

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur“.
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	nr 1411
Kuupäev	

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Astma ravi eesmärgiks on sümptomite kontroll, elukvaliteedi parandamine ja järgnevate ägenemiste riski vähendamine. Selle eesmärgi saavutamiseks on nii lastel kui täiskasvanutel sõltuvalt haiguskontrolli tasemest, haiguse raskusest ning esinevatest riskiteguritest kasutusel mittefarmakoloogilised võtted (kehakaalu alandamine, tubakasuitsu, hallituse ja teiste hingamisteedele kahjulike ainetega kontakti vältimine, aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete poolt vallanduva astma korral vastavate ravimite tarvitamisest loobumine) ja astmeline medikamentoosne raviskeem (1-4). Veel parkümmend aastat tagasi toimus astma ravi suhteliselt universaalselt, kuigi oli ilmne, et haiged erinesid küllalt oluliselt oma ravivastuse poolest. Haigete osakaal, kelle haigus on raske või kelle haigus jääb vaatamata korrektsele ravile kontrollimata ei ole küll astma üldises populatsioonis suur, 3-10 % haigetest, kuid nende haigete raviga tekkivad kulud tervishoiusüsteemile on kontrollitud haiguse raviga võrreldes ligi kaks korda suuremad (5-9).

Alates 2003a, mil esimene astma bioloogiline ravim (omalizumab) sai ravimiametite heakskiidu, on ravimiturule tulnud veel mitmed teised bioloogilised ravimid nagu mepolizumab (2014 FDA, EMA 2015), reslizumab (2016 EMA, 2017 FDA) ja benralizumab (2017 FDA, 2018 EMA) ning üsna hiljuti, dupilumab (2018 FDA, 2019 EMA). Kõik eelpoolmainitud bioloogilised ravimid on veenvalt demonstreerinud võimekust parandada mõõduka kuni raske astma kontrollitaset ning vähendada suukaudse glükokortikosteroidi vajadust (10-16).

Dupilumab (tootenimega Dupixent) on IgG4 klassi kuuluv monolonaalne antikeha mis blokeerib nii IL-4 kui IL-13 signaaliülekanne, tänu millele on saavutatav seniste astma ravivastustes olnud monoklonaalsete antikehadega (raviteenuse kood 345R allergilise astma ravivastus anti-IgE omalizumab; raviteenuse kood 242R eosinofiilse astma ravivastus anti-IL-5 mepolizumab ja reslizumab, anti-IL-5 retseptori α benralizumab) võrreldes märksa laiem toimemehhanism ning tagatud seeläbi uudne ravivõimalus allergilist ja mitteallergilist astmat e T2 tüüpi astmat põdevate haigete säilitusravis (17-19).

The Global Initiative for Asthma in Adolescent and Adult Patients. „Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients“ Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide For Health Professionals. 2019 kohaselt on tegemist T 2 tüüpi raske astmaga, kui kõrges annuses inhaleeritavat glükokortikosteroidi või suukaudset glükokortikosteroidi kasutaval astmapatsiendil esinevad eosinofiilse või allergilise haiguse tunnused (vähemalt üks järgnevaist):

- eosinofiilide hulk perifeerses veres >150 rakku/ μ L
- eosinofiilide hulk rögas $>2\%$

- FeNO >20 ppb ja/
- astma on kliiniliselt allergiast lähtuv
- vajalik säilitusravi suukaudsete glükokortikosteroididega (3)

Dupilumab on aktsepteeritud Ameerika Ühendriikide toidu-ja ravimiameti poolt ≥ 12 aastaste mõõduka-raske eosinofiilse või mistahes fenotüübilise, kuid suukaudse glükokortikosteroidiga kontrollitava astma raviks alates 2018a (15).

Euroopa Ravimiameti poolt on kinnitatud näidustus, mille kohaselt on dupilumabi võimalik kasutada alates 2019a ≥ 12 aastastel 2. tüüpi põletikuga, st tõusnud vere eosinofiilia ja või väljahingatavas õhu suurenenud lämmastikmonooksiidi sisaldusega (FeNO) raske astma haigetel säilitusravis algannusena 400 mg (kaks 200 mg süsti), millele järgneb 200 mg igal teisel nädalal, manustatuna nahaaluse süstina või suukaudset glükokortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel algannusena 600 mg (kaks 300 mg süsti), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, manustatuna nahaaluse süstina (16,19).

Lisaks on dupilumab näidustatud ka teistele T2 astma sarnaste tekkemehhanismidega ning sageli astmaga koosinevate haiguste säilitusraviks nagu ≥ 12 aastastele mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi haigetele (raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel annustamisskeem sama, mis suukaudset glükokortikosteroidi kasutavatel raske astma haigetel (15,16,19) ja täiskasvanutele, kelle krooniline polüpoosne rinosiniit ei ole eelneva püsiraviga piisavalt kontrollitud (15).

