

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlus: RESLIZUMAB

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Kopsuarstide Selts</i>
Postiaadress	<i>Riia 167, Tartu 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 731 8990, faks: 731 8936</i>
E-posti aadress	<i>eks@eks.org.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Prof. Alan Altraja Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse esimees Tel: ████████, e-mail: alan.altraja@ut.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi reslizumab'iga (Cinqaero) raske püsiva eosinofiilse astmaga (RHK 10 kood J45) täiskasvanud patsientidele</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Uus kood (**R)</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<p><i>Koodiga **R tähistatud raviteenust „Bioloogiline ravi reslizumab'iga (Cinqaero) raske püsiva eosinofiilse astmaga (RHK 10 kood J45) täiskasvanud patsientidele“ alustatakse kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsusel järgmiste tingimuste koosesinemise korral:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1) täiskasvanud patsiendil on eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel ≥ 400 rakku/μl või on esinenud ≥ 450 rakku/μl eelneva 12 kuu jooksul ning lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;</i> <i>2) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses (väljendatud budesoniidiekvivalendina vastavalt the Global Initiative for Asthma (GINA) kehtivale definitsioonile*) (1) inhaleeritava glükokortikosteroidiga (GKS) kombinatsioonis kahe muu astmat kontrolliva ravimiga, milleks on pikatoimeline β_2-agonist, pikatoimeline antikolinergiline aine (tiotroopiumbromiid „soft mist“ inhalaatoris), antileukotrieen või pikatoimeline teofülliinipreparaat**. Kirjeldatud raviga saavutatud raviefekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;</i> <i>3) patsient, kes vajab regulaarset ravi süsteemse glükokortikosteroidiga (OKS) või korduvaid pikaajalisi OKS-ravi kuure või kui süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste tõttu absoluutselt vastunäidustatud (nt. raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid) või kellel on sõltuvus süsteemisest GKS-st või patsient, kellel on olnud kolm või enam raskekujulist astma ägenemist, millest vähemalt ühe puhul haige pöördus tervishoiuteenuse osutaja poole ja ülejäänud kahe puhul oli vajalik ravi muutmine;</i> <i>4) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud, ravimite tarvitamise tehnika on kontrollitud ja astmakontrolli halvendavad välistegurid on elimineeritud või on nende toime minimeeritud;</i>

	<p><i>Kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest reslizumab'iga ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist 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, ravi selle preparaadiga lõpetatakse.</i></p> <p><i>*Vastavalt GINA 2016 soovitudele on kõrge IKS päevaannus (pulberinhalaator) budesoniidiekvivalendi järgi täiskasvanutel >800 µg (1). Praktikas on suureks päevaannuseks 1600 µg budesoniidi või ekvivalenti (2).</i></p> <p><i>**Lisatava muu astmat kontrolliva ravimi esmavalikuks on pikatoimeline β₂-agonist, järgneb pikatoimeline antikolinergiline aine (tiotropiumbromiid „soft mist“ inhalaatoris); antileukotrieenid ja pikatoimelised teofülliinipreparaadid on raske astma korral piiratud efektiga (1). Pikatoimelistel teofülliinipreparaatidel on lisaks väga kitsas terapeutiline vahemik ning kõrge kõrvaltoimete risk (1).</i></p>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<p><input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu¹</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine²</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine³</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine⁴</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust⁵</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine⁶</p> <p><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)</p> <p><i>Ettepaneku eesmärk on ravimi reslizumab lisamine Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelusse.</i></p>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<p><input type="checkbox"/> Üldarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid</p> <p><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid</p> <p><input type="checkbox"/> Operatsioonid</p> <p><input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid</p> <p><input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega</p> <p><input type="checkbox"/> Hambaravi</p> <p><input type="checkbox"/> Kompleksteenused</p> <p><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)</p>

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

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

Kliiniliste uuringute alusel on ravi tõhusaim järgmise karakteristikuga patsientidel:

- 1) Raske eosinofiilse astmaga patsiendid, kes kuuluvad GINA 4. ja 5. astmesse (1)
- 2) Ravi alguses on vere eosinofiilide sisaldus ≥ 400 rakku/ μ l

Reslizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha (IgG₄, κ) inimese interleukiin-5 (IL-5) vastu (3-5). Reslizumab seondub spetsiifiliselt IL-5-ga ja mõjutab IL-5 seondumist selle retseptoriga rakkude pinnal. IL-5 on peamine tsütokiin, mis vastutab inimese eosinofiilide diferentseerumise, küpsemise, värbamise ja aktiveerimise eest. Reslizumab seondub pikomolaarse afiinsusega inimese IL-5-ga, blokeerides selle bioloogilise funktsiooni, mille tagajärjel väheneb eosinofiilide elulemus ja aktiivsus. Lõpptulemuseks on eelnimetatud olulise patogeneetilise raja blokeerimine raske eosinofiilse astmaga patsientidel.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Reslizumab'i efektiivsust eosinofiilse astma korral (vere eosinofiilide sisaldus ≥ 400 rakku/ μ l) hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga uuringus kestusega 16-52 nädalat (3, 4). Uuringud hõlmasid kokku 1268 patsienti, kellel oli mõõdukas kuni raske astma, mis ei allunud piisavalt inhaleeritavate glükokortikosteroidide (vähemalt 440 μ g flutikasoonpropionaati ööpäevas või sellega võrdväärset ravimit) keskmisele kuni suurele annusele koos muude astmat kontrollivate ravimitega või ilma nendeta; eelnev stabiilne allergeenspetsiifiline immuunravi oli lubatud.

