

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkga „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Kopsuarstide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Riia 167, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 731 8990, faks: 731 8936
1.4 Taotleja e-posti aadress	eks@eks.org.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Alan Altraja, Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	731 8901
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	alan.altraja@ut.ee; alan.altraja@kliinikum.ee

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	Taotlemisel uue teenusena.
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	„Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur“
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusessega teenuse sihtgrupi muutmise (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmise) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶ <input type="checkbox"/> Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2 ⁷	
2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus <i>Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.</i>	

Astma puhul ei ole kaasaegse käsitlemise alusel tegemist kaugelgi mitte üksnes ühe haigusega, vaid katusdiagnoosiga, mis hõlmab haiguse mitut erinevat tekkemehhanismi ehk endotüüpi ja millel on tekkemehhanismidest tulenevalt mitmeid selgepiirilisi kliinilisi avaldumisvorme ehk fenotüüpe ning millel omakorda põhineb personaliseeritud ravi (1-4). Astma endotüübid võib jagada põhiliselt kaheks: 2. tüüpi põletikust ja mitte-2. tüüpi põletikust juhitud astma (1, 5). Nn. 2. tüüpi abistaja-T-lümfotsüüdid e. Th2 rakud on põhilised eosinofiilse hingamisteede põletiku põhjustajad varase tekkega allergilise astma korral tootes tsütokiine nagu interleukiin (IL) -4, -5 ja -13 (5), samas kui 2. tüüpi loomulikud immuunrakud (ILC2 rakud) on vastutavad selliste fenotüüpide eest nagu põhiliselt hilise tekkega eosinofiilne mitteallergiline astma ning aspiriintundlik astma (AERD), kus ILC2-rakkude juhtimisel toodetakse väikeste erinevustega samu tsütokiine (erinevuseks vähesem IL-4 ja suurem IL-9 tootmine) (1, 5). GINA (Global Initiative for Astma) 2019. aasta aprillis avaldatud konsensusdokumendid (6, 7) annavad nõu, kuidas, kasutades biomarkereid nagu röga või vere eosinofiilia ja lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus (FeNO), tunda ära 2. tüüpi põletikku kui raske astma põhjust.

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

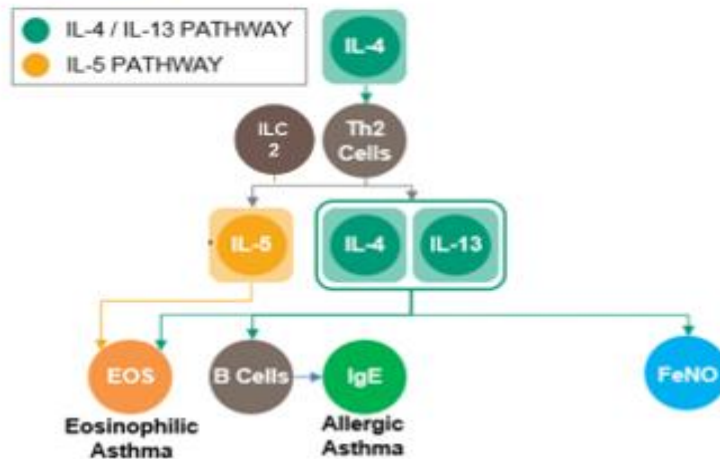
⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Teist tüüpi põletikulise protsessi tunnusteks on (6, 7):

- eosinofiilide hulk perifeerses veres ≥ 150 rakku/ μ L ja/või
- FeNO ≥ 20 ppb ja/või
- eosinofiilide hulk rögas $>2\%$ ja/või
- astma on kliiniliselt allergiast lähtuv ja/või
- vajab säilitusravi suukaudsete glükokortikosteroididega

Senised astma bioloogilised ravimid on suunatud kitsamalt kas immunoglobuliin E (IgE) neutraliseerimisele (8-10) või siis IL-5 vastu, mis on põhiline eosinofiilide kasvu, aktivatsiooni ja elulemuse eest vastutav tsütokiin (9, 11, 12). 2019. a. sai raske 2. tüüpi põletikulise astma ravi näidustuse dupilumab, mis siiani oli kasutatud vaid atoopilise dermatiidi korral (13, 14). Olles monoklonaalne antikeha IL-4 retseptori α vastu, mis on ühine nii IL-4 kui IL-13 retseptoril, pärsib ta korraga nii IL-4 kui ka IL-13 signaalradasid, mis on 2. tüüpi põletiku juhtivad tsütokiinid, vahendatud signaaliülekannet (15) (vt. seletatav skeem joonisel 1 (16)). Selliselt on dupilumab eelmistest astma korral kasutatavatest monoklonaalsetest antikehadest laiema spektriga sobides ravima nii allergilist (Th2-vahendatud), kui mitteallergilist eosinofiilset (ILC2-vahendatud) astmat kui ka nende segavorme (kõik koos 2. tüüpi astmat) (15, 17).

Figure 1: Type 2 inflammation in asthma



EOS; eosinophils, FeNO; fractional exhaled nitric oxide, IgE; immunoglobulin E, ILC2; innate lymphoid cell type 2, IL-4; interleukin-4, IL-5; interleukin-5, IL-13; interleukin-13, Th2; T-helper 2
Source: {Gandhi, 2016 #32; Spahn, 2016 #36}

Teist tüüpi põletiku tunnustatud biomarkeriks on hingamisteede (rögast või indutseeritud rögast isoleeritud) eosinofiilide hulk (18), mille mõõtmine on aga kättesaadav vaid vähestes keskustes ning jõukohane spetsialiseeritud laborites. Perifeerset (veres) eosinofiiliat (19), FeNO ja allergeen-spetsiifilise IgE või üld-IgE seerumikontsentratsiooni kasutatakse 2. tüüpi põletiku hindamise surrogaatmarkeritena (6, 7). Kuigi eosinofiiliat veres seotakse 2. tüüpi põletikuga kõige sagedamini (19), ei tähenda see, et tegemist oleks kõige olulisema patobioloogilise näitajaga. Uuringute andmetel puudub üheselt mõistetav korrelatsioon perifeerse vere eosinofiilide arvu ja hingamisteede eosinofiilia (rögast isoleeritud eosinofiilide taseme) vahel (20, 21). Lisaks ägenemiste sagedusele annab FeNO mõõtmine kliiniliselt olulist informatsiooni põletikulise seisundi kohta hingamisteedes (6). Kõrgenenud FeNO koos vere eosinofiilidega on seotud hingamisteede hüperreaktiivsuse kasvu ja astmakontrolli puudumisega (5). The American Thoracic Society (ATS) 2011 aastast pärineva juhtnööri „An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications“ (22) kohaselt ei ole patsient saavutanud tavaravimitega kontrolli haiguse üle, kui astma sümptomid püsivad ja

	FeNO < 25ppb (<20 ppb in children)	FeNO 25–50 ppb (20–35 ppb in children)	FeNO > 50 ppb (>35 ppb in children)
Diagnosis			
Symptoms present during past 6+ wk	Eosinophilic airway inflammation unlikely Alternative diagnoses Unlikely to benefit from ICS	Be cautious Evaluate clinical context Monitor change in FeNO over time	Eosinophilic airway inflammation present Likely to benefit from ICS
Monitoring (in Patients with Diagnosed Asthma)			
Symptoms present	Possible alternative diagnoses Unlikely to benefit from increase in ICS	Persistent allergen exposure Inadequate ICS dose Poor adherence Steroid resistance	Persistent allergen exposure Poor adherence or inhaler technique Inadequate ICS dose Risk for exacerbation Steroid resistance
Symptoms absent	Adequate ICS dose Good adherence ICS taper	Adequate ICS dosing Good adherence Monitor change in FeNO	ICS withdrawal or dose reduction may result in relapse Poor adherence or inhaler technique

Definition of abbreviations: FeNO = fraction of exhaled nitric oxide; ICS = inhaled corticosteroid.

FeNO on suurem kui 25 ppb vaatamata sellele, et patsient on adekvaatselt ravitud, hea ravisoostumisega ja väldib allergeene. Mõõdetav FeNO tase sõltub teiselt poolt suurel määral kasutatavatest inhaleeritavatest (IKS) ja süsteemsetest (SKS) glükokortikosteroididest. Näiteks viib IKS ja SKS kasutamine suurtes annustes FeNO taseme küll alla, kuid endiselt võib ilmnedu ravi foonil rohkem kui 3 ägenemist aastas. Tõelise FeNO väärtuse leidmiseks tuleks vältida vähemalt nädal aega SKS ning piirata ka IKS kasutust, mis omakorda võib aga patsiendi seisundit oluliselt halvendada ning ei ole kindlasti patsiendi huvides (23) IL-4/IL-13 raja blokeerimine dupilumabiga vähendab nii FeNO ja eosinofiilide liikumist vereringest kudedesse (15).

Dupilumab (tootenimega Dupixent) on esimene astma ravis kasutusele võetud täishumaanne (inimese hübridoomis toodetud) IgG4 klassi kuuluv monolonaalne antikeha mis blokeerib nii IL-4 kui IL-13 signaaliedastust (24), pakkudes nii allergilise kui mitteallergilise astma jaoks uut ravivõimalust läbi seniste antikehadega võrreldes laiema toimemehhanismi (15). Ravi dupilumabiga vähendab oluliselt raske 2. tüüpi põletikulise astmaga patsientidel astma ägenemisi (sealh. ka hospitaliseerimisi), parandab kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust.

Võrreldes teiste bioloogiliste preparaatidega astma ravis on dupilumab näidanud, sõltuvalt hindamisparameetritest, võrdset või oluliselt paremat efektiivsust (vt. 5.3) (25-27).

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.	Soovime dupilumabi lisamist ravimiteenuste loetellu eraldi koodina 2. tüüpipõletikust tingitud raske astma korral patsientidele, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel on ≥ 150 raku/ μ L ja/või NO sisaldus väljahingatavas õhus on ≥ 25 ppb (6, 7).
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	J45
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	

Näidustuse aluseks olev tervise seisund on raske 2. tüüpi põletikust tingitud astma

Astma on krooniline haigus, mida põhjustab mitmekomponendiline põletik hingamisteedes, mis tingib hingamisteede ahenemist (6, 7). Astma ravi koosneb kahest komponendist:

1. hingamisteede lõõgastamine ehk kestva põletiku tagajärgede kiire kõrvaldamisele (bronhilõõgastid, lühi- ja pikatoimelised), seda kasutatakse peamiselt astma ägenemiste kupeerimiseks.