Sarnaselt teistele bioloogilistele astma ravimitele (omalizumab, mepolizumab, reslizumab) on ka dupilumabil Euroopa Ravimiameti heakskiit, mille kohaselt võib patsient eelnevalt kõrvaltoimeteta kulgenud ravi korral jätkata ravi endale ise ravimit süstides (11,12,14, 16,19).

Käesoleva tervishoiuteenuse taotluse eesmärgiks on pakkuda rasket astmat põdevatele haigetele kaasaegset bronhiaalastma ravi (1-3). Hindan näidustusi bioloogilisele ravile interleukiin IL-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase anti kehaga 2. tüüpi põletikuga (allergiline või mitteallergiline eosinofiilne bronhiaalastma) ≥ 12 aasta vanuste-raske kuluga astma haigete säilitusravis põhjendatuks ning asjakohaseks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Astma levimus üldises populatsioonis on 4.2-4.4% (20). Haigestumus on suurem lapseas ja siis on haigust rohkem poisslastel. Alates puberteedieast on naissoo esindajaid astmahaigete seas 20% võrra rohkem. Peamiseks haiguse riskiteguriks on suitsetamine, ülekaal. Suguhormoonide roll astma tekkes ei ole tänini üheselt määratletud. Nagu teiste immuunvahendatud haiguste korral, on ka astma tekkel oluline geneetiline eelsoodumus, väliste riskitegurite ekspositsioon ja muutused spetsiifilistes immuunvõrgustiku radades (21).

Astma on oma olemuselt väga keerukas ja heterogeenne haigus. Erinevused haiguse raskuses, kulus ja ravivastuses peegeldavad tegelikult erinevaid allasetsevaid patofüsioloogilisi mehhanisme, kliinilisi, bioloogilisi ja füsioloogilisi haiguse karakteristikuid (10,22)

Viimase kümnendi astma ravis on kerkinud mitmed olulised küsimused:

Kuidas ära tunda potentsiaalsed ravitavad haigustunnused, biomarkerid ja fenotüübid ning saavutada paremad tulemused raske astma ravis?

Milliste strateegiatega oleks võimalik saavutada olukord, kus me ei peaks kasutama raske astma ravis enam suukaudseid glükokortikosteroidide?

Raske astma on astma, mille korral

-eelnev GINA ravijuhise kohane astmeline maksimaalne ravi on osutunud ebapiisavaks haiguskontrolli saavutamisel, sest püsivad haigussümptomid, elukvaliteet on puudulik ning ägenemised on sagedased

-on välistatud puudulik haiguskontroll tingituna teistest teguritest nagu näiteks puudulik ravisoostumus, halb inhalatsioonitehnika, ebatäpne diagnoos või haiguskontrollita kaasuvad haigused - haiguse kontrolli eesmärgil on kasutuses inhaleeritav glükokortikosteroid (IKS) kuni maksimaalses liitsentseeritud annuses(tõenduse kvaliteedi tase A) koos teise ja või kolmanda „kontrolliva“ ravimiga-

esimeseks valikuks on pika toimeajaga beeta-2-agonist e LABA (tõenduse kvaliteedi tase A), järgnevalt antileukotrieen, LTRA (tõenduse kvaliteedi tase A), madalas annuses pikatoimeline teofülliin (tõenduse kvaliteedi tase B), sagedaste ägenemistega haiguskulu korral pika toimeajaga antikolinergiline ravim, LAMA (tõenduse kvaliteedi tase A) või makroliidantibiootikum (tõenduse kvaliteedi tase B), mis vastab GINA 4-5 astme ravisoovitusele.

-haiguse kontrolli eesmärgil on GINA 5 astmele vastava IKS-LABA kombinatsioonile lisaks kasutuses suukaudne glükokortikosteroid (ingl *oral glyocorticosteroid, OCS*) madalaimas võimalikus annuses (≤ 7.5 mg/ päevas prednisolooni ekvivalendis, tõenduse kvaliteedi tase D) (1-7,23)

Traditsioonilise teadmise kohaselt on astma spetsiifilise IgE vallandatud ja 2. tüüpi abistaja-T-lümfotsüütide (Th2) poolt vahendatud eosinofiilne hingamisteede põletikuline haigus, mille põhilisteks mediaatoriteks on IL-4, IL-5 ja IL13 tsütokiinid (24,25).

Ligi kaks aastakümne tagasi *Wenzel jt* näitasid, et tegelikult on olemas ka astma, mille korral eosinofiilset põletikku ei ole ning jaotasiid raske astma kahte erinevasse alatüüpi sõltuvalt sellest, kas hingamisteede eosinofiilia on olemas või mitte- Th2-High (eosinofiilne) ja Th2-low (mitte-eosinofiilne)(26).