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1-2	Castro M, Zangrilli J et al. (4);	Kaks III-faasi kliinilist uuringut (käesolevas taotluses hiljem viidatud kui I ja II uuring)	953 patsienti, kes vastasid järgnevatel kaasamistingimustele: anamneesis viimase kaheteistkümne kuu jooksul vähemalt üks astma ägenemine, mis nõudis süsteemse toimega glükokortikosteroidi kasutamist. Lubatud oli säilitusravi suukaudsete glükokortikosteroididega (prednisooni ekvivalenti kuni 10 mg ööpäevas). Uuritavate keskmine vanus 46,7-47,0 aastat ning neist 37,4% olid mehed.	13 annust platseebot või 3 mg/kg reslizumab'i manustatuna intravenoosselt iga 4 nädala järel.	Ägenemiste sagedus igal individuaalsel patsiendil raviperioodi vältel. Mõlemas uuringus määratleti astma ägenemisena astma süvenemist, mis vajab järgnevalt nimetatud meditsiinilist sekkumist: 1) süsteemse toimega glükokortikosteroidide kasutamine või suukaudse glükokortikosteroidravi suurenenud	Muutused järgnevates: FEV ₁ , elukvaliteet, SABA kasutamine, vere eosinofiilide arv, aeg järgmise esmase ägenemiseni. Ravimi ohutust hinnati patsientidel, kes olid saanud ühe või enam annuse ravimit.	Platseebo	52 nädalat

					<p>kasutamine 3 päeva või kauem ja/või 2) astmaga seotud erakorraline ravi, sh vähemalt üks järgnevast: era- korraline visiit tervishoiu-töötaja juurde nebulisaatorra vi saamiseks või muu era- korralise ravi saamine astma- sümptomite süvenemise vältimiseks, erakorralise meditsiini osa- konna külastus astmaga seotud ravi saamiseks või astmaga seotud hospi- taliseerimine.</p>			
3	Bjermer L, Lemiére C et al. (3)	III faasi uuring (käes- olevas taot- luses hiljem viida- tud kui III uuring)	315 patsienti, kaasamis- tingimused: puudulikult kontrollitud astma (ACQ-7 $\leq 1,5$), obstruktsiooni taaspöörduvus, eelnev ravi vähemalt keskmise annusega IKS'iga ja vere eosinofiilide arv üle 400 raku/ μ l vähemalt ühel korral skriinimis- perioodi jooksul. Säilitusravi suukaudsete glükokortiko- steroididega ei olnud lubatud. Uuritavate keskmine vanus 43-44,5 aastat, neist 42% olid mehed.	Patsiendid said kas neli annust platseebot või resli- zumab'i annuses 0,3 mg/kg või 3 mg/kg manusta- tuna üks kord iga 4 nädala järel intra- venoosselt.	FEV ₁ -väärtuse muutus 16. nädalal võrreldes ravi algusega.	Muutused järgnevates: FVC, FEF, SABA kasutamine, elukvaliteet (vastavalt AKT- dele), vere eosinofiilide arv.	Plat- seebo	16 nädalat

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Tegemist on uue ravimiga.

Ühendkuningriigi NICE-juhis hindab hetkel ravimit ning nende soovitus on oodata aprillis 2017.

GINA juhtnõuvides on ravimit puudutatud ravimirühmana „anti-IL-5“ (GINA, 2016).

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Tegemist on uue ravimiga, mis registreeriti Euroopas augustis 2016. Eestis ravimit veel kasutatud ei ole.

Euroopas on ravim rahastatud avaliku sektori poolt järgmistes riikides: Holland, Taani

Ravim on saadaval ja kasutamiseks järgmistes riikides: Holland, Taani, Austria, Soome, Rootsi, Ühendkuningriik.

3.5. meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,;

Eestis on registreeritud ravim mepolizumab, mis on näidustatud raske refraktaarse eosinofiilse astma raviks ning Eesti Kopsuarstide Selts on sisse andnud taotluse selle lisamiseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu uue teenusena võimalikuks rakendamiseks alates 1. jaanuarist 2017.

Nii ravim mepolizumab kui reslizumab on uued bioloogilised raske eosinofiilse astma ravimid ning nende kasutamise võrdlus käesoleval hetkel seega puudub.