2. pikaajalise ja profülaktilise efektiga põletikuvastane, haigust modifitseeriv ravi. Põhilised ja efektiivsemad põletikuvastased ravimid on inhaleeritavad glükokortikosteroidid, mis mõjutavad kõiki astmaatilise põletiku komponente.

Astma ravi on astmeline (6). Astma ravi eesmärgiks on hea kontroll haiguse üle st minimeerida astma sümptomeid ning vältida ägenemisi (6, 28). Astma ravimite kasutamine eelpoolnimetatud printsiipidel on teatud mõttes empiiriline, juhendub eelkõige haiguse raskusest ja kontrollitasemest. Patofüsioloogiliselt on tegemist põhiliselt hingamisteede läbimõõtu ja läbitavust modifitseerivate ravimitega.

Astma näol on tegemist arvestatavalt heterogeense haigusega, mis tuleneb erinevatest allasetsevatest patoloogilistest mehhanismidest. Juhul, kui astma ravis ei suudeta mõjutada oluliselt astmapuhust immunobioloogilist protsessi, on astma ägenemised (9), hingamisteede remodelleerumine, väikeste ja suurte hingamisteede struktuursete muutuste ilmumine ning süvenemine sellele

järgneva puuduliku kontrolliga raske haiguskulgu vältimatu (29-31).

Astma alaliikideks astmakontrolli alusel vastavalt rahvusvaheliselt aktsepteeritud klassifikatsioonile (6, 7, 32-34) on:

1. kontrollimata astma (*uncontrolled asthma*), mida iseloomustab halb sümptomite kontroll ja sagedased ägenemised (2 või rohkem ägenemist aastas, mis nõuavad ravi suukaudsete glükokortikosteroididega (SKS) või üks ägenemine, mis nõuab haiglaravi) (6, 7, 32, 33).
2. raskesti ravitav astma (*difficult-to-treat asthma*) moodustab 17,4% (6, 7, 35) astmast üldse ja kujutab endast astmat, mis vajab raviks GINA 4. või 5. raviastet, kuid on kontrollimata hoolimata sellest - vastavalt keskmises annuses IKS ja teise „kontrolliva“ ravimiga, milleks on pika toimeajaga β_2 -agonisti (LABA) (GINA aste 4) (6, 7) või suures annuses IKS kombinatsioonis LABA'ga, kusjuures raviskeemi on lisatud ka täiendav kolmas ravim (tiotropium, antileukotrieen või süsteemne glükokortikosteroid) (GINA aste 5) (6, 7).

(Tõeline) raske astma (*severe (refractory) asthma*) moodustab kuni 12,0% raskesti ravitavast astmast (36) või 15,2% astmast, mis vajab raviks GINA 4. või 5. raviastet (35) ja annab kokku 1,4% (36) kuni 3,6% (6, 7, 35) täiskasvanuea astmast üldse. Raske astma on astma, mille korral kaasuvad haigused on stabiilsed ja kontrollitud ja mille raviks on tarvitatud ravimeid GINA astmelise ravijuhise 4.-5. astme ravi kohaselt etteantud maksimaalsetes annustes, piisava ravisoostumusega ning korrektselt inhalatsioonitehnika, kuid mis ei ole siiski vastava raviga kontrollitud (6, 7, 33).

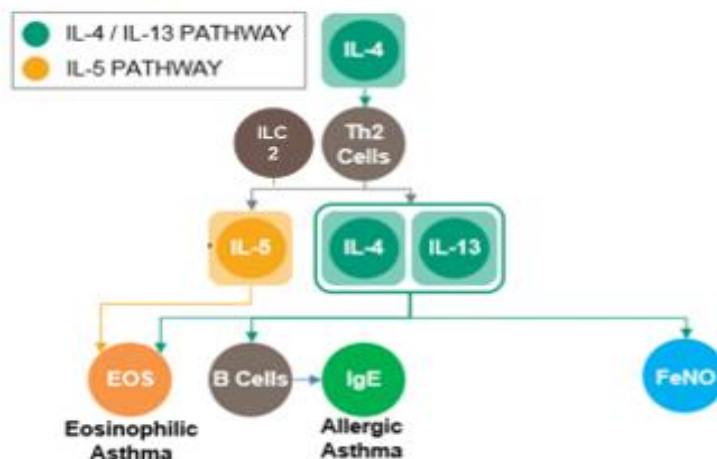
Astma puhul ei ole kaasaegse käsitlemise alusel tegemist kaugeltki mitte üksnes ühe haigusega, vaid katusdiagnoosiga, mis hõlmab haiguse mitut erinevat tekkemehhanismi ehk endotüüpi ja millel on tekkemehhanismidest tulenevalt mitmeid selgepiirilisi kliinilisi avaldumisvorme ehk fenotüüpe ning millel omakorda põhineb personaliseeritud ravi (1-4). Astma endotüübid võib jagada põhiliselt kaheks: 2. tüüpi põletikust ja mitte-2. tüüpi põletikust juhitud astma (1, 5). Nn. 2. tüüpi abistaja-T-lümfotsüüdid e. Th2 rakud on põhilised eosinofiilse hingamisteede põletiku põhjustajad varase tekkega allergilise astma korral tootes tsütokiini nagu interleukiini (IL) -4, -5 ja -13 (5), samas kui 2. tüüpi loomulikud immuunrakud (ILC2 rakud) on vastutavad selliste fenotüüpide eest nagu põhiliselt hilise tekkega eosinofiilne mitteallergiline astma ning aspiriintundlik astma (AERD), kus ILC2-rakkude juhtimisel toodetakse väikeste erinevustega samu tsütokiini (erinevuseks vähesem IL-4 ja suurem IL-9 tootmine) (1, 5). GINA (Global Initiative for Astma) 2019. aasta aprillis avaldatud konsensusdokumendid (6, 7) annavad nõu, kuidas, kasutades biomarkereid nagu röga või vere eosinofiilia ja lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus (FeNO), tunda ära 2. tüüpi põletikku kui raske astma põhjust.

Teist tüüpi põletikulise protsessi tunnusteks on (6, 7):

- eosinofiilide hulk perifeerses veres ≥ 150 rakku/ μ L ja/või
- FeNO ≥ 20 ppb ja/või
- eosinofiilide hulk rögas $>2\%$ ja/või
- astma on kliiniliselt allergiast lähtuv ja/või
- vajab säilitusravi suukaudsete glükokortikosteroididega

Senised astma bioloogilised ravimid on suunatud kitsamalt kas immunoglobuliini E (IgE) neutraliseerimisele (8, 9) või siis IL-5 vastu, mis on põhiline eosinofiilide kasvu, aktiveerimise ja elulemuse eest vastutav tsütokiin (9, 11, 12). 2019. a. sai raske 2. tüüpi põletikulise astma ravi näidustuse dupilumab, mis siiani oli kasutatud vaid atoopilise dermatiidi korral (13). Olles monoklonaalne antikeha IL-4 retseptori vastu, mis on ühine nii IL-4 kui IL-13 retseptoril, pärsib ta korraga nii IL-4 kui ka IL-13 signaalradasid, mis on 2. tüüpi põletiku juhtivad tsütokiinid, vahendatud signaaliülekanne (15) (vt. seletatav skeem joonisel 1 (16)). Selliselt on dupilumab eelmistest astma korral kasutatavatest monoklonaalsetest antikehadest laiema spektriga sobides ravima nii allergilist (Th2-vahendatud), kui mitteallergilist eosinofiilset (ILC2-vahendatud) astmat kui ka nende segavorme (kõik koos 2. tüüpi astmat) (15, 17).

Figure 1: Type 2 inflammation in asthma



EOS; eosinophils, FeNO; fractional exhaled nitric oxide, IgE; immunoglobulin E, ILC2; innate lymphoid cell type 2, IL-4; interleukin-4, IL-5; interleukin-5, IL-13; interleukin-13, Th2; T-helper 2
 Source: {Gandhi, 2016 #32; Spahn, 2016 #36}

Teist tüüpi põletiku tunnustatud biomarkeriks on hingamisteede (rögast või indutseeritud rögast isoleeritud) eosinofiilide hulk (18), mille mõõtmine on aga kättesaadav vaid vähestes keskustes ning jõukohane spetsialiseeritud laborites. Perifeerset (veres) eosinofiiliat, FeNO ja allergeen-spetiifilise IgE või ka üld-IgE seerumikontsentratsiooni kasutatakse 2. tüüpi põletiku hindamise surrogaatmarkeritena (6, 7). Kuigi eosinofiiliat veres seotakse 2. tüüpi põletikuga kõige sagedamini, ei tähenda see, et tegemist oleks kõige olulisema patobioloogilise näitajaga. Uuringute andmetel puudub üheselt mõistetav korrelatsioon perifeerse vere eosinofiilide arvu ja hingamisteede eosinofiilia (rögast isoleeritud eosinofiilide taseme) (20, 21). Lisaks ägenemiste sagedusele annab FeNO mõõtmine kliiniliselt olulist informatsiooni põletikulise seisundi kohta hingamisteedes (6). Kõrgenenud FeNO koos vere eosinofiilidega on seotud hingamisteede hüperreaktiivsuse kasvu ja astmakontrolli puudumisega (5). The American Thoracic Society (ATS) 2011 aastast pärineva juhtnööri „An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications“ (22) kohaselt ei ole patsient saavutanud GINA 4.-5. astme tavaravimitega (6, 7) kontrolli haiguse üle, kui astma sümptomid püsivad ja FeNO on suurem kui 25 ppb vaatamata sellele, et patsient on adekvaatselt ravitud, hea ravisoostumisega ja väldib allergeene.

	F _{ENO} < 25ppb (<20 ppb in children)	F _{ENO} 25–50 ppb (20–35 ppb in children)	F _{ENO} > 50 ppb (>35 ppb in children)
Diagnosis			
Symptoms present during past 6+ wk	Eosinophilic airway inflammation unlikely Alternative diagnoses Unlikely to benefit from ICS	Be cautious Evaluate clinical context Monitor change in F _{ENO} over time	Eosinophilic airway inflammation present Likely to benefit from ICS
Monitoring (in Patients with Diagnosed Asthma)			
Symptoms present	Possible alternative diagnoses Unlikely to benefit from increase in ICS	Persistent allergen exposure Inadequate ICS dose Poor adherence Steroid resistance	Persistent allergen exposure Poor adherence or inhaler technique Inadequate ICS dose Risk for exacerbation Steroid resistance
Symptoms absent	Adequate ICS dose Good adherence ICS taper	Adequate ICS dosing Good adherence Monitor change in F _{ENO}	ICS withdrawal or dose reduction may result in relapse Poor adherence or inhaler technique

Definition of abbreviations: F_{ENO} = fraction of exhaled nitric oxide; ICS = inhaled corticosteroid.