Praeguseks on teada, et 2. tüüpi loomulikud lümfoidrakkudel (ILC2s) on samuti oluline roll 2.tüüpi immuunvastuses, kuna vastutavad samuti 2.tüüpi tsütokiinide eest. ILC2s hulk on suur hingamisteedes, kus nad toodavad ligi 10 x rohkem, kui Th2 rakud, IL-5 ja IL-13 tsütokiine vastusena epiteelirakkudest stressorite (infektsioon, põletik) tõttu vabanenud mediaatoritele (alarmiinid). Th2 rakud ja ILC2s on peamised 2.tüüpi immuunvastuse reguleerijad (teist tüüpi põletikuga astma e T2-astma) varase algusega allergilise astma, hilise algusega eosinofiilse astma ja aspiriini poolt ägestatud respiratoorse haiguse (AERD) korral (27-31).

T2-astma kanooniliseks markeriks on hingamisteede suurenenud eosinofiilide arv. Paraku on vaid vähestes laborites võimekus seda täpselt määrata. Sellest tulenevalt kasutatakse mitmeid teisi, hõlpsamini määratavaid-mõõdetavaid biomarkereid nagu perifeerse vere eosinofiilide arv, vere periostiini tase, FeNO ja allergeenspetsiifilise IgE tase.

Vaatamata sellele, et lihtsamad ja kättesaadavamad markerid on aktsepteeritud enamuse ravijuhiste poolt, tuleb arvestada siiski asjaoluga, et nende informatiivsus biomarkerina raske astma fenotüüpiseerimisel ja ravivastuse hindamisel on kohati piiratud potentsiaaliga (1-3, 10,22,23).

Perifeerse vere eosinofiilide absoluutarv, mis on väga jõuliselt adopteeritud praktikasse, ei identifitseeri üheselt kõige raskemaid Th2-high astmahaigeid ning eosinofiilide üldhulk ei pruugi kajastada vastust bioloogilisele ravile (22):

- ülekaalulistel astmahaigetel ei ole perifeerse vere eosinofiilia ja röga eosinofiilia vastavuses ning perifeerse vere eosinofiilide absoluutarv on sellel astmahaigete alagrupil nõrk 2.tüüpi põletiku indikaator.

- anti-IL-5 raviga saavutatud perifeersete eosinofiilide arvu langus ei tähista mitte alati kliinilist vastust või hingamisteede eosinofiilia taandumist, kuigi üldiselt võttes on kõrgema perifeerse vere eosinofiilide hulga korral oodata suuremat muutust ägenemiste vähenemises ja kopsufunktsiooni paranemises (22,32-34).

-FeNO > 50 ppb korral on eosinofiilne hingamisteede põletik tõenäolisem, samal ajal kui FeNO väärtusel < 25 ppb on eosinofiilne põletik vähetõenäoline.

- FeNO > 50 ppb (> 35 ppb lastel) markeerib reageerimist glükokortikosteroidile.

-koos perifeerse vere eosinofiiliaga on FeNO riskifaktoriks hingamisteede hüperreaktiivsusele ja kontrollimata astmale (22,35)

Raviteenuse taotluses esitatud haigete iseloomustus vastab kirjanduses välja toodule.

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

Dupilumabi tõenduspõhise kasutamine vanematel kui 12 aastastel 2. tüüpi põletikuga raske astma haigetel põhineb kolmel topeltblinditud randomiseeritud kliinilisel uuringul:

1. Wenzel S *et al.* Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta(2) agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial(36)

DRI12544, IIb faasi randomiseeritud topelttime paralleelrühmadega platseebokontrolliga annusevahemiku uuringus osalesid mõõduka kuni raske astmaga täiskasvanud patsiendid (N=776) 176 keskusest, kellel:

- viimase 12 kuu anamneesis oli vähemalt üks raske astma ägenemine hoolimata korrapärasest ravist inhaleeritavate glükokortikosteroididega keskmises kuni suures annuses ning pikatoimeliste β 2-agonistidega .

-patsientide kaasamisel ei olnud miinimumnõuet eosinofiilide sisaldusele veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele (nt. FeNO või IgE tase).

-eelnevalt määratletud alarühma analüüsi kaasati patsiente, kelle eosinofiilide sisaldus veres oli ≥ 150 rakku/ μ L ja ≥ 300 rakku/ μ L.

See uuring näitas, et dupilumabi lisamine astma säilitusraviskeemi keskmises või suures annuses IKS+ LABA kasutavatele mistahes perifeerse eosinofiilide arvuga astmapatsientidele, kelle astma eelpoolnimetatud raviga ei olnud kontrollitud, parandas dupilumab platseeboga võrreldes oluliselt astmahaigete kopsufunktsiooni (FEV1, forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorse mahu muutus lähteväärtusega võrreldes), vähendas ägenemiste arvu ja FeNO väärtust kõikides ravigruppides osalenutel sh ka madala eosinofiilide arvuga patsientidel (< 300 rakku/ μ L). Olgugi, et uuringu eesmärgiks ei olnud otseselt võrrelda erinevaid dupilumabi annustamiskeeme, oli ravivastused märgatavalt paremad neil, kes said ravimit (200 või 300 mg) kahe, mitte nelja nädala järel. Uuringu puuduseks oli arvestades haiguse raskust ja kontrolli puudulikkust, lühike uuringuaeg (14-21 päeva kestev skriiningperiood, 24 nädalat kestev raviperiood ja 16 nädalat kestev ravijärgne jälgimisperiood) ning väike patsientide arv erinevate ravimiannuste gruppides.

