

## Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala®) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45).
<b>Taotluse number</b>	1135

### 1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

(EKS taotluse punkt 3.1.)

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

Suurem enamus astma patsientidest saavutavad hea astma kontrolli tänase konventsionaalse raviga (GINA2016). Siiski on ca 5% patsientide populatsioonist ravirefraktaarse astmaga patsiendi, kelle arvele erinevatel hinnangutel kulub kuni 50% kogu astmaraviks kulutatud ressurssidest.

Raske astma on heterogeenne haigus erinevate fenotüüpidega, mis reageerivad erinevalt ravile sõltuvalt sellest, millist tüüpi põletikulise protsessiga on hingamisteedes tegemist ja kuidas reageerib haigus glükokortikosteroidravile. Just see 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.

Standardravi tänaseni raske eosinofiilse astma korral on tavapärasele astmaravile süsteemse glükokortikosteroidi lisamine, viimane omakorda on seotud rohkete hilisemate komplikatsioonidega nagu diabeet, kehakaalu tõus, luudehõrenemine, kõrge vererõhk ja meeleoluhäired jne.

Esimesed kliinilised uuringud (lisatud kasutatud kirjandus) anti-IL-5 kasutamisel kerge ja mõõduka astma ravis ei näidanud piisavat efektiivsust valitud väljundparameetritele: kopsufunktsioon, astma sümptomid ja elukvaliteediküsimistikud (Flood-Page 2002; Leckie 2000, Flood-Page 2007). Nendes uuringutes kasutati eosinofiilide arvu veres  $0.2-0.4 \times 10^9/L$  ja röga eosinofiile vahemikus 0-30% (Flood-page 2002, 2007, Leckie 2000). Uuring raske astma patsientidel esinofiilide arvuga veres  $0.3 \times 10^9/L$  ja rögas 4% on näidanud vähest kliinilist paranemist astmaatikutel.

Siiski pärast esmast kahtlust eosinofiilide rolli üle, jõudsid erinevad autorid arusaamisele, et eosinofiilse astmaga patsiendid on õige sihtgrupp anti-IL-5 raviks. Patsient raske ravirefraktaarse eosinofiilse astmaga (rögas eosinofiile  $>3\%$  või veres  $0.15-0.4 \times 10^9/L$ ), kes on vaatamata ravile glükokortikosteroididega ning vähemalt ühe astma ägenemisega aastas (Haldar 2009, Nair 2009, Bel 2014, Castro 2015, Ortega 2014, Pavord 2012), on õige sihtgrupp, kellel anti-IL-5 ravi võimaldab vähendada ägenemiste sagedust, paranemist elukvaliteedis ja pikas perspektiivis alandada süsteemse glükokortikosteroidi doosi. Suurimas anti-IL-5 ravi saanute kohort uuringus märgiti ära ka mõõdukas kopsufunktsiooni paranemine (Ortega 2014). Tüüpiline anti-IL-5 ravile reageerija peaks olema

ägenemistel süsteemsele glükokortikosteroidile reageerija (Pavord 2010) eosinofiilse astmaga ( >3% eosinofiile rögas). Seejuures atopia ja obstruktsiooni taaspöörduvus ei ole väga tähtis. Kuna röga tsütoloogia ei ole laialdaselt kättesaadav uuring, siis surrogaatmarkerina eosinofiilid veres (üle 0.5x10<sup>9</sup>/L) on hästi kättesaadav ja sobiv kasutamiseks (Ortega 2014, Wagener 2015, Fowler 2015).

Fenotüüpidel põhinev ravimi valik raske astmaga patsientidel, kes ei saavuta haiguse kontrolli tavapärase astma raviga 4.raviastmel (GINA) võimaldab patsiente jagada raske allergiaga, aspiriintundlikkusega või eosinofiilse astma gruppi. Patsiendid raske astmaga tõusnud IgE tasemega saavad efekti omalizumab raviga (anti-IgE) (Evidence A), raske eosinofiilse astmaga patsientidel on efektiivne mepolizumab (anti-IL5) ravi.

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

Ravi alustamine konsiiliumi otsusena (kolm pulmonoloogi või kliinilist immunoloogi-allergoloogi) on asjakohane vältimaks ravi alustamist enne eelnevate maksimaalsete ravivõimaluste ärakasutamist.