Patsientidel, kellel on samaaegselt tõusnud FeNO (>20-25 ppb) ja perifeerse vere eosinofiilide hulk (>0.3 × 10⁹/L) ehk mõlemad kardinaalsed 2. tüüpi põletiku markerid, on suurem kontrollimata astma esinemissagedus (37). Kõrgem FeNO on seotud suurema eosinofiilse põletiku tõenäolisusega. Kui FeNO määramise tulemus on kliiniliselt oluline tuleks kasutada suurema tundlikkuse tõttu FeNO piirväärtust 25ppb (38).

Raske astma bioloogilise ravi personaliseerimiseks kasutatava biomarkeri valikul tuleb meele pidada, et FeNO muutust vahendab IL-13 ja eosinofiilide hulka -IL-5 (23). Senised astma bioloogilised ravimid on suunatud IL-5 vastu, mis on põhiline eosinofiilide kasvu, aktivatsiooni ja elulemuse eest vastutav tsütokiin (9, 11, 12). Dupilumab on laiema spektriga blokeerides IL-4 retseptori α-ahelat ning pärssides sellega 2. tüüpi põletiku võtmetsetokiinide IL-4 ja IL-13 signaaliedastust (15-17). Dupilumab tõstab FEV₁ ja vähendab ägenemisi patsientidel, kelle eosinofiilide tase on 150 rakku/μL või rohkem ja/või FeNO > 25ppb (17). FeNO on seejuures

usaldusväärne biomarker ennustamaks hingamisteede vaba diameetri suurenemist ja ägenemiste vähenemist IL-4/13 blokeerimise tulemusena (38). Dupilumab (kaubanimega Dupixent) on täishumaanne monoklonaalne antikeha mis blokeerib nii IL-4 kui IL-13 signaaliedastust, pakkudes astmaraviks uut ravivõimalust läbi uue toimemehhanismi (16, 17). Ravi dupilumabiga vähendab oluliselt raske 2. tüüpi põletiku poolt juhitud astmaga patsientidel astma ägenemisi (sealh. ka hospitaliseerimisi), parandab kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust (17). 2019. aasta seisuga on Eestis raske eosinofiilse astma bioloogiliseks raviks kättesaadavad mepolizumab (39), reslizumab (40) ja benralizumab (21) teenuskoodiga 242R (bioloogiline ravi anti-IL-5ga astma korral) ja allergilise astma raviks omalizumab (10) teenuskoodiga 345R (41).

Erinevate bioloogiliste ravimite mõju kliinilistele parameetritele ja biomarkeritele võtab kokku järgnev tabel (12).

	Effect on clinical measures						Effect on biomarkers		
	FEV ₁	Symptoms	Exac	PC ₂₀	OCS sparing	Comorbidities	BI eos	FeNO	IgE
Oral steroids	+	+	++	++	NA	++	↓↓↓	↓↓↓	↓
Anti-IL-5	+	+	++	0	++	+	↓↓↓	↔	↔
Anti-IL-13	+	+	+	?	0	0	↑	↓↓↓	↓
Anti-IL-4 / 13	++	++	++	?	++	++	↑	↓↓↓	↓↓↓
Anti-IgE	+	+	+	0	?	+	↓	↓↓↓	↓*
Anti-TSLP	++	++	++	?	?	?	↓	↓↓↓	↓

BI, blood; eos, eosinophils; Exac, exacerbations; *reduction in free IgE

FIGURE 1. Summary of the effect of different biological treatment options on clinical measures and biomarkers. Double symbols indicate a large effect; ? = no data; 0 = no effect. *FeNO*, Fraction of exhaled nitric oxide; *FEV₁*, forced expiratory volume in 1 second; *NA*, not available; *OCS*, oral corticosteroids; *PC₂₀*, airway responsiveness; *TSLP*, thymic stromal lymphopoietin.

[Ian D. Pavord 2019] (12)

Benralizumabi tervishoiuteenuste nimekirja lisamise taotluses (42) on esitatud 2018. aasta astmaravimite astma diagnoosiga soodustingimustel väljakirjutatud retseptide analüüs, mille alusel on Eestis ligikaudu 545 patsienti (1,2% kõikidest astma ravi saanud üle 18-aastastest patsientidest), kes kasutavad pidevalt suures annuses astma baasravi IKS koos inhaleeritavate LABA-rühma ravimitega ning kolmandat astmat kontrollivat ravimit (kontrollerit) ning paralleelselt SKS ja/või lühitoimelisi β_2 -agoniste (SABA). SKS ja SABA kasutus lisaks pidevale kõrges annuses baasravile viitab kontrollimata raskele astmale, seda vaatamata tugevale baasravile. Kui arvestada, et 2. tüüpi põletik on ligikaudu 50%-l astmaga patsientidest (43), siis pooltel eeltoodutest oli 2. tüüpi põletik (273 patsienti). 2019 III kvartali andmetel on Eestis juba bioloogilisel ravil 44 patsienti. Võime eeldada, et Eestis vajaks bioloogilist ravi ca 80 patsienti (42), seega võib Eestis olla veel 36 bioloogilisele ravile sobivat patsienti.

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „dupilumab in asthma“, valikukriteeriumiks olid täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid toetlupimendatud randomiseeritud kliinilistest uuringutest astma ravis, mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul. Otsingu tulemusel leiti 3 uuringut, mis kõik on taotluses kajastatud.

DRI12544 (44):

[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.](#)

Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A.

Lancet. 2016 Jul 2;388(10039):31-44.

QUEST (45): [Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma](#).

Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A.
N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496.

VENTURE (46): [Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma](#).

Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A.
N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485.

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhiseuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Uuring DRI12544 (44)																																											
<p>4.2.1a Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes</p> <p><i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Iib faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga annusevahemiku uuring, milles osalesid mõõduka kuni raske astmaga täiskasvanud patsiendid (N=776), kellel viimase 12 kuu anamneesis oli vähemalt üks raske astma ägenemine hoolimata korrapärasest ravist inhaleeritavate glükokortikosteroididega (IKS) keskmises kuni suures annuses ning pikatoimeliste β₂-agonistidega (LABA). Patsientide kaasamisel ei olnud miinimumnõuet eosinofiilide sisaldusele veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele (nt. FeNO või IgE). Eelnevalt määratletud alarühma analüüsi kaasati patsiente, kelle eosinofiilide sisaldus veres oli ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL. Patsiente randomiseeriti uuringugruppidesse (1:1:1:1) järgmiselt: Dupilumab 200 mg iga 4 nädala järel (n=154), 300 mg iga 4 nädala järel (n=157), 200 mg iga 2 nädala järel, 300 mg iga 2 nädala järel või platseebo (n=158).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Uuringu patsientide peamised demograafilised andmed</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keskmine vanus, aastad (SD)</td> <td>48,6 (13,0)</td> </tr> <tr> <td>Naiste %</td> <td>63,1</td> </tr> <tr> <td>Keskmine astma kestus, aastad (SD)</td> <td>22,03 (15,42)</td> </tr> <tr> <td>Ägenemiste arv keskmiselt eelmisel aastal (SD)</td> <td>2,17 (2,14)</td> </tr> <tr> <td>Inhaleeritav glükokortikosteroid suures annuses, %^a</td> <td>49,5</td> </tr> <tr> <td>Annuse-eelne FEV₁, L (SD)</td> <td>1,84 (0,54)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine FEV₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)</td> <td>60,77 (10,72)</td> </tr> <tr> <td>Hingamisteede õhuvoolu takistuse pöördumus, % (SD)</td> <td>26,85 (15,43)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine ACQ-5 skoor (SD)</td> <td>2,74 (0,81)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine AQLQ skoor (SD)</td> <td>4,02 (1,09)</td> </tr> <tr> <td>Anamneesis atoopilisus, üld %, (AD %, NP %, AR %)</td> <td>72,9 (8,0; 10,6; 61,7)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine FeNO, ppb (SD)</td> <td>39,10 (35,09)</td> </tr> <tr> <td>FeNO ppb, % patsientidest</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥25</td> <td>49,9</td> </tr> <tr> <td> ≥50</td> <td>21,6</td> </tr> <tr> <td>Keskmine seerumi üld-IgE, RÜ/mL (SD)</td> <td>435,0 (753 88)</td> </tr> <tr> <td>Eosinofiilide arvu keskmine algväärtus, rakku/μL (SD)</td> <td>350 (430)</td> </tr> <tr> <td>Eosinofiilide sisaldus veres, % patsientidest</td> <td></td> </tr> <tr> <td> ≥150 rakku/μL</td> <td>77,8</td> </tr> <tr> <td> ≥300 rakku/μL</td> <td>41,9</td> </tr> </tbody> </table>	Uuringu patsientide peamised demograafilised andmed		Keskmine vanus, aastad (SD)	48,6 (13,0)	Naiste %	63,1	Keskmine astma kestus, aastad (SD)	22,03 (15,42)	Ägenemiste arv keskmiselt eelmisel aastal (SD)	2,17 (2,14)	Inhaleeritav glükokortikosteroid suures annuses, % ^a	49,5	Annuse-eelne FEV ₁ , L (SD)	1,84 (0,54)	Keskmine FEV ₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)	60,77 (10,72)	Hingamisteede õhuvoolu takistuse pöördumus, % (SD)	26,85 (15,43)	Keskmine ACQ-5 skoor (SD)	2,74 (0,81)	Keskmine AQLQ skoor (SD)	4,02 (1,09)	Anamneesis atoopilisus, üld %, (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)	Keskmine FeNO, ppb (SD)	39,10 (35,09)	FeNO ppb, % patsientidest		≥25	49,9	≥50	21,6	Keskmine seerumi üld-IgE, RÜ/mL (SD)	435,0 (753 88)	Eosinofiilide arvu keskmine algväärtus, rakku/μL (SD)	350 (430)	Eosinofiilide sisaldus veres, % patsientidest		≥150 rakku/μL	77,8	≥300 rakku/μL	41,9
Uuringu patsientide peamised demograafilised andmed																																											
Keskmine vanus, aastad (SD)	48,6 (13,0)																																										
Naiste %	63,1																																										
Keskmine astma kestus, aastad (SD)	22,03 (15,42)																																										
Ägenemiste arv keskmiselt eelmisel aastal (SD)	2,17 (2,14)																																										
Inhaleeritav glükokortikosteroid suures annuses, % ^a	49,5																																										
Annuse-eelne FEV ₁ , L (SD)	1,84 (0,54)																																										
Keskmine FEV ₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)	60,77 (10,72)																																										
Hingamisteede õhuvoolu takistuse pöördumus, % (SD)	26,85 (15,43)																																										
Keskmine ACQ-5 skoor (SD)	2,74 (0,81)																																										
Keskmine AQLQ skoor (SD)	4,02 (1,09)																																										
Anamneesis atoopilisus, üld %, (AD %, NP %, AR %)	72,9 (8,0; 10,6; 61,7)																																										
Keskmine FeNO, ppb (SD)	39,10 (35,09)																																										
FeNO ppb, % patsientidest																																											
≥25	49,9																																										
≥50	21,6																																										
Keskmine seerumi üld-IgE, RÜ/mL (SD)	435,0 (753 88)																																										
Eosinofiilide arvu keskmine algväärtus, rakku/μL (SD)	350 (430)																																										
Eosinofiilide sisaldus veres, % patsientidest																																											
≥150 rakku/μL	77,8																																										
≥300 rakku/μL	41,9																																										

FEV₁ = forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht (*Forced expiratory volume in 1 second*)

ACQ-5 = 5-komponendiline astma kontrolli küsimustik (*Asthma Control Questionnaire-5*);

AQLQ = astma elukvaliteedi küsimustik (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atoopiline dermatiit;

NP = nina polüpoos; AR = allergiline riniit; FeNO = väljahingatava õhu fraktsioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus (*fraction of exhaled nitric oxide*).