2. Busse WW, *et al.* Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double- Blind, PLacebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate.to Severe Asthma (37).

Castro M *et al.* Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled moderate-to –severe asthma (38).

Liberty Asthma QUEST, III faasi randomiseeritud topelttime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kinnitav uuring, milles osalesid kolmandat astma ravimit vajavad patsiendid (N=1902) vanuses vähemalt 12 aastat (s.h.107 noorukit):

-kelle astma kontroll oli puudulik vaatamata ravile inhaleeritava glükokortikosteroidiga keskmises kuni suures annuses koos ühe astmat kontrolliva ravimiga (LABA).

-patsientide kaasamisel ei olnud miinimumnõuet eosinofiilide sisaldusele veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele (nt. FeNO või IgE tase) tagamaks nii reaalsele oludele vastava situatsiooni (*real-wold approach*)

-eelnevalt määratletud alarühma analüüsi kaasati patsiente, kelle eosinofiilide sisaldus veres oli ≥ 150 rakku/ μ L ja ≥ 300 rakku/ μ L, FeNO ≥ 25 ppb ja ≥ 50 ppb

-patsiendid juhuslikustati saama ravi dupilumabiga annuses 200 mg (N=631) või 300 mg (N=633) igal 2 nädala järel (või vastavat platseebot kas 200 mg (N=317) või 300 mg (N=321) iga 2 nädala järel) pärast algannuseid 400 mg, 600 mg või vastavat platseebot.

QUEST uuring näitas dupilumabi tõhusust suures, mõõduka-raske kontrollimata astmaga riskipopulatsioonis (haiged, kellel on sagedased astma ägenemised ja või eluohtlikud astma ägenemised, langenud kopsufunktsioon ning alanenud elukvaliteet), kui 52-ravinädala vältel vähenes ravi saavatel haigetel ägenemiste aastamäär, paranes kopsufunktsioon ja elukvaliteet. Analüüs hõlmas üldpopulatsiooni ja eraldi alagruppe, mis põhinesid 2 tüüpi astma biomarkeritel (perifeerse vere eosinofiilide arv ja FeNO). Ägenemised vähenesid ja kopsufunktsioon paranes ning elukvaliteet tõusis enam, uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide sisaldus veres või FeNO lähteväärtus oli kõrgem

3. Rabe KF, *et al.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma (39)

VENTURE, III faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga 24-nädalane suukaudse glükokortikosteroidi vähendamise uuring 210 astmapatsiendil:

- 2. tüüpi põletiku biomarkerite lähteväärtust ei piiritletud

-vajasid iga päev suukaudset glükokortikosteroidi lisaks inhaleeritava glükokortikosteroidi regulaarsele manustamisele suures annuses koos täiendava ravimiga (LABA ja või LTRA).

-kõik patsiendid kasutasid suukaudseid glükokortikosteroide vähemalt 6 kuud enne uuringu algust, skriiningperioodis kohandati suukaudse glükokortikosteroidi annus minimaalse efektiivse annuseni, ilma et astma kontrolli alt väljunuks

See uuring näitas, et dupilumabi lisamine suukaudsest glükokortikosteroidist sõltuvate astmahaigete, kes eelnevalt tarvitasid suures annuses IKS+LABA± LTRA+ suukaudset glükokortikosteroidi säilitusraviskeemi, võimaldas oluliselt vähendada suukaudse glükokortikosteroidi annust mistahes perifeerse eosinofiilide arvuga astmapatsientidel. Lisaks vähendas dupilumab platseeboga võrreldes raskete ägenemiste arvu ning parandas kopsufunktsiooni mistahes perifeerse eosinofiilide arvuga astmapatsientidel. Tulemusnäitajad olid paremad neil, kellel eosinofiilide lähtearv ja FeNO baasväärtus olid kõrgemad. Kopsufunktsiooni(FEV1) paranemine ilmnis dupilumabi grupis juba teisel ravinädalal ning paranes veelgi järgneval 24-nädalasel raviperioodil.ACQ-5 skoor astmakontrolli indikaatorina paranes samuti vaid dupilumab saanud uuritavatel.

