilne põletik (Ullmann N, 2013).

- MENSA ja DREAM uuringute kohaselt on eosinofiilide arv  $\geq 150$  rakku/ $\mu$  piisav defineerimaks hingamisteede eosinofiiliat raske astma haigetel, kellel tekivad haiguse ägenemised vaatamata ravile kõrges annuses IKS ja või teiste kontrollivate ravimitega.
- NICE-ERG, 2018 jääb konservatiivselt seni enimkasutatud perifeerse eosinofiilide arvu juurde  $\geq 300$  rakku/ $\mu$ :

However, a recent US review [8] reported that these have limited diagnostic accuracy: levels of blood eosinophils  $\geq 300$  cells/ $\mu$ l had a positive predictive value of only 50% in identifying an eosinophilic asthma phenotype (defined as sputum eosinophils  $\geq 2\%$ ), serum IgE had no correlation with eosinophilia [9], studies relating to FeNO appeared inconsistent [10–12] and the diagnostic utility of periostin was promising but as yet undetermined. Despite only moderate diagnostic accuracy being reported for blood eosinophils in the literature, the test is used in clinical practice to monitor disease [5]. There is no national or international consensus on how to interpret such tests; however, clinical advisors to the ERG stated that a level of  $\geq 300$  cells/ $\mu$ l in the previous 12 months is a commonly used cut-off.

Kliinilisest aspektist huvitab muidugi meid see, millise võimekusega ennustajaks, antud juhul ravivastuse mõttes, konkreetne biomarker on ja et kas nimetatud biomarker töötab universaalse ja võrdväärse ennustajana (nt ravivastust ennustav väärtus sama ravimigrupi ravimite piires).

- Kasutades eosinofiilide ennustavaks väärtuseks 300 rakku/ $\mu$ l perifeerses veres, välistame haiged  $< 300$  rakku/ $\mu$ l, kelle seas on neid, kes saaksid kasu bioloogilisest ravist: DREAM ja MENSA metaanalüüsi kohaselt väheneb kokku 25% haigetest moodustuval hulgal ägenemiste arv bioloogilise ravi käigus mepolizumabiga 33% (RR 0.67; 95% CI; 0.41-1.01; Ortega HG, 2016) aastas. Nimetatud metaanalüüsi kohaselt klassifitseerisid nn eosinofiilse haiguse gruppi need, kellel perifeerse vere eosinofiilide arv on  $\geq 150$  rakku/ $\mu$ l. Ägenemisi oli neil võrreldes platseeboga 50% vähem. Kuid ka neil, keda loeti perifeerse eosinofiilia alusel mitteeosinofiilseesse gruppi kuuluvaiks, esines ägenemisi platseeboga vrd 10% vähem. Yancey SW 2017, Gunsoy NB 2018 märgivad, et perifeerse vere eosinofiilide arv  $\geq 150$  rakku/ $\mu$ l ennustab ravivastust mepolizumabile.
- SIROCCO ja CALIMA uuringute koondanalüüsi (2295 haiget, 777 platseebogrupis, 756 benralizumab iga 4 nädala järel süstetega grupis ja 762 benralizumab iga 8 nädala järel süstetega grupis, baaseosinofiilide arvu alusel analüüsiti:  $\geq 0$  rakku/ $\mu$ l,  $\geq 150$  rakku/ $\mu$ l,  $\geq 300$  rakku/ $\mu$ l,  $\geq 450$  rakku/ $\mu$ l) põhjal saab öelda, et benralizumab on tõhusaim kõrgema eosinofiilide arvu ( $\geq 300$  rakku/ $\mu$ l) ja sagedasemate ägenemistega haigete grupis. Madalamate eosinofiilide arvu ( $\geq 0$  rakku/ $\mu$ l) juures on ravi edukust määravaks ägenemiste esinemissagedus: aastase ägenemiste määr oli haigetel, kellel ravialguse perifeersete eosinofiilide arv vähemalt 0 rakku/ $\mu$ l, 1.16 platseebogrupis ja benralizumabiga iga 8 nädala järel süstetega grupis 0.75 (RR 0.64,  $p < 0.0001$ ) ning ravigrupis 4 nädala järel süstetega 0.73 (RR vrs platseebo 0.63,  $p < 0.0001$ ). Benralizumab vähendas ägenemiste arvu, astmasümptomite hulka, parandas elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni ka neil raske astma haigetel, kellel perifeersete eosinofiilide arv oli vähemalt 0 rakku/ $\mu$ l.