^aDupilumabiga tehtud astmauuringute populatsioon hõlmas patsiente, kes manustasid IKS keskmises või suures annuses. IKS keskmine annus oli määratletud võrdseks flutikasooniga annuses 500 μg ööpäevas või selle ekvivalentiga.

4.2.2a Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Uuringutes (44) analüüsiti erinevaid annustamisskeeme: Dupilumab 200 mg või 300 mg iga kahe (Q2W) või nelja nädala (Q4W) tagant manustatuna subkutaanse süstina. Kuna sagedasem annustamine oli efektiivsem, on dupilumabi soovitatav manustamine 300 mg või 200 mg iga 2 nädala tagant. Algannus on vastavalt 400 või 600 mg.
---	--

	Käesolevas taotluses esitatakse kinnitatud raviskeemile vastavaid uuringutulemusi.																																										
4.2.3a Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 2 nädala tagant																																										
4.2.4a Uuringu pikkus	24 nädalat																																										
4.2.5a Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	FEV ₁ (forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorne maht) muutus lähteväärtusega võrreldes, mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist 12. nädalal patsientidel eosinofiilide lähteväärtusega veres ≥ 300 rakku/ μ L. Tulemusi hinnati üldpopulatsioonis ja alagruppides, mis põhinesid eosinofiilide erineval sisaldusel perifeerses veres.																																										
4.2.6a Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Kopsufunktsioon</u></p> <p>FEV₁ muutus lähteväärtusega võrreldes 12. nädalal ITT populatsioonis patsientidel eosinofiilide lähteväärtusega veres ≥ 300 rakku/μL oli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • platseebo grupis 0,18L • dupilumabiga 300 mg Q2W grupis 0,39L (keskmine vahe platseeboga 0,21L (95%CI 0,06...0,36; p=0,0063)) • dupilumabiga 200 mg Q2W grupis 0,43L (keskmine vahe platseeboga 0,26L (95%CI 0,11...0,40; p=0,0008)) <p>Keskmine FEV₁ mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist muutus 12. nädalal (eosinofiilide lähteväärtus ≥ 150 rakku/μL ja ≥ 300 rakku/μL) võrreldes lähteväärtusega (44).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ravi</th> <th colspan="6">Eosinofiilide lähteväärtus veres</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="3">≥ 150 rakku/μL</th> <th colspan="3">≥ 300 rakku/μL</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)</th> <th>LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)</th> <th>N</th> <th>LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)</th> <th>LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dupilumab 200 mg Q2W</td> <td>120</td> <td>0,32 (18,25)</td> <td>0,23 (0,13; 0,33) p<0,0001</td> <td>65</td> <td>0,43 (25,9)</td> <td>0,26 (0,11; 0,40) p=0,0008</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab 300 mg Q2W</td> <td>129</td> <td>0,26 (17,1)</td> <td>0,18 (0,08; 0,27) p=0,0004</td> <td>64</td> <td>0,39 (25,8)</td> <td>0,21 (0,06; 0,36) p=0,0063</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>127</td> <td>0,09 (4,36)</td> <td></td> <td>68</td> <td>0,18 (10,2)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>FEV₁ paranes enam uuritavatel, kellel oli suurem 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide sisaldus veres või FeNO, lähteväärtus. FEV₁ märkimisväärset paranemist täheldati juba teisel nädalal pärast dupilumabi esimest annust nii 200 mg kui ka 300 mg manustamisel ja see püsis 24. nädalani</p>	ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres							≥ 150 rakku/ μ L			≥ 300 rakku/ μ L				N	LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	N	LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 (0,13; 0,33) p<0,0001	65	0,43 (25,9)	0,26 (0,11; 0,40) p=0,0008	Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 (0,08; 0,27) p=0,0004	64	0,39 (25,8)	0,21 (0,06; 0,36) p=0,0063	Platseebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)	
ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres																																										
	≥ 150 rakku/ μ L			≥ 300 rakku/ μ L																																							
	N	LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	N	LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)																																					
Dupilumab 200 mg Q2W	120	0,32 (18,25)	0,23 (0,13; 0,33) p<0,0001	65	0,43 (25,9)	0,26 (0,11; 0,40) p=0,0008																																					
Dupilumab 300 mg Q2W	129	0,26 (17,1)	0,18 (0,08; 0,27) p=0,0004	64	0,39 (25,8)	0,21 (0,06; 0,36) p=0,0063																																					
Platseebo	127	0,09 (4,36)		68	0,18 (10,2)																																						
4.2.7a Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	<p>Astma raske ägenemiste aastamäär.</p> <p>Raske ägenemine oli defineeritud kui astma ägenemine, mille korral oli vajalik ravi süsteemse glükokortikosteroidiga vähemalt 3 päeva vältel; ja/või erakorraline haiglaravi; ja/või visiit erakorralise meditsiini osakonda, mille käigus oli vajalik süsteemse glükokortikosteroidi kasutamine</p> <p>Astmakontrolli küsimustiku (ACQ-5) ja astma elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ(S)) tulemused</p> <p>Ravivastuse määr defineeriti kui punktsumma paranemine 0,5 võrra või enam (ACQ-5 skaalal vahemikus 0...6 ja AQLQ(S) vahemikus 1...7).</p>																																										
4.2.8a Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p><u>Ägenemised</u></p> <p>Uuringu üldpopulatsiooni patsientidel, kes manustasid dupilumabi annuses 200 mg või 300 mg iga 2 nädala järel, vähenes raske astma ägenemiste aastamäär 70-70,5%</p> <p>Ägenemised vähenesid enam uuritavatel, kellel eosinofiilide sisalduse lähteväärtus veres oli kõrgem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 300 rakku/μL patsientidel vähenes vastav näitaja 71,2-80,7% • < 300 rakku/μL korral 59,9-67,6% <p>Raskete ägenemiste määr uuringus DRI12544 (44) (eosinofiilide lähteväärtus veres ≥ 150 rakku/μL ja ≥ 300 rakku)</p>																																										

Ravi	Eosinofiilide arvu lähteväärtus veres							
	≥ 150 rakku/μl				≥ 300 rakku/μl			
	Ägenemisi aastas			Vähene mine (%)	Ägenemisi aastas			Vähene mine (%)
	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95%CI)		N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95%CI)	
Kõik rasked ägenemised								
Uuring DRII2544								
Dupilumab 200 mg iga 2 nädala järel	120	0,29 (0,16; 0,53)	0,28 ^a (0,14; 0,55)	72%	65	0,30 (0,13; 0,68)	0,29 ^c (0,11; 0,76)	71%
Dupilumab 300 mg iga 2 nädala järel	129	0,28 (0,16; 0,50)	0,27 ^b (0,14; 0,52)	73%	64	0,20 (0,08; 0,52)	0,19 ^d (0,07; 0,56)	81%
Platseebo	127	1,05 (0,69; 1,60)			68	1,04 (0,57; 1,90)		

Astma kontroll/elukvaliteet
ACQ-5 ja AQLQ(S) paranemist täheldati juba teisel nädalal ja see püsis uuringu lõpuni. Olulisemat paranemist võrreldes lähteväärtustega täheldati dupilumabiga ravitud patsientidel eriti vere eosinofiilide lähtearvuga ≥300 rakku/μL alagrupis.