Uuringuprotokolli põhiselt raporteeriti kõik dupilumabiga raviperioodil suurenenud perifeerse vere eosinofiilide arvude juhud, enam kui 3000 rakku/μL, kõrvalnähtuna. Neid, vaid laboratoorselt avaldunud kõrvalnähte esines 13% haigetest

Uuringute DRI12544 (36) ja QUEST (37) koondanalüüsis vähenes hospitaliseerimiste ja/või erakorralise meditsiini osakonna visiitide arv astma ägenemise tõttu dupilumabi manustamisel.

Taotluses esitatud kliiniliste uuringute andmed on asjakohaselt ning tulemuste andmed on esitatatud korrektselt. Uuringute tulemusnäitajad on korrektsed, statistiliselt ja kliiniliselt olulised:

4. **Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Dupilumabi opn kasutatud enam kui 3000-l astma, atoopilise dermatiidi, ninapolüpoosi ja eosinofiilse ösofagiidi haigel. Peamise, annusest sõltuva kõrvaltoimena on dokumenteeritud süstekoha reaktsiooni. Lisaks on veel mainitud transitoorset (ravi lõppemisel taanduvat) kliinilise avalduseta perifeerset eosinofiiliat, VENTURE uuringuprotokolli kohaselt registreeritud kui eosinofiilide arv enam kui 3000 rakku/μL, Tekkiv eosinofiilia on tingitud asjaolust, et dupilumab blokeerib eosinofiilide migratsiooni kudesse (IL-4 ja IL-13 vahendatud) ja ka vaskulaarseid adhesioonimolekule, kuid ei mõjuta eosinofiilide tootmist ega väljaliikumist luuüdist, mis resulteerub omakorda transitoorses tsirkuleerivate eosinofiilide arvu tõusus (36,39).

Dupilumabi ja tsütokroom P450 substraatide kliiniliselt oluline koostoime puudub (17).

Ülejäänud taotluses esitatud andmed on piisavad ja ei vaja täiendamist

5. **Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

5 erinevat kliinist randomiseeritud uuringut kajastavad dupilumabi tõhusust mõõduka-raske astma ravis: DRI12544 (36) ja QUEST (37, VENTURE (39) , lisaks veel üks varasem (2013a) Wenzel jt poolt publitseeritud 104 haigega randomiseeritud platseebokontrollitud paralleelgruppidega uuring, mis kinnitas sarnaselt kolme mainitud uuringuga kliiniliselt olulist kopsufunktsiooni ja astmakontrolli paranemist ning 2 tüüpi astma biomarkerite langust(40) ja üks 42 haigega läbiviidud randomiseeritud platseebokontrollitud topeltpime uuring (NCT02573233), mida ei ole aga ametlikult avaldatud.

Dupilumab on aktsepteeritud Ameerika Ühendriikide toidu-ja ravimiameti poolt ≥ 12 aastaste mõõduka-raske eosinofiilse või mistahes fenotüübilise, kuid suukaudse glükokortikosteroidiga kontrollitava astma raviks alates 2018a (15) ning Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud näidustuse

kohaselt on dupilumabi võimalik kasutada alates 2019a ≥ 12 aastastel 2. tüüpi põletikuga raske astma haigetel säilitusravis (16,19).

Tervishoiuteenus konkreetsetel näidustustel on saanud väljaspool ravimiuringuid osutada üsna lühikest aega ja ilmselt mitte väga suures hulgas patsientidel.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Tervishoiuteenus 242R bioloogiline ravi anti-IL-5ga astma korral, 4-nädalane ravikuur (mepolizumab, benralizumab või reslizumab): anti-IL-5 ravi vähendab raske eosinofiilse astma haigetel ägenemiste hulka. Mepolizumab ja benralizumab vähendavad efektiivselt suukaudse glükokortikosteroidi annust glükokortikosterooidist sõltuvatel astmahaigetel. Toime astma sümptomitele (astma kontroll), elukvaliteedile ja FEV1le on mõõdukas ja ei ületa MCID (*minimal clinically important difference*) lävendit (18,23, 41).

The 2019 Global Initiative for Asthma (GINA) guideline and the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) technology appraisal guidance include mepolizumab, reslizumab and benralizumab as add-on therapeutic options for severe eosinophilic asthma (at GINA step 5) (1, 42-44).

ERS/ATS recommendation We suggest an anti-IL-5 strategy as add-on therapy for adult patients with severe uncontrolled asthma with an eosinophilic phenotype and for those with severe corticosteroid-dependent asthma (the Task Force gave this a conditional recommendation because inclusion criteria across studies did not consistently align with the ERS/ATS severe asthma definition) (23).

Raviteenus 345R: Bioloogiline ravi anti-IgEga, omalizumabiga on näidustatud astma ägenemiste kontrolli tõhustamiseks kasutamisel täiendava ravina raske püsiva allergilise astmaga patsientidel, kellel on positiivne nahatest või in vitro reaktiivsus aastaringsele aeroallergeenile ning kellel on vähenenud kopsufunktsioon (FEV1)

The 2019 GINA guideline state that blood eosinophil level $\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$ and FENO ≥ 20 ppb are factors that may predict a good response to treatment (1).