#### KOKKUVÕTTEKS:

Benralizumab (IL-5 retseptori  $\alpha$  monoklonaalne antikeha, ADCC), mepolizumab ja reslizumab (IL-5 antagoniseerivad monoklonaalsed antikehad) vähendavad kõik perifeersete eosinofiilide arvu, eosinofiilset põletikku astmahaigetel, parandavad astmasümptomite

kontrolli, elukvaliteeti, välishingamise funktsiooni ning vähendavad ägenemiste arvu (benralizumab: SIROCCO, CALIMA, ZONDA, BORA, BISE, GREGALE, käimas SOLANA, ANDHI, MIRACLE; mepolizumab: MENSA, DREAM, MUSCA; reslizumab Bjermer L 2016, Castro M 2015, Corren J 2016). Benralizumab ( ZONDA) ja mepolizumab ( SIRIUS) vähendavad suukaudse GKS vajadust raske astma haigetel. Võrdlevad uuringud kolme monoklonaalse anti-keha osas puuduvad.

Benralizumab ja mepolizumab vähendavad võrdväärselt, kuid erineva kiirusega ( benralizumab 28 ndaks päevaks ja mepolizumab 52-ks ravinädalaks) spuutumi eosinofiilide arvu, vastavalt 89.9% (Laviolette 2013) ja 88% ( Pavord 2012). Luuüdi eosinofiilide ja nende eellasrakkude vähenemine on märkimisväärne benralizumabiga 100% (Laviolette 2013 ), mepolizumabiga vastavalt 52% ( Flood-Page 2003). Hingamisteede limaskestast eosinofiilne infiltratsioon väheneb 3 ravikuu jooksul benralizumabiga 95.8% ( Laviolette 2013), mepolizumabiga 55% ( Flood-Page 2013). Kopsukoe ja luuüdi eosinofiilide arvu vähendamise võimekuse erinevuse kliiniline tähendus ei ole veel selge, st pole teada, kas see realiseerub ka ravitulemustes raske kontrollimata eosinofiilse astma, kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse eosinofiilse fenotüübi või teiste eosinofiilste põletikuga kulgevate haiguste ravis ( hüpereosinofiilne sündroom, eosinofiilne granulomatoosne vaskuliit polüangiidiga jne).

Tuleb tõdeda, et täiuslikku astma biomarkerit ei ole. Biomarkeri ennustav väärtus paraneb, kui rakendame teda koos kliiniliste tunnustega ( vanus, sugu, haigus tekkeaeg, obstruktsiooni taaspööratavus, ägenemiste sagedus jne). Samas tuleb arvestada asjaoluga, et haiguse evolutsiooni ja ravi käigus (nt SGKS) biomarkeri ennustav väärtus võib muutuda/varieeruda.

CALIMA ja SIROCCO koondanalüüs demonstreeis seda, et benralizumab on ravitulemuslikkuse näitajate alusel tõhus ka neil raske astma ja sagedaste ägenemistega haigetel, kelle perifeerse eosinofiilide arv  $\geq 0$  rakku/ $\mu$ l.

MENSA ja DREAM uuringud veenavad bioloogilise ravimi, mepolizumabi kasutamist neil haigetel, kellel perifeerse vere eosinofiilide arv on  $\geq 150$  rakku/ $\mu$ l

NICE [webpage on the Internet] [Accessed January 31, 2018]; Mepolizumab for treating severe refractory eosinophilic asthma. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta431>.

NICE [webpage on the Internet] Reslizumab for treating severe eosinophilic asthma. [Accessed March 3, 2018]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta479>.

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs40273-017-0571-8.pdf>

[https://ac.els-cdn.com/S0163725816301954/1-s2.0-S0163725816301954-main.pdf?\\_tid=01aca14c-3f5f-4149-9567-bfd2c5180349&acdnat=1528302497\\_a4202ba3095446e8a4bcf7276a6e81c3](https://ac.els-cdn.com/S0163725816301954/1-s2.0-S0163725816301954-main.pdf?_tid=01aca14c-3f5f-4149-9567-bfd2c5180349&acdnat=1528302497_a4202ba3095446e8a4bcf7276a6e81c3)

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/AEE2FAC098E5243409121CEF91B1701734683590BF4FAE7E899628F09E639F4CE4573846F897F7A4CC86E487F3449CE7>

[https://ac.els-cdn.com/S2213260017303442/1-s2.0-S2213260017303442-main.pdf?\\_tid=90489831-57bb-4da5-a476-6009edc505e7&acdnat=1528306472\\_92ebb2ae9b3d46c8e7d2e0714dd11075](https://ac.els-cdn.com/S2213260017303442/1-s2.0-S2213260017303442-main.pdf?_tid=90489831-57bb-4da5-a476-6009edc505e7&acdnat=1528306472_92ebb2ae9b3d46c8e7d2e0714dd11075)