Uuring QUEST (45)																																	
4.2.1b Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	<p>III faasi randomiseeritud topeltpime 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 teise astmat kontrolliva ravimiga. Patsientide kaasamisel ei olnud miinimumnõuet eosinofiilide sisaldusele veres või teiste 2. tüüpi põletiku markeritele (nt. FeNO või IgE seerumis). Eelnevalt määratletud alarühma analüüsi kaasati patsiente, kelle eosinofiilide sisaldus veres oli ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL, 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.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Näitaja</th> <th>QUEST (n = 1902)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keskmine vanus, aastad (SD)</td> <td>47,9 (15,3)</td> </tr> <tr> <td>Naised, %</td> <td>62,9</td> </tr> <tr> <td>Astma kestus, aastad, keskmine (SD)</td> <td>20,94 (15,36)</td> </tr> <tr> <td>Ägenemisi keskmiselt eelmisel aastal (SD)</td> <td>2,09 (2,15)</td> </tr> <tr> <td>Inhaleeritav glükokortikosteroid suures annuses, %^a</td> <td>51,5</td> </tr> <tr> <td>Annuse eelne FEV₁, L, lähteväärtus (SD)</td> <td>1,78 (0,60)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine FEV₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)</td> <td>58,43 (13,52)</td> </tr> <tr> <td>FEV₁ pöördumus, % (SD)</td> <td>26,29 (21,73)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine ACQ-5 skoor (SD)</td> <td>2,76 (0,77)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine AQLQ skoor (SD)</td> <td>4,29 (1,05)</td> </tr> <tr> <td>Anamneesis atoopilisus, üld % (AD %, NP %, AR %)</td> <td>77,7 (10,3; 12,7; 68,6)</td> </tr> <tr> <td>Keskmine FeNO, ppb (SD)</td> <td>34,97 (32,85)</td> </tr> <tr> <td>FeNO, ppb, % patsientidest ≥25 ≥50</td> <td>49,6 20,5</td> </tr> <tr> <td>Keskmine seerumi üld-IgE, RÜ/mL (SD)</td> <td>432,40 (746,66)</td> </tr> <tr> <td>Eosinofiilide arvu keskmine algväärtus, rakku/μL (SD)</td> <td>360 (370)</td> </tr> </tbody> </table>	Näitaja	QUEST (n = 1902)	Keskmine vanus, aastad (SD)	47,9 (15,3)	Naised, %	62,9	Astma kestus, aastad, keskmine (SD)	20,94 (15,36)	Ägenemisi keskmiselt eelmisel aastal (SD)	2,09 (2,15)	Inhaleeritav glükokortikosteroid suures annuses, % ^a	51,5	Annuse eelne FEV ₁ , L, lähteväärtus (SD)	1,78 (0,60)	Keskmine FEV ₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)	58,43 (13,52)	FEV ₁ pöördumus, % (SD)	26,29 (21,73)	Keskmine ACQ-5 skoor (SD)	2,76 (0,77)	Keskmine AQLQ skoor (SD)	4,29 (1,05)	Anamneesis atoopilisus, üld % (AD %, NP %, AR %)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)	Keskmine FeNO, ppb (SD)	34,97 (32,85)	FeNO, ppb, % patsientidest ≥25 ≥50	49,6 20,5	Keskmine seerumi üld-IgE, RÜ/mL (SD)	432,40 (746,66)	Eosinofiilide arvu keskmine algväärtus, rakku/μL (SD)	360 (370)
Näitaja	QUEST (n = 1902)																																
Keskmine vanus, aastad (SD)	47,9 (15,3)																																
Naised, %	62,9																																
Astma kestus, aastad, keskmine (SD)	20,94 (15,36)																																
Ägenemisi keskmiselt eelmisel aastal (SD)	2,09 (2,15)																																
Inhaleeritav glükokortikosteroid suures annuses, % ^a	51,5																																
Annuse eelne FEV ₁ , L, lähteväärtus (SD)	1,78 (0,60)																																
Keskmine FEV ₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)	58,43 (13,52)																																
FEV ₁ pöördumus, % (SD)	26,29 (21,73)																																
Keskmine ACQ-5 skoor (SD)	2,76 (0,77)																																
Keskmine AQLQ skoor (SD)	4,29 (1,05)																																
Anamneesis atoopilisus, üld % (AD %, NP %, AR %)	77,7 (10,3; 12,7; 68,6)																																
Keskmine FeNO, ppb (SD)	34,97 (32,85)																																
FeNO, ppb, % patsientidest ≥25 ≥50	49,6 20,5																																
Keskmine seerumi üld-IgE, RÜ/mL (SD)	432,40 (746,66)																																
Eosinofiilide arvu keskmine algväärtus, rakku/μL (SD)	360 (370)																																

Eosinofiilide sisaldus veres, % patsientidest	71,4
≥150 rakku/μL	43,7
≥300 rakku/μL	

FEV₁ = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil (*Forced expiratory volume in 1 second*)

ACQ-5 = 5-komponendiline astma kontrolli küsimustik (*Asthma Control Questionnaire-5*);

AQLQ = astma elukvaliteedi küsimustik (*Asthma Quality of Life Questionnaire*); AD = atoopiline dermatiit;

NP = nina polüpoos; AR = allergiline riniit; FeNO = väljahingatava õhu fraktsioneeritud lämmastikoksiidi sisaldus (*fraction of exhaled nitric oxide*).

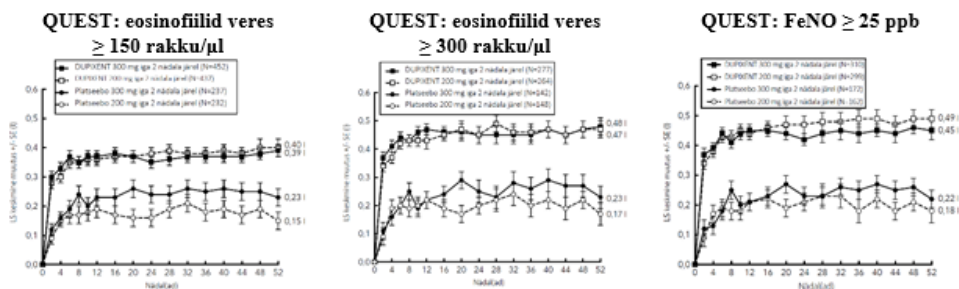
*Dupilumabi astmauringute populatsioon hõlmas patsiente, kes manustasid IKS keskmises või suure annuses. IKS keskmine annus oli määratletud võrdseks flutikasooniga annuses 500 μg ööpäevas või selle ekvivalendiga.

4.2.2b Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Dupilumab 200 mg või 300 mg iga kahe (Q2W) nädala tagant manustatuna subkutaanse süstina. Algannus on vastavalt 400 või 600 mg (45).																																																																																																																										
4.2.3b Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 2 nädala tagant																																																																																																																										
4.2.4b Uuringu pikkus	52 nädalat																																																																																																																										
4.2.5b Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	FEV ₁ muutus lähteväärtusega võrreldes, mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist 12. nädalal Raske astma ägenemiste aastamäär mõõdetuna üldpopulatsioonis ja alagruppides, mis põhinesid eosinofiilide sisaldusel veres ja FeNO'l.																																																																																																																										
4.2.6b Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p><u>Kopsufunktsioon</u></p> <p>ITT populatsioonis FEV₁ suurenes lähteväärtusest 12. nädalal järgnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dupilumab 200 mg rühmas vs. platseebo vastavalt 0,32L vs 0,18L (vahe 0,21L; p<0,001) • dupilumab 300 mg rühmas vs. platseebo – vastavalt 0,34L vs 0,21L (vahe 0,13L; p<0,001) <p>FEV₁ paranes enam uuritavatel, kellel oli suurem 2. tüüpi põletiku biomarkerid, nt eosinofiilide sisaldus veres või FeNO, lähteväärtus. Täpsemalt on uuringu tulemused esitatud järgnevates tabelites.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">Keskmise FEV₁ mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist muutus 12. nädalal uuringus QUEST (eosinofiilide lähteväärtus ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL) võrreldes lähteväärtusega (45).</th> </tr> <tr> <th>ravi</th> <th colspan="6">Eosinofiilide lähteväärtus veres</th> </tr> <tr> <th></th> <th colspan="3">≥150 rakku/μL</th> <th colspan="3">≥300 rakku/μL</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)</th> <th>LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)</th> <th>N</th> <th>LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)</th> <th>LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dupilumab 200 mg Q2W</td> <td>437</td> <td>0,36 (23,6)</td> <td>0,17 (0,11; 0,23) p<0,0001</td> <td>264</td> <td>0,43 (29,0)</td> <td>0,21 (0,13; 0,29) p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>232</td> <td>0,18 (12,4)</td> <td></td> <td>148</td> <td>0,21 (15,6)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dupilumab 300 mg Q2W</td> <td>452</td> <td>0,37 (25,3)</td> <td>0,15 (0,09; 0,21) p<0,0001</td> <td>277</td> <td>0,47 (32,5)</td> <td>0,24 (0,16; 0,32) p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>237</td> <td>0,22 (14,2)</td> <td></td> <td>142</td> <td>0,22 (14,4)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Keskmise FEV₁ muutus 12. nädalal ja 52. nädalal uuringu QUEST FeNO alarühmades võrreldes lähteväärtusega (45)</th> </tr> <tr> <th>ravi</th> <th colspan="3">12. nädal</th> <th colspan="2">52. nädal</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N</th> <th>LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)</th> <th>LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)</th> <th>LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)</th> <th>LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">FeNO ≥25 ppb</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab 200 mg Q2W</td> <td>288</td> <td>0,44 (29,0%)</td> <td>0,23 (0,15; 0,31) p<0,0001</td> <td>0,49 (31,6%)</td> <td>0,30 (0,22; 0,39) p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>157</td> <td>0,21 (14,1%)</td> <td></td> <td>0,18 (13,2%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dupilumab 300 mg Q2W</td> <td>295</td> <td>0,45 (29,8%)</td> <td>0,24 (0,16; 0,31) p<0,0001</td> <td>0,45 (30,5%)</td> <td>0,23 (0,15; 0,31) p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>167</td> <td>0,21 (13,7%)</td> <td></td> <td>0,22 (13,6%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">FeNO ≥50 ppb</td> </tr> <tr> <td>Dupilumab 200 mg Q2W</td> <td>114</td> <td>0,53 (33,5%)</td> <td>0,30 (0,17; 0,44) p<0,0001</td> <td>0,59 (36,4%)</td> <td>0,38 (0,24; 0,53) p<0,0001</td> </tr> <tr> <td>Platseebo</td> <td>69</td> <td>0,23 (14,9%)</td> <td></td> <td>0,21 (14,6%)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Keskmise FEV ₁ mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist muutus 12. nädalal uuringus QUEST (eosinofiilide lähteväärtus ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL) võrreldes lähteväärtusega (45).							ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres							≥150 rakku/μL			≥300 rakku/μL				N	LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	N	LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 (0,11; 0,23) p<0,0001	264	0,43 (29,0)	0,21 (0,13; 0,29) p<0,0001	Platseebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)		Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 (0,09; 0,21) p<0,0001	277	0,47 (32,5)	0,24 (0,16; 0,32) p<0,0001	Platseebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)		Keskmise FEV ₁ muutus 12. nädalal ja 52. nädalal uuringu QUEST FeNO alarühmades võrreldes lähteväärtusega (45)						ravi	12. nädal			52. nädal			N	LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	FeNO ≥25 ppb						Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) p<0,0001	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) p<0,0001	Platseebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)		Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) p<0,0001	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) p<0,0001	Platseebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)		FeNO ≥50 ppb						Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) p<0,0001	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) p<0,0001	Platseebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)	
Keskmise FEV ₁ mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist muutus 12. nädalal uuringus QUEST (eosinofiilide lähteväärtus ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL) võrreldes lähteväärtusega (45).																																																																																																																											
ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres																																																																																																																										
	≥150 rakku/μL			≥300 rakku/μL																																																																																																																							
	N	LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	N	LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)																																																																																																																					
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,36 (23,6)	0,17 (0,11; 0,23) p<0,0001	264	0,43 (29,0)	0,21 (0,13; 0,29) p<0,0001																																																																																																																					
Platseebo	232	0,18 (12,4)		148	0,21 (15,6)																																																																																																																						
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,37 (25,3)	0,15 (0,09; 0,21) p<0,0001	277	0,47 (32,5)	0,24 (0,16; 0,32) p<0,0001																																																																																																																					
Platseebo	237	0,22 (14,2)		142	0,22 (14,4)																																																																																																																						
Keskmise FEV ₁ muutus 12. nädalal ja 52. nädalal uuringu QUEST FeNO alarühmades võrreldes lähteväärtusega (45)																																																																																																																											
ravi	12. nädal			52. nädal																																																																																																																							
	N	LS keskmine erinevus vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	LS keskmine Δ vs lähteväärtusega 1 (%)	LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)																																																																																																																						
FeNO ≥25 ppb																																																																																																																											
Dupilumab 200 mg Q2W	288	0,44 (29,0%)	0,23 (0,15; 0,31) p<0,0001	0,49 (31,6%)	0,30 (0,22; 0,39) p<0,0001																																																																																																																						
Platseebo	157	0,21 (14,1%)		0,18 (13,2%)																																																																																																																							
Dupilumab 300 mg Q2W	295	0,45 (29,8%)	0,24 (0,16; 0,31) p<0,0001	0,45 (30,5%)	0,23 (0,15; 0,31) p<0,0001																																																																																																																						
Platseebo	167	0,21 (13,7%)		0,22 (13,6%)																																																																																																																							
FeNO ≥50 ppb																																																																																																																											
Dupilumab 200 mg Q2W	114	0,53 (33,5%)	0,30 (0,17; 0,44) p<0,0001	0,59 (36,4%)	0,38 (0,24; 0,53) p<0,0001																																																																																																																						
Platseebo	69	0,23 (14,9%)		0,21 (14,6%)																																																																																																																							