Neither the 2019 British Thoracic Society/Scottish Intercollegiate Guidelines Network (BTS/SIGN) (4) nor the NICE asthma guidelines (45) make comment about predictor biomarkers for anti-IgE treatment response

ERS/ATS recommendations In adult and adolescent patients with severe asthma being considered for omalizumab we suggest:

- *Using a blood eosinophil cut-off $\geq 260 \mu\text{L}^{-1}$ to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment (conditional recommendation, low quality of evidence).*
- *Using a FENO cut-off ≥ 19.5 ppb to identify adolescents (>12 years) and adults with severe allergic asthma more likely to benefit from anti-IgE treatment (conditional recommendation, low quality of evidence)(23).*

Võrdlevaid uuringuid dupilumabi ja teiste monoklonaalsete antikehade vahel astma ravis veel publitseeritud ei ole. Vastavalt taotluses esitatud andmetele, hinnatakse Ühendkuningriikides (*The National Institute of Clinical excellence, NICE*) taotlusalust ravimit (GID-TA10276).- dupilumabi kulutõhusus optimeeritud standardravil olevatel (koos või ilma suukaudse glükokortikosteroidravita) raske astmaga patsientidel, kellele bioloogilised ravimid on näidustatud, Dupilumabi võrreldakse benralizumabi-, mepolizumabi-, reslizumabi- ja omalizumabiga Publikatsiooni oli oodata 06.05.2020, kuid ei ole avaldatud COVID-19 pandeemaist ringituna.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10276>

Status	Schedule affected by COVID-19
Process	STA 2018
ID number	1213

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

Käesolevas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid; mis toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel:

GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019 (1)

The Global Initiative for Asthma in Adolescent and Adult Patients. „Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients“ Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide For Health Professionals(3)

Holguin F, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline (23)

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tervishoiuteenuse taotluses esitatud andmed ja tegevused on kohased ja teostatavad. Osad atoopilise dermatiidi patsiendid süstivad pärast väljaõpet ravimit kodus. Analoogne praktika astma ravis on aktsepteeritav ja rakendatav.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on piisavad.

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: Ravi alustamise otsustab ja ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev regionaal- või piirkondlik haigla, kuid ravi jätkamine peaks vajadusel olema tagatud elukohajärgse kopsuarsti juures
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: ambulatoorne
- 9.3. Raviarve eriala: kopsuarst, allergoloog-immunoloog
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: NA
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: regionaal-ja piirkondlikes haiglates on bioloogilise ravi kogemus olemas. Patsiendi elukohajärgse kopsuarsti ja meditsiiniõe väljaõppe on vajalik.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek: regionaal-ja piirkondlikes haiglates on valmisolek olemas

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Bioloogilise ravi kogemus on olemas regionaal-ja piirkondlikes haiglates. Dermatoloogidel on kogemus atoopilise dermatiidi patsiendiga SOLO1 ja SOLO2 uuringutest, kuid astmahaigete ravikogemust dupilumabiga Eestis ei ole.

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 töövõimetusle

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 dupilumabiga tohib alustada ja läbi viia üksnes kopsuarst või kliiniline immunoloog-allergoloog ekspertkomisjoni positiivse otsuse alusel. Ka ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemiste sageduse, süsteemse glükokortikosteoridi (suukaudne) vajaduse põhjal.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravim dupilumab on näidustatud enam kui 12-aasta vanustele haigetele täiendavaks säilitusraviks nende raske allergilise või eosinofiilse astma ravis.

Dupilumabi (taotletav ravim) tõhusus, riskid ja ravipiirangud on üsna sarnased Eestis ühtse teenuskoodiga 242R kasutatavate anti-interleukiin-5 ravimitega, mis on näidustatud eosinofiilse astma raviks, kuid dupilumab on näidanud erinevalt anti-IL5/5R ravimitega, efektiivust ka patsientidel, kelle vere eosinofiilide hulk on ≥ 150 rakku/ μ l ning FeNO tasemel ≥ 25 ppb. Raviteenuse taotluses on korrektselt mainitud, et nimetatud biomarkerid on dupilumabiga ravi alustamise kriteeriumiteks kõikides ravijuhistes (1-3, 23)

17. Kokkuvõte

Toetudes olemasolevatele kliinilistele ravimuringutele, on dupilumabi näol tegemist tõhusa astma ägenemisi vähendava, elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni parandava, ravimikoormust vähendava (suukaudse glükokortikosteroidi annuse vähenemine) vähete kõrvaltoimetega ravimiga 2.tüüpi põletikuga astmaga haigetele, kelle perifeerse vere eosinofiilide hulk on ≥ 150 rakku/ μ l ning FeNO tasemel ≥ 25 ppb .