Hetkel kasutatakse Eestis n.ö. standardravi, inhaleeritavate GKS-ide suuri annuseid, millel esineb kõrvaltoimeid ning sageli ka süsteemseid GKS-e. Ravi süsteemsete GKS-idega tuleb pidada väga halvaks ravistandardiks eriti oluliste kõrvaltoimete tõttu ning pigem tuleb ravistandardiks pidada süsteemsete GKS-ide ärajätmist (1, 6).

Hetkel kättesaadavate ravimitega ei saavutata vajalikku astmakontrolli raske eosinofiilse astma puhul.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Tegemist on uue raviteenusega. Käesolevaga taodeldakse raske eosinofiilse astma bioloogilise ravi reslizumab'iga kui raviteenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Erialad: pulmonoloogid, kliinilised immunoloogid-allergoloogid, seda eriarstide konsiiliumi otsuse alusel.

Teenuse tüübid: ambulatoorne, statsionaarne, päevastatsionaarne.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1. teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Astma ägenemised:

Kõik patsiendigrupid: vastavalt I ja II uuringu integreeritud tulemustele (4) vähenesid 3 mg/kg annuse saanud GINA 4. ja 5. astme alarühma patsientidel astma ägenemised oluliselt võrreldes platseeboga, täpsemalt 56% (ravimit manustati intravenoosselt iga 4 nädala järel 52 nädala jooksul). Üldiselt vähenesid astma ägenemised 54% (Tabel 1).

Tabel 1. Astma ägenemiste sagedus 52-nädalase raviperioodi vältel – I ja II uuring², koondandmed kõigis patsiendirühmades (I ja II uuring) (4) ja alarühmas GINA 4 ja 5.

	Ravirühmad (n)	Astma ägenemise määr ^a	Vähendamise %
Andmed uuringute kaupa			
I uuring (4)	Reslizumab 3 mg/kg (n = 245)	0,90	50% (p < 0,0001)
	Platseebo (n = 244)	1,80	
II uuring (4)	Reslizumab 3 mg/kg (n = 232)	0,86	59% (p < 0,0001)
	Platseebo (n = 232)	2,12	
I ja II uuringu koondandmed (4)			
Kõik patsiendirühmad	Reslizumab 3 mg/kg (n = 477)	0,84	54% (p < 0,0001)
	Platseebo (n = 476)	1,81	
Alarühm GINA 4 ja 5 (4)	Reslizumab 3 mg/kg (n = 383)	0,85	56% (p < 0,0001)
	95% CI ^b	(0,64; 1,12)	
	Platseebo (n = 380)	1,95	
	95% CI ^b	(1,50; 2,53)	

^a Määr on kohandatud, võttes arvesse stratifitseerimistegureid (suukaudsete glükokortikosteroidide kasutamine enne ravi alustamist ja geograafiline piirkond).

^b CI = usaldusvahemik

• Patsiendigrupp, kus vajati astma ägenemise kontrollimiseks ravikuure suukaudse glükokortikosteroidiga: I ja II uuringus vähenesid astma ägenemised reslizumab'i kasutamisel vastavalt 56% ($p < 0,0001$) ja 60% ($p < 0,0001$) võrra (4).

Toime vere eosinofiilidele

I ja II kliinilises uuringus reslizumab'i 3 mg/kg annusega täheldati vere eosinofiilide sisalduse vähenemist pärast esimest annust ja see püsis 52 ravinädala jooksul ilma tahhüfülaksia nähtudeta (4). Koondandmete järgi olid keskmised eosinofiilide sisaldused platseebo ja reslizumab-ravi rühmades ravi alguses 655 rakku/ μ l ($n = 476$) ja 654 rakku/ μ l ($n = 477$) ning 52. nädalal 514 rakku/ μ l ($n = 405$) ja 61 rakku/ μ l ($n = 407$). Eosinofiilide sisaldus hakkas liikuma ravi eel esinenud näitajate suunas nendel reslizumab'i saanud patsientidel, kes osalesid 90-päevase järelkontrolli hindamisel (394 rakku/ μ l, $n = 36$). Vere eosinofiilide sisalduse vähenemine oli seotud reslizumab'i kontsentratsiooniga.

FEV₁

III uuringus (3) suurenesid reslizumab'i 3 mg/kg annuse saanud patsientidel FEV₁ väärtused võrreldes ravi

eelsete väärtustega oluliselt rohkem võrreldes platseeboga - erinevus oli statistiliselt oluline: $\Delta = 160$ ml, $p = 0,0018$. FEV₁ väärtuste paranemist täheldati antud uuringus 4 nädalat pärast reslizumab'i esimest annust. I ja II uuringus jälgiti FEV₁ muutust teisese tulemusnäitajana (4), ka nende uuringute põhjal oli FEV₁ väärtuste paranemine täheldatav juba 4 nädalat pärast reslizumab'i esimest annust, võrreldes platseeboga, ning püsis kuni 52. nädalani (Tabel 2).