EKS taotluses esitatud näidustused raviks on nõudlikumad ( näiteks: patsiendil on eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel  $\geq 300$  rakku/ $\mu$ l või on esinenud  $\geq 450$  rakku/ $\mu$ l eelneva 12 kuu jooksul ...) viidatud ravimuuringutes kasutatud astmapatsiendi kaasamise kriteeriumitest. Samuti on kirjeldatud ravi lõpetamise kriteeriumid. Täpsemalt lahti kirjutatud ja nõudlikumad tingimused on asjakohased välistamiseks liiga kergekaeliselt ravi alustamise patsientidel, kel ei ole veel ära kasutatud konventsionaalse ravi maksimaalsed võimalused.

## 2. Tõendus põhisis

### 2.1. kliiniliste uuringute järgi

#### B- tõendus põhine

Taotluses on esitatud 3 kliinilist ravimuuringut ( DREAM, MENSA ja SIRIUS), mis on korralikult disainitud ja randomiseeritud.

Uuringu üldised andmed tabelkujul on taotluses esitatud.

Ühendkuningriigi NICE-juhise hindamiskomitee on avaldanud dokumendi: „*The appraisal committees are standing advisory committees of NICE 04 April 2016 'appraisal konsultant document*“ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document#> , milles on lisaks mainitud kolmele ravimuuringule hinnatud ka täiendavaid andmeid ravimitootja varastest uuringutest (SB-240563/006, CRT110184, ning SB-240563/04 ) ja avatud jätku-uuringutest (COLUMBA ja COSMOS). COLUMBA on avatud jätku-uuring DREAM-le, mis 3,5 aastat . COSMOS oli jätk MENSA-le and SIRIUS-le kestusega 1 aasta.

Komitee tegi kokkuvõtte, et võrreldes paltseeboga oli Mepolizumab efektiivne vähendamaks kliiniliselt olulisi ägenemisi. Komitee edastas ka oma

kliiniliste ekspertide arvamuse, et tegemist on efektiivse uue ravimiga, mis on oluline areng raske eosinofiilse astma ravis.

## 2.2. ravijuhiste järgi;

Rahvusvahelise astma ravjuhise GINA (Global Strategy for Asthma Management and Prevention [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). ) update2016 sisaldab nüüdsest soovitus Step5 raviastmel lisada ravisse Omalizumab (anti IL-5) neile  $\geq 12$  aasta vanuses patsientidele, kelle raske eosinofiilne astma on kontrollita Step4 raviga.

GINA ravijuhist järgivad Eesti kopsuarstid. Eesti perearstide astma ravijuhis kasutab samuti astmelise ravi põhimõtet.

Ka rahvusvahelised ravijuhised (NICE, GINA) peavad oluliseks, et ravinäidustuse bioloogiliseks raviks annab erialaspetsialist vastavalt kindlatele tingimustele ja ravimit kasutatakse täiendava ravina maksimaalsele konventsionaalsele ravile, milleks on : inhaleeritav kõrge doosi glükokortikosteroid, pikatoimeline beeta-2 agonist, antileukotrieen, teofüllüüni preparaat ja suukaudne süsteemne glükokortikosteroid

Ühenkuni NICE komitee eksperdid on arvamisel, et raske eosinofiilse astma ravi peaks olema Aste4 – Aste5 vahel GINA ravijuhises. Süsteemne GKS peaks olema kasutusel lühiaegselt ägenemiste raviks.

## 2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

Põhiline oodatav ravitulemus on ägenemiste esinemissageduse langus ja suukaudse glükokortikosteroidi kasutamise vajaduse vähenemine.

Pikaajaline ravi on kirjeldatud ravimitootjal 10 aastat ja ravi efektiivsus ei peaks vähenema. Kliiniline loogika patsientide ravis ütleb siiski, et patsienti peaks ravima seni kuni ravi on efektiivne.

## 2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Taotluses esitatud andmed kõrvaltoimete kohta on asjakohased ja loetelu piisav.

Peavalu on kõige sagedasem kõrvaltoime. Ka teised, sagedased kõrvaltoimed, on esitatud täieliku nimekirjana. Ravimuringutes (DREAM, MENSA ja SIRIUS) kirjeldatud kõrvaltoimete kumulatiivne esinemissagedus oli 16% platseebogrupis, 23% ravimigrupis Mepolizumabiga 100mg subkutaanselt ja 18% ravimigrupis Mepolizumabiga 75mg intravenoosselt.

NICE ravijuhiste hindamiskomitee on märkinud, et Mepolizumab näib olevat üldiselt hästi talutav patsientidel raske eosinofiilse astmaga. Samas on pikaajalisi ravi turvalisuse andmeid siiski vähe. Samuti on komitee märkinud, et 5–6% patsientidest ravitud 100mg Mepolizumabiga tekivad anti-

mepolizumab antikehad, kuid ravimitootja on kinnitanud, et see ei mõjuta mepolizumabi farmakokineetikat ja farmakodünaamikat enamus patsientidel.