Astma bioloogiliste ravimitena on senini Eestis kasutuses olnud raviteenuse koodiga 345R omalizumab allergilise astma ning raviteenuse koodiga 242R mepolizumab, reslizumab, benralizumab eosinofiilse astma säilitusravis .

Esitatud taotluse rahuldamine võimaldab siiski mitte konkureerivat, vaid uut, palju laiema toimemehhanismiga ravivõimalust raske teist tüüpi põletikuga eosinofiilse või allergilise astma ravis.

Ravitavatele tunnustele (molekulaarsed rajad, põletikulised endotüübid, õhuteede läbitavushäire jne) toetuv astma ravi on järjest kasvava tähtsusega. Personaliseeritum lähenemine haiguse ravis on saanud eesmärgiks ning jääb relevantseks ka tulevikus.

Toetan dupilumabi lisamist Eesti HK poolt tasustavate raviteenuste hulka teenuse taotluses esitatud tingimustel.

Ravi dupilumabiga saab alustada vähemalt kolmest kopsuarstist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel

1) patsiendil on kliinilistel andmetel 2. tüüpi põletikust juhitud astma;

2) lämmastikmonoksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus on olnud vähemalt 25 ppb eelneva 12 kuu jooksul või eosinofiilide arv perifeerses veres on olnud vähemalt 150 rakku/ μ L eelneva 12 kuu jooksul;

- 3) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses (väljendatud budesoniidiekvivalendina vastavalt the Global Initiative for Asthma kehtivale definitsioonile) inhaleeritava glükokortikosteroidi ja pikatoimelise β 2-agonisti kooskasutamisele;
- 4) astma kontroll on jäänud puudulikuks vaatamata sellele, et eelmises punktis nimetatud ravile on lisatud kolmas astmat kontrolliv ravim, milleks võib olla antileukotrieen ning teatavatel juhtudel pikatoimeline antikolinergiline aine (tiotropiumbromiid) või madalas annuses pikatoimeline teofülliin või makroliidantibiootikum. Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
- 5) patsient, kes vajab regulaarset ravi süsteemse glükokortikosteroidiga või korduvaid pikaajalisi glükokortikosteroidiga ravikuure, samuti patsient, kellele süsteemne glükokortikosteroidiga ravi on kaasuvate haiguste (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid) või kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud või kellel on sõltuvus süsteemisest glükokortikosteroidist, või patsient, kellel on olnud vähemalt kolm raskekujulist astma ägenemist, millest vähemalt ühe puhul haige pöördus tervishoiuteenuse osutaja poole ja ülejäänute puhul oli vajalik ravi muutmine;
- 6) patsient on haigust vallandavat tegurit (nt allergeen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud;
- 7) patsient ei suitseta;
- 8) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud ning ravisoostumus on hinnatud piisavaks.

Kui 12 nädala möödumisel ravi alustamisest dupilumabiga ei ole vähemalt kolmest kopsuarstist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni 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 ravieelse perioodiga, lõpetatakse ravi selle preparaadiga.

18. Kasutatud kirjandus

1. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>

2. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020

https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf

3. The Global Initiative for Asthma in Adolescent and Adult Patients. „Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients“ Diagnosis and Management. A GINA Pocket Guide For Health Professionals. V2.0. April 2019.

<https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>

4. SIGN158 British guideline on the management of asthma 2019

file:///C:/Users/margetsa/Downloads/BTS_SIGN%20Guideline%20for%20the%20management%20of%20asthma%202019.pdf

5. 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>

6. Humbert M, *et al.* Controversies and opportunities in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24 (1): 83–93

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29059087>

7. 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>
8. Hekking PW *et al.* The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(4):896–902
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0091674914012706?token=450CD56B49F54193CDC5DE12E7B674CE70F85BEB12E05ED39144A8EFFE805756A1E93B15099EBBBE80C35A1102114314>
9. Lai CK *et al.* Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476–83
<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/64/6/476.full.pdf>
10. Pavord I *et al.* Severe T2-high asthma in the biologics era: European expert`s opinion. *Eur Respir Rev* 2019 Jul; 28 (152):190054
11. European Medicines Agency. XOLAIR® (omalizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>
12. European Medicines Agency. NUCALA® (mepolizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
13. European Medicines Agency. CINQAERO® (reslizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinqaero>
14. European Medicines Agency. FASENRA® (benralizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
15. US Food and Drug Administration. DUPIXENT® (dupilumab): Highlights of prescribing information https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761055s0071bl.pdf
16. European Medicines Agency. DUPIXENT® (dupilumab).
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/press-release-new-add-treatment-patients-severe-asthma_en.pdf
17. Li Z *et al.* Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of Dupilumab in Healthy Adult Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development* 2020 Apr; 00(0): 1-14
<https://err.ersjournals.com/content/errev/28/152/190054.full.pdf>
18. Rathinam KK *et al.* Dupilumab in the treatment of Moderate to Severe Asthma: An Evidence-Based Review. *Current Therapeutic Research* 2019 Oct; 91:45-51
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6911908/pdf/main.pdf>
19. Dupixent. Ravimiomaduste kokkuvõte
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190801145601/anx_145601_et.pdf
20. Vos T, *et al.* Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the global burden of disease study. 2010. *Lancet.* 2012;380:2163–2169