Tabel 2. Reslizumab'iga (3 mg/kg) ravitute FEV₁ erinevus platseeborühma omast (teisene efektiivsusmuutuja I ja II uuringus) (4): keskmised muutused võrreldes ravieelsete näitajatega: koondandmed kõigis patsiendirühmades ja alarühmas GINA 4 ja 5.

Efektiivsusmuutuja ^a	Kõik ravirühmad		Alarühm GINA 4 ja 5	
	16 nädala vältel	52 nädala vältel	16 nädala vältel	52 nädala vältel
FEV ₁ (ml)				
Keskmine erinevus (95% CI ^b) (p-väärtus)	117 (73; 160) (p < 0,0001)	110 (66; 154) (p < 0,0001)	143 (94; 192) p = NR	129 (80; 179) p = NR

^a Väärtused näitavad platseebo ja reslizumab'i 3 mg/kg efektide erinevust; hindamise aluseks on võetud kohandatud keskmised väärtused iga ravirühma kohta määratud ajaperioodi jooksul.

Astmakontroll, elukvaliteet

Üks kord iga 4 nädala järel manustatava reslizumab'i 3 mg/kg toime I ja II uuringus teistele tulemusnäitajatele, sh astma elukvaliteedi küsimustik (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ), astmakontrolli küsimustik (Asthma Control Questionnaire, ACQ) ja astmasümptomite väärtusindeks (Asthma Symptom Utility Index, ASUI), toetab veelgi reslizumab'i 3 mg/kg annuse efektiivsust võrreldes platseeboga (4). Paranemise märke täheldati juba 4. nädalal pärast reslizumab'i esimest annust (AQLQ 16. nädalal) ja need püsisid kuni 52. nädalani (Tabel 3).

Tabel 3. Reslizumab'iga (3 mg/kg) ravitute astmakontrolli taseme erinevus platseeborühma omast (teisene efektiivsusmuutuja I ja II uuringus²): keskmised muutused võrreldes ravieelsete näitajatega: koondandmed kõigis patsiendirühmades (I ja II uuring) (4) ja alarühmas GINA 4 ja 5.

Efektiivsusmuutuja ^a	Kõik ravirühmad		Alarühm GINA 4 ja 5	
	16 nädala vältel	52 nädala vältel	16 nädala vältel	52 nädala vältel
ACQ				
Keskmine erinevus (95% CI ^b) (p-väärtus)	-0,232 (-0,325; -0,139) (p < 0,0001)	-0,250 (-0,343; -0,156) (p < 0,0001)	-0,321 (-0,424; -0,218) (p < 0,0001)	-0,330 (-0,433; -0,226) (p < 0,0001)
AQLQ				
Keskmine erinevus (95% CI ^b) (p-väärtus)	0,226 (0,094; 0,359) (p < 0,0001)	0,272 (0,155; 0,388) (p < 0,0001)	0,295 (0,151; 0,438) (p < 0,0001)	0,346 (0,219; 0,473) (p < 0,0001)

^a Väärtused näitavad platseebo ja reslizumab'i 3 mg/kg efektide erinevust; hindamise aluseks on võetud kohandatud keskmised väärtused iga ravirühma kohta määratud ajaperioodi jooksul, v.a AQLQ skoori muutus 16. nädalaks, mis oli AQLQ hindamise esimene ajapunkt.

^b CI = usaldusvahemik

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Kõrvaltoimed olid sarnased platseeborühma omadele, enim esinenud kõrvaltoime I ja II uuringus oli astma ägenemine mõlemas grupis, seejärel ülemiste hingamisteede infektsioonid ja nasofariingiid (4). Kõige sagedamini esinenud raviaegne kõrvaltoime oli kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres, mida esines ligikaudu 2% patsientidest. Anafülaktilist reaktsiooni esines vähem kui 1% patsientidest.

Kokku said 2195 uuringus osalejat vähemalt ühe annuse reslizumab'i. Neist osalejaist said 1006 astmapatsienti ravi vähemalt 6 kuud, 759 vähemalt 1 aasta ja 237 kauem kui 2 aastat (kuni 3 aastat). Tabelis 4 on loetletud kõrvaltoimed, millest teatati platseebokontrolliga uuringutes astmapatsientidel, kes said reslizumab'i annuses 3mg/kg kestusega kuni 52 nädalat, kusjuures ravimit manustati intravenoosselt.

Tabel 4. Kõrvaltoimed⁹

Organsüsteemi klass	Sagedus*	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon
Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Müalgia
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

*Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a. ambulatoorsed ravimid));

Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres oli mööduv ja asümptomaatiline ega viinud ravi katkestamiseni.

Anafülaktilise reaktsiooni ilmingud (naha või limaskestade haaratus, düspnoe, vilistav hingamine, seedetrakti sümptomid, külmavärinad) taandusid täielikult standardse sümptomaatilise raviga ilma mingit järeltoimet avaldamata.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Enne ravi määramist tuleb määratleda patsiendi veres eosinofiilide hulk, NO tase väljahingatavas õhus (FeNO) ja patsiendi kehakaal.