Dupilumab 300 mg Q2W	113	0,59 (37,6%)	0,39 (0,26; 0,52) p<0,0001	0,55 (35,8%)	0,30 (0,16; 0,44) p<0,0001
Platseebo	73	0,19 (13,0%)		0,25 (13,6%)	

FEV₁ märkimisväärsed paranemist täheldati juba teisel nädalal pärast dupilumabi esimest annust nii 200 mg kui ka 300 mg manustamisel ja see püsis 52. nädalani

Keskmine bronhodilataatori kasutamise eelne FEV₁ (l) muutus ajas (eosinofiilide lähteväärtus ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL ning FeNO ≥25 ppb) võrreldes lähteväärtusega uuringus QUEST (45).



Ägenemised

QUEST uuringu patsientidel, kes manustasid dupilumabi annuses 200 mg või 300 mg iga 2 nädala järel oluliselt vähenes raskete astmahoogude sagedus võrreldes platseeboga.

Raskete ägenemiste aastamäär ITT populatsioonis oli:

- Dupilumab 200 mg grupis 0,46 (95% CI, 0,39...0,53) või 47,7% väiksem (p<0,001) võrreldes sobitatud platseebo gruppiga 0,87 (95% CI, 0,72...1,05)
- Dupilumab 300 mg grupis 0,52 (95% CI, 0,45...0,61) või 46% (p<0,001) väiksem võrreldes sobitatud platseeboga 0,97 (95% CI, 0,81...1,16).

Ägenemised vähenesid enam uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide sisaldus veres või FeNO, lähteväärtus oli kõrgem. Täpsemalt on tulemused esitatud järgnevatel tabelites.

Raskete ägenemiste määr uuringus QUEST (45) (eosinofiilide lähteväärtus veres ≥150 rakku/μL ja ≥300 rakku/μL).

Ravi	Eosinofiilide arvu lähteväärtus veres							
	≥150 rakku/ μL				≥300 rakku/ μL			
	N	Ägenemisi aastas		Vähene mine (%)	N	Ägene isi aastas		Vähene mine (%)
Määr (95% CI)		Määrade suhe (95% CI)	Määr (95% CI)			Määrade suhe (95% CI)		
Dupilumab 200 mg Q2W	437	0,45 (0,37; 0,54)	0,44 (0,34; 0,58) p<0,0001	56%	264	0,37 (0,29; 0,48)	0,34 (0,24; 0,48) p<0,0001	66%
Platseebo	232	1,01 (0,81; 1,25)			148	1,08 (0,85; 1,38)		
Dupilumab 300 mg Q2W	452	0,43 (0,36; 0,53)	0,40 (0,31; 0,53) p<0,0001	60%	277	0,40 (0,32; 0,51)	0,33 (0,23; 0,45) p<0,0001	67%
Platseebo	237	1,08 (0,88; 1,33)			142	1,24 (0,97; 1,57)		

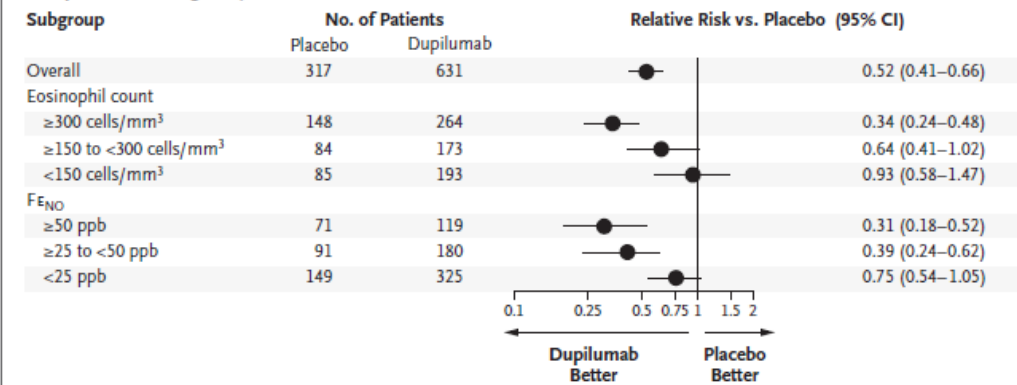
Raskete ägenemiste määr uuringus QUEST määratletud alagrupidena FeNO järgi (45).

Ravi	Ägenemisi aastas			Vähene mise protsent
	N	Määr (95% CI)	Määrade suhe (95% CI)	
FeNO ≥25 ppb				
Dupilumab 200 mg Q2W	299	0,35 (0,27; 0,45)	0,35 (0,25; 0,50) p<0,0001	65%
Platseebo	162	1,00 (0,78; 1,30)		
Dupilumab 300 mg Q2W	310	0,43 (0,35; 0,54)	0,39 (0,28; 0,54) p<0,0001	61%
Platseebo	172	1,12 (0,88; 1,43)		

FeNO ≥50 ppb

Dupilumab 00 mg iga 2 nädala järel	119	0,33 (0,22; 0,48)	0,31 (0,18; 0,52) p<0,0001	69%
Platseebo	71	1,057 (0,72; 1,55)		
Dupilumab 300 mg iga 2 nädala järel	124	0,39 (0,27; 0,558)	0,31 (0,19; 0,49) p<0,0001	69%
Platseebo	75	1,27 (0,90; 1,80)		

A Dupilumab, 200 mg Every 2 Wk, vs. Matched Placebo



B Dupilumab, 300 mg Every 2 Wk, vs. Matched Placebo

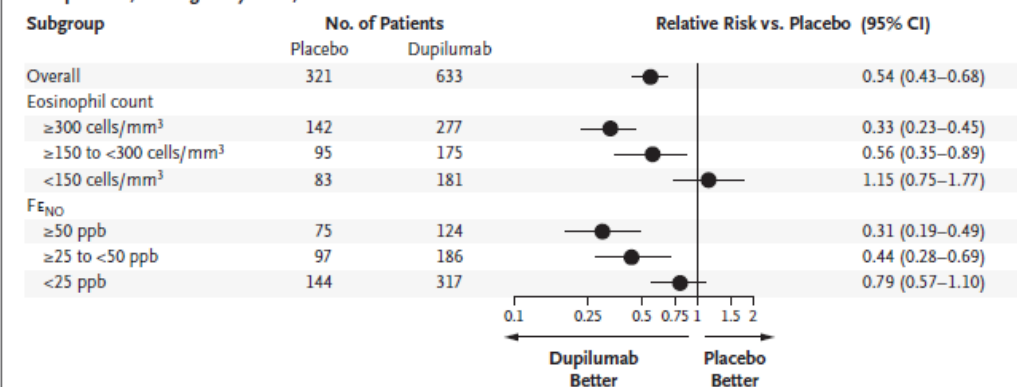


Figure 1. Forest Plots of the Risk of Severe Asthma Exacerbations in the Intention-to-Treat Population and in Subgroups Defined According to Baseline Blood Eosinophil Count and Baseline FE_{NO}. FE_{NO} denotes fraction of exhaled nitric oxide, and ppb parts per billion.

Uuringute DRI12544 (44) ja QUEST (45) koondanalüüsis vähenes hospitaliseerimiste ja/või erakorralise meditsiini osakonna visiitide arv astma ägenemise tõttu dupilumabi manustamisel annuses 200 mg või 300 mg vastavalt 25,5% ja 46,9% (SmPC)

4.2.7b Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

ACQ-5 (astma kontrolli küsimustik-5; *Asthma Control Questionnaire-5*) ja astma elukvaliteedi küsimustik AQLQ(S) (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) tulemused.
Ravivastuse määr defineeriti kui punktsumma paranemine 0,5 võrra või enam (ACQ-5 skaalal vahemikus 0...6 ja AQLQ(S) vahemikus 1...7).

4.2.8b Teiste tulemusnäitajate tulemused

Astmakontroll/elukvaliteet

ACQ-5 ja AQLQ(S) paranemist täheldati juba teisel nädalal ja see püsis QUEST uuringus 52. nädalani. Tulemus oli parem kõrgemate 2. tüüpi biomarkerite lähteväärtustega dupilumabiga ravitud patsientidel. Tabelis on toodud ACQ-5 ja AQLQ(S) ravivastuse määra tulemused 52. nädalal patsientidel, kellel olid 2. tüüpi põletiku markerite lähteväärtused suurenenud.