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350784/>

21. Leynaert , *et al.* Gender differences in prevalence, diagnosis and incidence of allergic and non-allergic asthma: a population-based cohort. *Thorax*. 2012;67:625–631

<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/67/7/625.full.pdf>

22. Kuruvilla ME *et al.* Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy* 2019 Apr; 56(2): 219-233

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6411459/pdf/nihms-1001453.pdf>

23. Holguin F, *et al.* Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2020 Jan 2;55(1):1900588

<https://erj.ersjournals.com/content/erj/55/1/1900588.full.pdf>

24. Chen R, *et al.* Allergen-induced increases in sputum levels of group 2 innate lymphoid cells in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(6):700–712

<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201612-2427OC>

25. Hirose K, *et al.* Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev* 2017; 278(1):145–161

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/imr.12540>

26. Wenzel SE, *et al.* Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999 Sep;160(3):1001-1008

<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.160.3.9812110>

27. Guo L, *et al.* Innate immunological function of TH2 cells in vivo. *Nat Immunol* 2015; 16(10):1051–1059

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4575627/pdf/nihms704632.pdf>

28. Miranda C, *et al.* Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(1):101–108

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0091674903024837?token=378CB558FA9798D07D6C4FFC4877B4A5284DFF6D089EFA3CCBC19ABF76159816A4D1C4D5FE8002860C98117F1043B6DB>

29. Peters MC, *et al.* Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*, 2019;143(1):104-113

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6128784/pdf/nihms975421.pdf>

30. Liu T, *et al.* Aspirin-exacerbated respiratory disease involves a cysteinyl leukotriene-driven IL-33-mediated mast cell activation pathway. *J Immunol* 2015;195(8):3537–3545

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592820/pdf/nihms714579.pdf>

31. Buchheit KM, *et al.* Thymic stromal lymphopoietin controls prostaglandin D2 generation in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1566–76

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4860132/pdf/nihms-745189.pdf>

32. Hastie AT, *et al.* Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(1):72–80

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3704048/pdf/nihms-483672.pdf>

33. Nair P, *et al.* Measuring eosinophils to make treatment decisions in asthma. *Chest* 2016;150(3):485–487

[https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(16\)52672-5/pdf](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(16)52672-5/pdf)

34. Nair P, *et al.* Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009; 360(10):985–993]

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0805435?articleTools=true>

35. Fowler SJ, *et al.* 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>

36. Wenzel S *et al.* Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta(2) agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016 Jul;388:31-44.

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673616303075?token=67B5B10FE64A473CCEF9DD75B4AA6DB2077BC678AB88B8409567138E305A0EC922B4037F8C2EA6BB7F5BC33A77DBCDC5>

37. Busse WW, *et al.* Liberty Asthma QUEST: Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate Dupilumab Efficacy/Safety in Patients with Uncontrolled, Moderate-to Severe Asthma. *Adv Ther* 2018 May; 35(5):737-748

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5960488/>

38. Castro M *et al.* Dupilumab improves lung function in patients with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *ERJ Open Res* 2020 Jan;6(1): 00204-2019

<https://openres.ersjournals.com/content/erjor/6/1/00204-2019.full.pdf>

39. Rabe KF, *et al.* Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *New England Journal of Medicine* 2018;378:2475-85.

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1804093?articleTools=true>

40. Wenzel S, *et al.* Dupilumab in Persistent Asthma with Elevated Eosinophil Levels. *New England Journal of Medicine*. June 2013;368(26):2455–2466

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1304048?articleTools=true>

41. Agache I *et al.* Efficacy and safety of treatment with biologicals (benralizumab, dupilumab, mepolizumab, omalizumab and reslizumab) for severe eosinophilic asthma: A systematic review for the EAACI Guidelines- recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy* 2020 May; 75(5):1023-1042

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/all.14221>

42.National Institute for Health and Care Excellence. Mepolizumab for Treating Severe Refractory Eosinophilic Asthma. TA431. 2017.

www.nice.org.uk/guidance/ta431.

43.National Institute for Health and Care Excellence. Reslizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma. TA479. 2017.

www.nice.org.uk/guidance/ta479

44.National Institute for Health and Care Excellence. Benralizumab for Treating Severe Eosinophilic Asthma. TA565. 2019.

www.nice.org.uk/guidance/ta565

45. National Institute for Health and Care Excellence. Asthma: Diagnosis, Monitoring and Chronic Asthma Management. 2017.

www.nice.org.uk/guidance/ng80