Reslizumab'i soovitatud annus põhineb kehakaalul ja on 3 mg/kg kohta, ravimit manustatakse intravenoosselt üks kord iga nelja nädala järel. Reslizumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata vähemalt üks (1) kord aastas (7) ja ravi jätkamise otsus põhineb arsti poolt patsiendi haiguse raskusele ja ägenemiste üle saavutatud kontrolli tasemele antud hinnangul.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Reslizumab'i tohib välja kirjutada üksnes eriarstide (pulmonoloogidest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest) koosneva konsiiliumi otsusel. Reslizumab'iga ravi alustamise kriteeriumid on selgelt määratletud, kergesti järgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks (vt. käesoleva taotluse punkt 2.3.). Reslizumab on ette nähtud ainult intravenoosseks infundeerimiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja. Ravimit võib manustada nii ambulatoorselt kui ka statsionaari/päevastatsionaari tingimustes.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustusega ja eakatel patsientidel ei ole vaja reslizumab'i annust kohandada.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

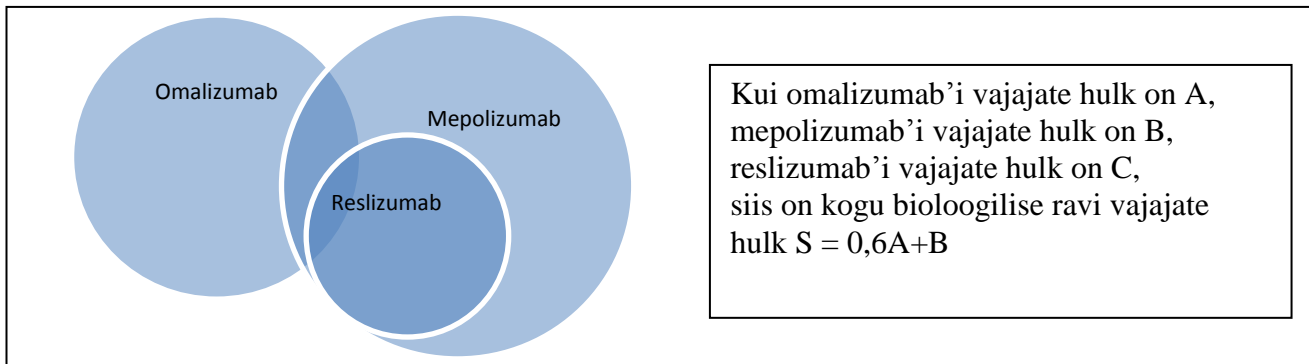
Ei mõjuta.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Näidustusest tulenevalt langeb reslizumab'i vajavate patsientide kontingent kokku mepolizumab'i vajavate patsientide omaga, ent raviks reslizumab'iga sobivate patsientide arv on väiksem mepolizumab'i vajavate patsientide arvust. Põhjuseks on rangem perifeerse vere eosinofiilia nõue; nimelt langeb isikute hulk, kellel perifeerse vere eosinofiilia on ≥ 400 rakku/ μ l järsult võrreldes isikute arvuga, kelle perifeerses veres on ≥ 300 eosinofiili/ μ l (ühes värskes uuringus oli eosinofiilide hulgaga ≥ 400 rakku/ μ l patsientide osakaal 55% nendest, kelle perifeerses veres oli eosinofiile ≥ 300 rakku/ μ l (8). Teiste tegurite, milleks on reslizumab'i intravenoosse manustamise vajadus subkutaanse asemel ja annuse kohaldamise vajadus vastavalt patsiendi kehakaalule, mõju on kordades väiksem ning selle võib jätta arvestamata. Järelikult võtab reslizumab endale osa mepolizumab'i kasutajaskonnast; see realiseerub pigem tulevikus lisanduvate uute ravijuhtude arvel, samuti tuleb kõne alla ravimi vahetamine kõrvaltoimetest tulenevalt; ravimi vahetamine ebaefektiivsuse jm. tõttu on vähem tõenäoline ning selleks puudub paraku ka tõendus põhjus. Eeltoodule tuginedes ei suurenda reslizumab'i kättesaadavaks muutumine anti-IL-5 ravi vajajate arvu, kuna viimane jaguneb mepolizumab'i ja reslizumab'i tarvitajate vahel, kusjuures reslizumab'i kasutajate proportsioon on kuni 55% anti-IL-5 ravi vajajate arvust (Diagramm 1).

Diagramm 1. Bioloogiline ravi astmaga Eestis, alates jaanuar 2018 (projektsioon)



Raske eosinofiilse astmaga patsientide arvu on hinnatud järgmiste uuringute ja andmete põhjal:

2000 FinEss: astma esinemissagedus Eestis (3 tunnuse põhjal) on 7%.

1999-2002 ECHRS II: kontrollimata astma on Eestis 14%-l astmahaigetest, neist omakorda 56%-l on raske püsiv astma. Ümberarvutatult võiks 7,84% astmaatikutest olla piirkondlikes haiglates jälgimisel.