ACQ-5 ja AQLQ(S) ravivastuse määrad 52. nädalal uuringus QUEST (45)							
	ravi	Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥150 rakku/μL		Eosinofiilide lähteväärtus veres ≥300 rakku/μL		FeNO ≥25 ppb	
		N	Ravivastuse	N	Ravivastuse	N	Ravivastuse

			määr %		määr (%)		määr (%)
ACQ-5	Dupilumab 200 mg Q2W	395	72,9	239	74,5	262	74,4
	Platseebo	20	64,2	124	66,9	141	65,2
	Dupilumab 00 mg Q2W	408	70,1	248	71,0	277	75,8
	Platseebo	217	64,5	129	64,3	159	64,2
AQLQ(S)	Dupilumab 200 mg Q2W	395	66,6	239	71,1	262	67,6
	Platseebo	201	53,2	124	54,8	141	54,6
	Dupilumab 300 mg Q2W	408	62,0	248	64,5	277	65,3
	Platseebo	217	53,9	129	55,0	159	58,5

	Uuring VENTURE (46)		
4.2.1c Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühma lõikes ning nende lühiiseloost, nt vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	III faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga 24-nädalane suukaudse glükokortikosteroidi (OKS) vähendamise uuring 210 astmapatsiendil 2. tüüpi põletiku biomarkerite lähteväärtust piiritlemata, kes vajasis iga päev OKS lisaks inhaleeritava glükokortikosteroidi regulaarsele manustamisele suures annuses koos täiendava ravimiga. Kõik patsiendid kasutasid suukaudseid glükokortikosteroidide vähemalt 6 kuud enne uuringu algust. Skriiningperioodis kohandati OKS minimaalse efektiivse annuseni, ilma et astma kontrolli alt väljuks.		
	Platseebo (N=107)	Dupilumab (N=103)	Kokku (N=210)
Keskmine vanus aastates (SD)	50,7 (12,8)	51,9 (12,5)	51,3 (12,6)
Naiste %	61	60	60,5
Keskmine aeg esimesest OKS väljakirjutamisest, aastates (SD)	1,64 (3,54)	1,77 (3,52)	1,70 (3,52)
Ägenemisi keskmiselt eelmisel aastal (SD)	2,17 (2,24)	2,01 (2,08)	2,09 (2,16)
OKS annus, mg/päevas enne kohandamist (SD)	11,83 (6,02)	11,79 (6,40)	11,81 (6,20)
Kohandatud OKS annus, mg/päevas (SD)	11,75 (6,31)	10,75 (5,90)	11,26(6,12)
Annuse eelne FEV ₁ , L (SD)	1,63 (0,61)	1,53 (0,53)	1,58 (0,57)
Keskmine FEV ₁ algtasemel, % eeldatavast (SD)	52,69 (15,14)	51,64 (15,28)	52,18 (15,18)
Keskmine ACQ-5 skoor (SD)	2,58 (1,09)	2,42 (1,24)	2,50 (1,16)
Keskmine AQLQ skoor (SD)			4,35 (1,17)
Anamneesis ninapolüpoos, patsientide üldarv (%)	38 (36)	33 (32)	71 (34)
Anamneesis toiduallergia, patsientide üldarv (%)	10 (9)	10 (10)	20 (10)
Keskmine FeNO, ppb (SD)	39,62 (34,12)	35,55 (28,34)	37,61 (31,38)

	FeNO, ppb, % patsientidest ≥25 ≥50				54,3 25,2																																																																																			
	Keskmine seerumi üld IgE, RÜ/mL (SD)				430,58 (775,96)																																																																																			
	Eosinofiilide arvu keskmine lähteväärtus, rakku/µL (SD)	325 (298)	370 (316)		347 (307)																																																																																			
	Eosinofiilide sisaldus veres, % patsientidest ≥150 rakku/µL ≥300 rakku/µL				71,4 42,4																																																																																			
4.2.2c Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Patsientidele manustati dupilumabi algannus 600 mg või platseebot ning seejärel 300 mg dupilumabi (n=102) või platseebot (n=107) iga kahe nädala järel 24 nädala jooksul. Patsiendid jätkasid uuringu ajal seniste astmaravimite kasutamist. Nende suukaudse glükokortikosteroidi annust vähendati siiski iga 4 nädala järel OKS annuse vähendamise faasis (4...20. nädalal) seni, kuni püsis kontroll astma üle.																																																																																							
4.2.3c Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus																																																																																								
4.2.4c Uuringu pikkus	24 nädalat																																																																																							
4.2.5c Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Protsentuaalne suukaudse glükokortikosteroidi annuse vähenemine 24. nädalal, lähtudes suukaudse glükokortikosteroidi annusest mis säilitas kontrolli astma üle võrdluses eelnevalt optimeeritud suukaudse glükokortikosteroidi annusega.																																																																																							
4.2.6c Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Suukaudsete glükokortikosteroidide vähenemine võrreldes lähteväärtusega VENTURE-uuringus (46) (eosinofiilide arvu lähteväärtused veres ≥150 rakku/µL ja ≥300 rakku/µL ning FeNO >25 ppb) uuringus (24. nädal)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Eosinofiile ≥150 rakku/µL</th> <th colspan="2">Eosinofiile ≥300 rakku/µL</th> <th colspan="2">FeNO ≥25 ppb</th> </tr> <tr> <th>Dupilumab 300 mg Q2W N=81</th> <th>Platseebo N=69</th> <th>Dupilumab 300 mg Q2W N=48</th> <th>Platseebo N=41</th> <th>Dupilumab 300 mg Q2W N=57</th> <th>Platseebo N=57</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keskmine üldine vähenemine (%)</td> <td>75,91</td> <td>46,51</td> <td>79,54</td> <td>42,71</td> <td>77,46</td> <td>42,93</td> </tr> <tr> <td>Erinevus (%; 95% CI)</td> <td>29,39 (15,67; 43,12) p<0,0001</td> <td></td> <td>36,83 (18,94; 54,71) p<0,0001</td> <td></td> <td>34,53 (19,08; 49,97) p<0,0001</td> <td></td> </tr> <tr> <td>OKS ööpäevase annuse mediaanne vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%)</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>100</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Protsentuaalne vähenemine võrreldes lähteväärtusega</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>100%</td> <td>54,3</td> <td>33,3</td> <td>60,4</td> <td>31,7</td> <td>52,6</td> <td>28,1</td> </tr> <tr> <td>≥90%</td> <td>58,0</td> <td>34,8</td> <td>66,7</td> <td>34,1</td> <td>54,4</td> <td>29,8</td> </tr> <tr> <td>≥75%</td> <td>72,8</td> <td>44,9</td> <td>77,1</td> <td>41,5</td> <td>73,7</td> <td>36,8</td> </tr> <tr> <td>≥50%</td> <td>82,7</td> <td>55,1</td> <td>85,4</td> <td>53,7</td> <td>86,0</td> <td>50,9</td> </tr> <tr> <td>>0%</td> <td>87,7</td> <td>66,7</td> <td>85,4</td> <td>63,4</td> <td>89,5</td> <td>66,7</td> </tr> <tr> <td>Muutuseta või suurenemine või uuringus osalemise katkestamine</td> <td>12,3</td> <td>33,3</td> <td>14,6</td> <td>36,6</td> <td>10,5</td> <td>33,3</td> </tr> </tbody> </table> <p>Keskmine OKS annus vähenes dupilumabi grupis -70,1% ning platseebo grupis -41,9% (p<0,001). 48% dupilumabiga ravitud patsientidest lõpetas OKS kasutamise; platseebo grupis oli selliseid patsiente 25%.</p> <p>Kõikides dupilumabiga ravitud patsientide alagruppides oli saadud tulemus võrreldes platseeboga parema, kuigi esmase tulemusnäitaja suurusjärk sõltus vere eosinofiilide arvust (46).</p>						Eosinofiile ≥150 rakku/µL		Eosinofiile ≥300 rakku/µL		FeNO ≥25 ppb		Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Platseebo N=57	Keskmine üldine vähenemine (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93	Erinevus (%; 95% CI)	29,39 (15,67; 43,12) p<0,0001		36,83 (18,94; 54,71) p<0,0001		34,53 (19,08; 49,97) p<0,0001		OKS ööpäevase annuse mediaanne vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%)	100	50	100	50	100	50	Protsentuaalne vähenemine võrreldes lähteväärtusega							100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1	≥90%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8	≥75%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8	≥50%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9	>0%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7	Muutuseta või suurenemine või uuringus osalemise katkestamine	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3
	Eosinofiile ≥150 rakku/µL		Eosinofiile ≥300 rakku/µL		FeNO ≥25 ppb																																																																																			
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Platseebo N=57																																																																																		
Keskmine üldine vähenemine (%)	75,91	46,51	79,54	42,71	77,46	42,93																																																																																		
Erinevus (%; 95% CI)	29,39 (15,67; 43,12) p<0,0001		36,83 (18,94; 54,71) p<0,0001		34,53 (19,08; 49,97) p<0,0001																																																																																			
OKS ööpäevase annuse mediaanne vähenemine võrreldes lähteväärtusega (%)	100	50	100	50	100	50																																																																																		
Protsentuaalne vähenemine võrreldes lähteväärtusega																																																																																								
100%	54,3	33,3	60,4	31,7	52,6	28,1																																																																																		
≥90%	58,0	34,8	66,7	34,1	54,4	29,8																																																																																		
≥75%	72,8	44,9	77,1	41,5	73,7	36,8																																																																																		
≥50%	82,7	55,1	85,4	53,7	86,0	50,9																																																																																		
>0%	87,7	66,7	85,4	63,4	89,5	66,7																																																																																		
Muutuseta või suurenemine või uuringus osalemise katkestamine	12,3	33,3	14,6	36,6	10,5	33,3																																																																																		

Subgroup	no. of patients		Least-Squares Mean Difference (95% CI)		Overall P Value for Interaction
	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=103)			
≥300 or <300 cells/mm ³					
≥300	41	48		-36.8 (-54.7 to -18.9)	0.24
<300	66	55		-21.3 (-38.8 to -3.9)	
≥150 or <150 cells/mm ³					
≥150	69	81		-29.4 (-43.1 to -15.7)	0.71
<150	38	22		-26.9 (-54.5 to 0.7)	

	Eosinofiile ≥150 rakku/μL		Eosinofiile ≥300 rakku/μL		FeNO ≥25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Platseebo N=57
Patsientide hulk, kes saavutasid suukaudse glükokortikosteroidi annuse vähenemise tasemeni kuni <5 mg/ööpäevas	77	44	84	40	79	34
Šansside suhe (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04) p=0,0001		8,04 ^d (2,71; 23,82) p=0,0002		7,21 ^b (2,69; 19,28) p<0,0001	

4.2.7c Teised tulemusnäitajad
Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

Patsientide hulk, kes saavutasid suukaudse glükokortikosteroidi annuse vähenemise 24. nädalal kuni <5mg/päevas või vähemalt 50%.

Astma raske ägenemiste arv (vajas hospitaliseerimist, EMO-se pöördumist või ≥3 päevast ravi süsteemsete glükokortikosteroididega ≥2 korra suuremas annuses)

FEV₁ muutus (mõõdetuna enne bronhodilataatori manustamist) 2.,4.,8.,12.,16.,20. ja 24. nädalal

ACQ-5 skoori muutus 24. nädalal võrreldes lähteväärtustega.

ACQ-5 (astma kontrolli küsimustik-5; *Asthma Control Questionnaire-5*) ja astma elukvaliteedi küsimustik AQLQ(S) (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) tulemused.