#### 2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus

Ravi näidustuse otsustamine konsiiliumi poolt ning vastavate tingimuste täitmise hindamine on asjakohane ning välistab liigkasutamise. Ravisüste peaks olema tehtud tervishoiuasutuses meditsiinitöötaja poolt ning iga järgneva süste eel peaks pulmonoloog hindama patsiendi astmakontrolli, võimalikku kasu-riski suhet antud raviga jätkamisel ning otsustama ravimi süstete jätkamise.

#### 3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Punkt 3.5 ravi alternatiivide kohta on asjakohane. Puuduvad alternatiivsed raviviisid. Raske eosinofiilse astma ravi tavapraktika on süsteemne GKS, mille kasutamisega on seotud palju kõrvaltoimeid ja kaugeleulatuvaid mittesoovitavaid ravitagajärgi.

#### 4. Tõenduspõhisus Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Ühendkuningriigi NICE-juhise hindamiskomitee on avaldanud dokumendi: „*The appraisal committees are standing advisory committees of NICE 04 April 2016 'appraisal konsultant document'*“ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document>. , kus nõustatakse, et raske eosinofiilse astmaga patsiendid, kelle standardravi on maksimaalne ja kes kasutavad raviks ka süsteemset glükokortikosteroidi peaksid kõige tõenäolisemalt saama ravi Mepolizumabiga.

#### 5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Tegemist on uue ravimiga. Taotluses kirjeldatud Eesti praktika, mis on tootja rahastatud ravimuring, on ka minu isiklik kogemus patsientide ravimisel. K.a. avatud jätku-uuringusse kaasatud patsientidega. Saadud kogemuse alusel on eelnevates ravimuringutes kirjeldatud efektiivsus olemas. Kirjeldatud ravimiga seotud kõrvaltoimed tänase väikese patsientide grupi juures ei ole esinenud ning patsientide tagasiside on olnud positiivne.

#### 6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Vastavad punktid taotluses: punkt 6 ja punkt 7. Teenuse tegevuse kirjeldus taotluses on asjakohane ning tegevuse kirjeldus õige. Täiendavaid kommentaare ei ole.

#### 7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

EKS on taotluses andnud hinnangu patsientide arvu kohta ning teinud ka prognoosi kasutades SA PERH pulmonoloogiakeskuse poolt tehtud arvutusi ja prognoose raske astma patsientide käsitluse alusel, millel minul, [REDACTED] ei ole täiendusi.

Taotluses on märgitud, et astma bioloogiliseks raviks on tõenäoliselt 33 patsienti, kes jagunevad Eestis 2 ravimi vahel (Omalizumab ja Mepolizumab). Kumbki ravim on seotud erineva rajaga astma patogeneesis. Kindlasti on olemas teatud kattuvust patsientide osas. Allergilise astmaga patsientidel võib olla üheaegselt nii kõrge IgE, kui eosinofiilide arv. Praktikas saab arsti valik kahe ravimi vahel sõltuma astmaatiku fenotüübist: nii on tõenäoliselt valdavalt eosinofiilse sümptomaatikaga, nagu sinusiit ja polüpoos, astma patsiendi puhul valikuks Mepolizumab ning domineerivalt astmaatikud IgE vahendatud sümptomitega, nagu ekseem ja urtikaaria, on sobivad kandidaadid Omalizumab raviks. Selline võiks olla kliiniline loogika bioloogiliseks raviks sobiva valikus raske ravirefraktaarse astma korral.

Prof. Alan Altraja on lisanud võimaliku valemi patsientide jagunemiseks, mille osas minul täiendavaid kommentaare ei ole.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Mõju puudub.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

Taotluses esitatud kommentaarid ülaltoodud punktidele on asjakohased ja täiendavaid parandusi minu poolt ei ole.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja õiged

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Puuduvad täiendavad kommentaarid

## 12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala®) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45).	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kopsuarstide Selts	
<b>Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga</b>		<b>B</b>
<b>Senine praktika Eestis</b>		puudub

<b>Vajadus</b>	Teenuse maht aastal t +3 2020 Kuni 13 manustamist 17-le patsiendile ehk 221 viaali,
<b>Muud asjaolud</b>	
<b>Kohaldamise tingimuste lisamine</b>	1. kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist- allergoloogist koosneva konsiiliumi otsusel 2. Ravi mepolizumabiga lõpetatakse, kui 3 kuu möödumisel ravi alustamisest ei ole eriarstide konsiiliumi hinnangul astma ravi tulemused 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 raviaelse perioodiga.