Arvutused SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH) andmete põhjal:

SA PERH, mis on kõrgema etapi haigla, hoolitseb 620.000 täiskasvanu eest, mis võrdub 53%-ga Eesti elavatest inimestest (1.315.944 elanikku, vastavalt Statistikaameti andmetele, 1.01.2016).

7% astma esinemissagedus = 43.400 astmaatikut

7,48% kontrollimata astma = 3.403 astmaatikut, kes võiks teoreetiliselt olla jälgimisel SA PERH'is.

Tegelikkuses on 4 a jooksul pulmonoloogide poolt nähtud 4.095 astmaatikut, mis on eeltooduga küllaltki sarnane tulemus.

2016. aasta lõpuks saavad Eestis bioloogilist ravi 26 patsienti omalizumab'iga ning 10 patsienti tootja kliinilises uuringus mepolizumab'iga (anti-IL-5). Tõenäolised kandidaadid bioloogiliseks raviks aastal 2017 võiksid jaguneda järgmiselt: 30 patsienti omalizumab-ravil ja 14 patsienti mepolizumab-ravil, ehk anti-IL-5

ravil. Arvestades eelnevalt mainitud uuringu tulemusi Watz et al. (8) näitel, kus eosinofiilide hulgaga ≥ 400 rakku/ μ l patsientide osakaal oli 55% nendest, kelle perifeerses veres oli eosinofiile ≥ 300 rakku/ μ l, siis võib sobivate kandidaatide hulgaks anti-IL-5 ravi saajate grupis prognoosida mepolizumab'i ja reslizumab'i vahel järgnevat jaotust: 14 patsienti vajavad ravi mepolizumab'iga ja 6-7 patsienti vajavad ravi reslizumab'iga aastal 2018.

Tabel 5. Teenust vajavate isikute arv.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t=2018^*$	Patsientide arv aastal $t+1$ 2019	Patsientide arv aastal $t+2$ 2020	Patsientide arv aastal $t+3$ 2021
1	2	3	4	5
RHK 10 klassi-fikatsiooni alusel J45	6	7	8	9

* t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Tervishoiuteenust reslizumab'iga vajavate isikute arv on piiratud ning rangemalt reguleeritud võrreldes mepolizumab'iga, sest reslizumab'iga bioloogilise ravi alustamise kriteeriumid on rangemad läbi kõrgema vere eosinofiilide arvu nõude. Samas on uuringud näidanud, et just see kõrgem vere eosinofiilide arv (≥ 400 rakku/ μ l), on ka parim ennustaja mitmik-ägenemiste osas võrreldes teiste demograafiliste ja kliiniliste ennustajatega, ning just need patsiendid vajavad ja saavad kasusüsteemsest ravist, mh monoklonaalsete antikehadega bioloogilisest ravist (9). Samuti on näidatud, et just patsiendid kelle vere eosinofiilide arv on ≥ 400 rakku/ μ l, on need, kellel ravi reslizumab'iga näitas suurt muutust paremusele sellistes näitajates nagu FEV₁, ACQ-7, SABA kasutamine ning FVC väärtused (5). Kirjeldatud fenomenid on loogilised ning on põhjendatud eosinofiilse fentoüübi väljajoonistumisega patsientidel seda spetsiifilisemalt või „puhtamalt“, mida kõrgem on perifeerse vere eosinofilia (10).

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Ravimit manustatakse iga 4 nädala järel 3 mg/kg, ehk aastas 13 korda. Keskmine patsient kliinilistes uuringutes reslizumab'iga kaalus 75 kg (vt Lisa 1) ja seeläbi läheb tema raviks vaja 2×10 ml viaali + $1 \times 2,5$ ml viaal, mis teeb aastas kokku 26 viaali suuruses 10 ml ja 13 viaali suuruses 2,5 ml.

(Käesoleval hetkel on registreeritud reslizumab viaalis 10 ml (100 mg reslizumab'i), tootjafirma lansseerib viaali suuruses 2,5 ml (25 mg reslizumab'i) 2.-3.kvartali jooksul aastal 2017)

(Käesoleval hetkel põhineb ravimi annustamine kehakaalul, tootjafirma plaanib muuta annustamise viaalipõhiseks, kus vastavalt kehakaalule 3 mg/kg kohta kujuneb täisviaalide arv järgnevalt: annustamiseks vajaminevate viaalide arv ümardatakse allapoole lähima täisviaalini (seda eeldusel, et 2,5 ml viaal on olemas). Seeläbi alanevad kulud ning väheneb võimalik ravimi äraviskamine.

Näiteks, hetkel ainult kehakaalul põhinev annustamine: patsient kehakaaluga 66-74 kg* vajab 210 mg reslizumab'i ehk 21 ml, st 2×10 ml + $1 \times 2,5$ ml. Kehakaalul põhinev viaalipõhine annustamine tähendaks siin järgmist ümardust – 21 ml ümardatakse 20 ml peale ning vajaminev kogus 66-74 kg* kaaluvale patsiendile on 2×10 ml, st kokkuhoid $1 \times 2,5$ ml viaal.

Viaalipõhise annustamise kaaluvahemike arvutused näitavad, et patsiendid, kelle kehakaal jääb vahemikku 50-99 kg saavad reslizumab'i annuse, mis jääb vahemikku 2,63-3 mg/kg kohta.

* arvestatud on mediaankaal)

Allolevas tabelis toodud arvud on täisaastate kohta keskmise kaaluga (75 kg) reslizumab'i patsiendi kohta ning maksimaalse kasutuse korral. Kliinilistes uuringutes oli 51%-i patsientide kehakaal aga kuni 74 kg (Lisa 1), mis tähendab 1 patsiendi kohta säästu üks (1) 2,5 ml viaal. Tegelikuses toimub pärast 16-nädalast ravi selle tõhususe hinnang, misjärel tõenäoliselt väike osa patsientidest ravi katkestaks (efekti puudumise ja/või kõrvaltoimete tõttu). Samuti tuleb otsus ravi jätkamise kohta teha vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemistele allumise põhjal. Katkestajate arvu orienteeruvaks hindamiseks võiks kasutada ravimiga teostatud kliinilisi uuringuid, kus efekti puudumise ja/või kõrvaltoimete tõttu väljalangenute osakaal oli 2,9% (4). Arvestades madalat arvu raviteenuse saajaid Eestis, on tõenäosus nende esinemiseks 6-9 patsiendi korral väga väike (0,17-0,26 patsienti) ning allpool on toodud maksimaalsed kasutusmahud:

Tabel 6. Teenuse mahud.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t=2018</i>	Teenuse maht aastal <i>t+1 2019</i>	Teenuse maht aastal <i>t+2 2020</i>	Teenuse maht aastal <i>t+3 2021</i>
1	2	3	4	5
J45: ALT 1 3 mg/kg kohta annustamine vastavalt näidustus, patsient kehakaaluga 75 kg	Kuni 13 manustamist kuuele patsiendile kaaluga 75 kg: 156 viaali suurusega 10 ml ja 78 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR	Kuni 13 manustamist seitsmele patsiendile kaaluga 75 kg: 182 viaali suurusega 10 ml ja 91 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR	Kuni 13 manustamist kaheksale patsiendile kaaluga 75 kg: 208 viaali suurusega 10 ml ja 104 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR	Kuni 13 manustamist iheksale patsiendile kaaluga 75 kg: 234 viaali suurusega 10 ml ja 117 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR
J45: ALT 2 Viaalipõhine annustamine vastavalt näidustus ja reslizumabi annus 3 mg/kg, patsient 70 kg (keskmise kehakaal grupis 66-74 kg, kuni 51% patsientidest, vastavalt lisa 1) Viaalipõhine annustamine on planeeritud muudatus reslizumab'i toote omaduste kokkuvõttes, Q2/Q3 2017, tootja info.	Kuni 13 manustamist kuuele patsiendile kaaluga 66-74 kg: 156 viaali suurusega 10 ml ja 0 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR	Kuni 13 manustamist seitsmele patsiendile kaaluga 66-74 kg: 182 viaali suurusega 10 ml ja 0 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR	Kuni 13 manustamist kaheksale patsiendile kaaluga 66-74 kg: 208 viaali suurusega 10 ml ja 0 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR	Kuni 13 manustamist iheksale patsiendile kaaluga 66-74 kg: 234 viaali suurusega 10 ml ja 0 viaali suuruses 2,5 ml, kogumaksumusega ■ EUR

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Reslizumab'i manustatakse intravenoosselt, kas ambulatoorselt, päevastatsionaari tingimustes, või palatis statsionaaris.

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Eosinofiilide arvu määramine, NO määramine väljahingatavas õhus, viimase 12 kuu vereanalüüsidega tutvumine, senise ravi hindamine: saadud astmavastane ravi ja selle efektiivsus, ravimite võimaliku talumatuse/kõrvaltoimete analüüs, patsiendi kehakaalu mõõtmine.

Reslizumab'i manustamine ei vaja spetsiifilist premedikatsiooni.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Vajalik on punktsioonikoha naha desinfektsioon, veenipunktsioon ja kanüleerimine.

Viaalidest vajaminev kogus ravimpreparaati milliliitrites arvutatakse patsiendi kehakaalu (kilogrammides) järgi: $0,3 \times \text{kehakaal (kg)}$, nt 75 kg puhul on vajaminev kogus 22,5 ml ($0,3 \times 75 = 22,5 \text{ ml}$ (so 225 mg reslizumabi)).

(Viaalipõhised annustamise vahemikud vastavalt kehakaaludele on tootja poolt planeeritud muudatusena toote omaduste kokkuvõttes 2.-3. kvartalis 2017. Vastavalt kehakaalule (3 mg/kg) ette antud vahemikud võimaldavad manustada ravimit täisviaalides. Annus reslizumab'i kehakaalu kohta 50-99 kg on sel juhul 2,63-3 mg/kg)

Süstla sisu viiakse aeglaselt infusioonikotti, mis sisaldab 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahust.