### 13. Kasutatud kirjandus

1. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. Lancet. 2000 Dec 23-30;356(9248):2144-8.
2. Eosinophil's role remains uncertain as anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airway. Flood-Page PT1, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jan 15;167(2):199-204. Epub 2002 Oct 17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+12406833>
3. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, Robinson D, Wenzel S, Busse W, Hansel TT, Barnes NC; International Mepolizumab Study Group. Am J Respir Crit Care Med. 2007 Dec 1;176(11):1062-71.
4. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, Danzig M, Cuss F, Pauwels RA. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jun 15;167(12):1655-9.
5. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, Marshall RP, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Pavord ID. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):973-84.
6. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, Hargreave FE, O'Byrne PM. N Engl J Med. 2009 Mar 5;360(10):985-93. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=PMID%3A+19147050>

7. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1189-97 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060>
8. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. *Lancet Respir Med.* 2015 May;3(5):355-66.
9. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. *N Engl J Med.* 2014 Sep 25;371(13):1198-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199059>
10. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. *Lancet.* 2012 Aug 18;380(9842):651-9.
11. Mepolizumab in refractory eosinophilic asthma. Pavord ID, Haldar P, Bradding P, Wardlaw AJ. *Thorax.* 2010 Apr;65(4):370
12. Cluster analysis and characterization of response to mepolizumab. A step closer to personalized medicine for patients with severe asthma. Ortega H, Li H, Suruki R, Albers F, Gordon D, Yancey S. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 Sep;11(7):1011-7.
13. High blood eosinophil counts predict sputum eosinophilia in patients with severe asthma. Fowler SJ, Tavernier G, Niven R. *J Allergy Clin Immunol.* 2015 Mar;135(3):822-4
14. External validation of blood eosinophils, FE(NO) and serum periostin as surrogates for sputum eosinophils in asthma. Wagener AH1, de Nijs SB1, Lutter R2, Sousa AR3, Weersink EJ1, Bel EH1, Sterk PJ1. *Thorax.* 2015 Feb;70(2):115-20.
15. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Bradding P, Green RH, Wardlaw AJ, Ortega H, Pavord ID. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Mar;133(3):921-3.
16. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics Patrick Flood-Page,1 Andrew Menzies-Gow,1 Simon Phipps,1 Sun Ying,2 Arun Wangoo,1 Mara S. Ludwig,3 Neil Barnes,4 Douglas Robinson,1 and A. Barry Kay1
17. Defining severe asthma – an approach to find new therapies. Alexandra M. Nanzer\* and Andrew Menzies-Gow *Eur Clin Respir J.* 2014; 1: 10.3402/ecrj.v1.24356. Published online 2014 Jun 5. doi: 10.3402/ecrj.v1.24356
18. Menzies-Gow A, Flood-Page P, Sehmi R, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy induces bone marrow eosinophil maturational arrest and decreases eosinophil progenitors in the bronchial mucosa of atopic asthmatics Article in *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111(4):714-9 • May 2003
19. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. Leckie MJ1, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, Mathur AK, Cowley HC, Chung KF, Djukanovic R, Hansel TT, Holgate ST, Sterk PJ, Barnes PJ. *Lancet.* 2000 Dec 23-30;356(9248):2144-8.
20. EAACI Statement/position paper in *Allergy* (main EAACI journal) on Non-invasive Inflammatory Biomarkers in Phenotyping and Monitoring of Asthma, Sergejeva S.

21. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document>
22. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
23. Mepolizumab is effective in reducing exacerbations in patients with severe refractory asthma Pavord I, Korn S, Bleecker E, Howarth P, Buhl R, Keene O, Ortega H, Chanez P European Respiratory Society - 22nd Annual Congress 2012
24. Blood eosinophil count is a useful biomarker to identify patients with severe eosinophilic asthma . Ortega H, Katz L, Hartley B, Yancey S. Eur Resp J 2013; 42 (Suppl. 57): 169s
25. The role of mepolizumab in atopic and non-atopic patients with refractory eosinophilic asthma. Humbert M, Chupp G, Bardin P, Bourdin A, Hartley B, Ortega H Am J Respir Crit Care Med 2013; 187: A3861
26. Characterization of an OCS-dependent severe asthma population treated with mepolizumab. Prazma CM, Wenzel S, Barnes N, Douglass JA, Hartley BF, Ortega H <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834924>
27. Characterization of asthma exacerbations in primary care using cluster analysis Ortega H, Miller DP, Hao L J Asthma. 2012;49(2):158-169 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Characterization+of+asthma+exacerbations+in+primary+care+using+cluster+analysis>