Infusioonilahust tuleb infundeerida intravenoosselt 20...50 minuti vältel.

7. Nõuded teenuse osutajale
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); <i>Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev keskus piirkondliku haigla tasandil (vajalikud on vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsused). Ravimi manustamist võivad läbi viia regionaalhaigla, keskhaigla või üldhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.</i>
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; <i>Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi.</i>
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</i>
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Ei ole asjakohane.</i>
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Vt 6.2 vajalikud toimingud jm, mis peab olema tagatud edukaks raviks.</i>

8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Tootja seab reslizumab'i ühe (1) mg hinnaks ■■■ EUR (haigla sisseostuhind, käibemaksuga), ning turule tuuakse 2 erineva suurusega viaali: 10 ml ja 2,5 ml, mis sisaldavad vastavalt 100 mg ja 25 mg reslizumab'i.</i> <i>Teenuse hind põhineb raske astma hetkel kättesaadava bioloogilise ravi ehk omalizumab'i 4-nädalase ravi maksumusel.</i> <i>Aastal 2016 on mediaanpatsiendi ravikord Eestis olnud 450 mg omalizumab'i iga nelja (4) nädala tagant, mis annab ühe ravikorra maksumuseks 1224 EUR (1 mg maksumuseks 2,72 EUR, 1 viaali maksumuseks 408 EUR, 3 viaali/ravikord).</i> <i>Reslizumab on näidustatud täiskasvanutele ning annuse suurus on sõltuv patsiendi kehakaalust (3 mg/kg). Kuna 51% patsientidest olid ravimi kliinilistes uuringutes kehakaaluga alla 75kg (Lisa 1), siis on eeldatav kulu patsientidest allpool näidatud hinda (vt tabel 6, alt 2). Viaalipõhise annustamise korral oleks keskmise, 75 kg patsiendi ravikorra ravimi maksumus ■■■ EUR (2 × 10 ml viaal + 1 × 2,5 ml viaal) ja 74 kg patsiendi ravikorra ravimi maksumus ■■■ EUR ja allapoole (2 × 10 ml viaal).</i> <i>Hinnale lisandub 50 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) infusioonilahus ning väikeses koguses väheväärtuslike tarvikute (süstal, desinfitseerimisvahendid) kulu ning meditsiinitöötaja tööjõu kulu manustamiskorra alusel. Need on ravimi maksumuse kõrval väheolulised komponendid.</i> <i>Teenuse hind võrdlemaks mepolizumab'iga Eestis on taotluse kirjutamise hetkel teadmata.</i>
8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; <i>Ei ole oluline</i>
8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhistele uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

SA PERH andmetel on ägenemistest tingitud hospitaliseerimisi aastas 77. Kui ägenemiste esinemissagedus aastas langeb reslizumab'i abil 54%, siis hoitakse aastas ära vähemalt 41 hospitaliseerimist.

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega
Võrreldes alternatiivse raviga (suukaudse GKS ja säilitusravi jätkamine), ei suurene patsiendi enda poolt tehtavad kulutused. Retsepti asemel on aga vaja kord kuus käia ravikeskuses kohal, mis võib patsiendile tekitada transpordikulu. Efektivsema raviga on aga oodata patsiendi enda kulutuste vähenemist, sest väheneb hoo ravi vajadus ja paraneb elukvaliteet ning vähenevad töölt puudunud päevad.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult
Patsientide omaosalus ei ole vajalik (kui, siis on selleks kord kuus ravisutusse minemine/tulemine).

10. Esitamise kuupäev

19.12.2016

11. Esitaja nimi ja allkiri

Alan Altraja,
Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse esimees

/Allkirjastatud digitaalselt/

12. Kasutatud kirjandus

1. 2016 The Global Initiative for Asthma (GINA) Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2016 (kättesaadav: <http://www.ginasthma.org>). 2016. (<http://ginasthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>)
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24337046)
3. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. Chest 2016;150:789-98.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27056586)
4. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. 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;3:355-66.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25736990)
5. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. Chest 2016;150:799-810.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27018175)
6. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25199060)

7. CINQAERO. Ravimi omaduste kokkuvõte (kättesaadav: http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003912/WC500212250.pdf)
8. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, Kirsten A, Magnussen H, Rodriguez-Roisin R, Vogelmeier C, Fabbri LM, Chanez P, Dahl R, Disse B, Finnigan H, Calverley PM. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016;4:390-8. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27066739)
9. Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, King C. Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy* 2016;9:1-12. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26793004)
10. Tran TN, Zeiger RS, Peters SP, Colice G, Newbold P, Goldman M, Chipps BE. Overlap of atopic, eosinophilic, and TH2-high asthma phenotypes in a general population with current asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:37-42. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26707771)