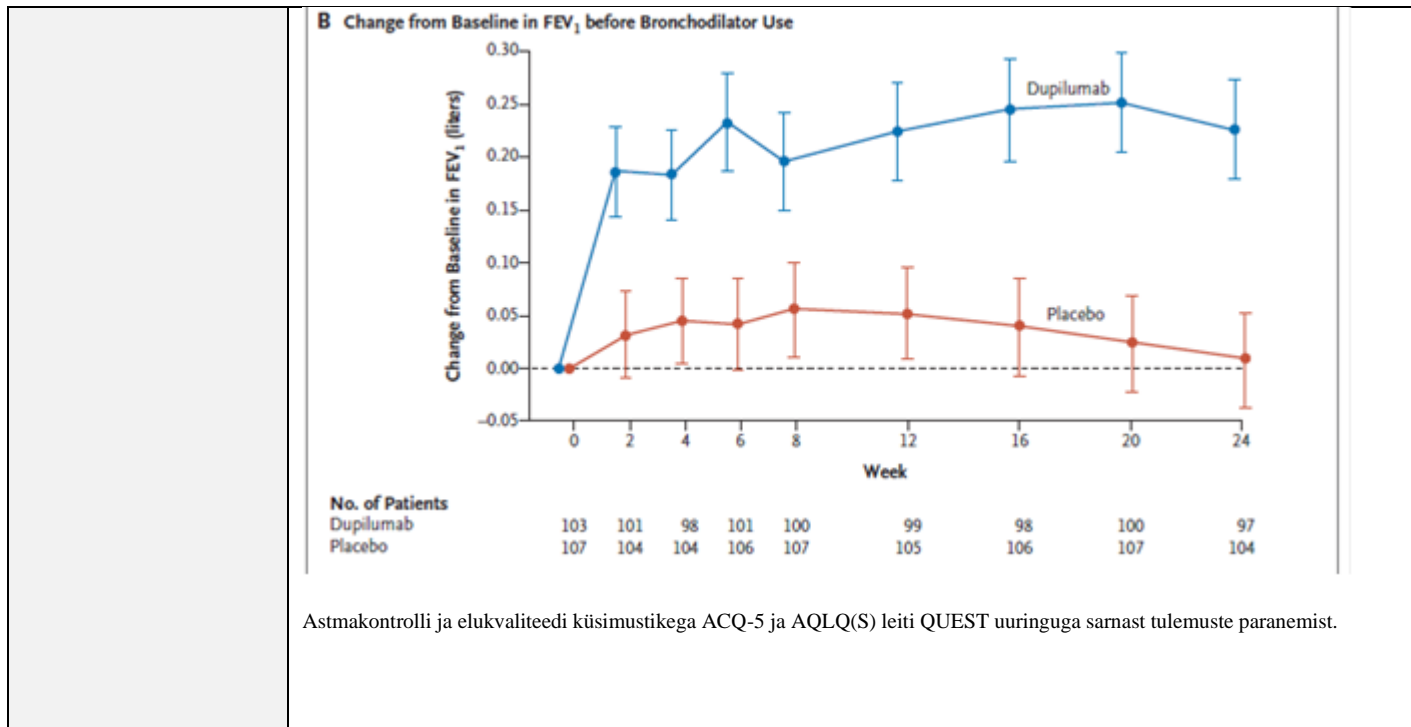
4.2.8c Teiste tulemusnäitajate tulemused

OKS annuse vähendamise vähemalt 50% saavutas 80% dupilumabiga ravitud patsientidest vs. 50% platseebo grupist; OKS annuse vähendamise tasemeni kuni <5 mg/ööpäevas saavutas dupilumabiga 69% patsientidest vs. 33% platseeboga;

	Eosinofiile ≥150 rakku/μL		Eosinofiile ≥300 rakku/μL		FeNO ≥25 ppb	
	Dupilumab 300 mg Q2W N=81	Platseebo N=69	Dupilumab 300 mg Q2W N=48	Platseebo N=41	Dupilumab 300 mg Q2W N=57	Platseebo N=57
Patsientide hulk, kes saavutasid suukaudse glükokortikosteroidi annuse vähenemise tasemeni kuni <5 mg/ööpäevas	77	44	84	40	79	34
Šansside suhe (95% CI)	4,29 ^c (2,04; 9,04) p=0,0001		8,04 ^d (2,71; 23,82) p=0,0002		7,21 ^b (2,69; 19,28) p<0,0001	

Raske astma ägenemiste arv dupilumabiga ravitud üldpopulatsioonis oli 59% väiksem võrreldes platseeboga (95%CI, 37...74); alagrupid vere eosinofiilide arvuga ≥300 rakku/μL oli ägenemiste arv dupilumabi grupis 71% väiksem.

FEV₁ suurenes kogu dupilumabi populatsioonis 0,22 L enam (95%CI 0,09...0,34) võrreldes platseeboga; eosinofiilide arvuga >300 rakku/μL alagrupid oli vastava näitaja erinevus 0,32 L dupilumabi kasuks.



Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Süstekohta reaktsioonid (SmPC)
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Konjunktiviit, silmasügelus, blefariit, suu herpes, peavalu (SmPC)
Rasked kõrvaltoimed	Dupilumabi manustamise järgselt atoopilise dermatiidi ja astma uuringute programmides on väga harva teatatud seerumtõvest, seerumtõvelaadsetest ja anafülaktilisest reaktsioonist (SmPC)
Võimalikud tüsistused	
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.	
Nt: Perifeerset dopaminergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.	

4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas	
Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.	
Dupilumab sai astmaravi näidustuse EUs alles 2019. a. suvel. Publitseeritud andmeid dupilumabi kasutamisest astma näidustusel väljaspool uuringuid tänaseks veel pole. Eestis on dupilumab kantud HK raviteenusteniimekirja raske atoopilise dermatiidi raviks (41). Meie andmetel pole sellest ajast ükski Eesti patsient pidanud ravi dupilumabiga katkestama ei ebaefektiivsuse ega kõrvaltoimete tõttu.	
Süsteemse (kiire või aeglase) ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb dupilumabi manustamine viivitamatult lõpetada ja alustada asjakohast ülitundlikkusreaktsiooni ravi (vt. ravimiomaduste kokkuvõte) (24).	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega		
5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu		
Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.		
Alternatiivi liik	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused,	Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood,	Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info

<i>soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>		<i>ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	
1. Tervishoiuteenused		242R: Bioloogiline ravi anti-IL-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur (mepolizumab, benralizumab või reslizumab).	Enim kasutatud toimeaine on mepolizumab (anti-IL-5 monoklonaalsed antikehad)
2.			
3.			
5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendus põhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
GINA (Global Initiative for Asthma) Global Strategy for Asthma Management and Prevention (6, 7)	2019	<p>GINA ravijuhistes (6, 7) on astma fenotüübist lähtuv bioloogilise ravi lisamine näidustatud raske allergilise või raske 2.tüüpi põletiku poolt juhitud astma korral ravi 5. astmes, kui kogu eelnev (4.-5. astmes) kontrolliv ravi on juba rakendatud ning sellele vaatamata astma kontroll pole saavutatud. Lisatav säilitusravi (<i>maintenance</i>) OKS-ga (mOKS) väikeses annuses (<7,5 mg päevas prednisooniekvivalendis) võib osal raske astmaga täiskasvanu patsientidest olla efektiivne (Tõendus D), kuid on alati seotud oluliste kõrvaltoimetega (Tõendus B).</p> <p>Taotletav: Lisatav anti-IL-4Rα ravi (dupilumab s/c) vanuses ≥ 12 a. raske 2. tüüpi või mOKS ravi vajava astma korral.</p> <p>Alternatiiv: Lisatav anti-IL5/5R ravi (mepolizumab s/c vanuses ≥ 12a.; reslizumab i/v vanuses ≥ 18 a.) või (benralizumab s/c vanuses ≥ 12a) raske eosinofiilse astma korral, mis ei ole kontrolli all GINA 4.-5. astme (6) raviga</p>	<p>Tõendus põhise tase A</p> <p>Tõendus põhise tase A</p>
GINA Pocket Guide for Health Professionals „Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients“ ²³	2019	<p>Otsustamise algoritm</p> <p><u>Kas bioloogiline ravi on näidustatud?</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kaalu 2. tüüpi põletiku mõjutava bioloogilise ravi lisamist patsiendile eosinofiilse või allergilise biomarkeri olemasolul või mOKS ravi vajaduse korral, kellele vaatamata kõrges annuses IKS-LABA ravile esinevad astma ägenemised või sümptomite üle kontroll on puudulik. <p><u>Missugusest bioloogilisest ravimist tuleks alustada?</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anti-IgE, kui*: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Esineb sensibiliseeritus nahatorketestidele või spetsiifiline IgE seerumis ✓ Astma ägenemised viimase aasta (viimase 12 kuu) jooksul • Anti-IL5/anti IL5R, kui***: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Astma ägenemised viimase aasta (viimase 12 kuu) jooksul ✓ Perifeerse vere eosinofiilide hulk $\geq 300/\mu\text{L}$ • Anti-IL4Rα (dupilumab käesolevas kontekstis), kui***: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Astma ägenemised viimase aasta (viimase 12 kuu) jooksul ✓ Perifeerse vere eosinofiilide hulk $>150/\mu\text{L}$ <p>või FeNO ≥ 25 ppb või püsiravi OKS'ga on vajalik</p> <p>*Tegurid, mis ennustavad head ravivastust anti-IgE-ravile: • Perifeerse vere eosinofiilide hulk $\geq 260/\mu\text{L}$ ++ • FeNO ≥ 20 ppb + • Kliinilised astmasümptomid on selgelt allergenidega seotud+ • Astma algus lapseas +</p> <p>**Tegurid, mis ennustavad head ravivastust anti-IL5/anti IL5R-ravile: • Kõrgem perifeerse veer eosinofiilide hulk +++ • Rohkem ägenemisi viimase aasta (viimase 12 kuu) jooksul +++</p>	

		<ul style="list-style-type: none"> • Astma algus täiskasvanueas ++ • Ninapolüpoos ++ <p>***Tegurid, mis ennustavad head ravivastust anti-IL4Rα-ravile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kõrgem perifeerse veer eosinofiilide hulk +++ • Kõrgem FeNO +++ 	
Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline (3)	2019	<p>Task Force soovitus: Aalternatiivse raviviisi osas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lisatav anti-IL-5 ravi on soovitatav täiskasvanutele kontrollimata raske eosinofiilse fenotüübiga ja raske glükokortikosteroididest sõltuva astmaga patsientidele • Vere eosinofiilide arv $\geq 150/\mu\text{L}$ võib olla kasutatud anti-IL5-ga ravi alustamise aluseks eelnevate ägenemistega raske astmaga täiskasvanutel patsientidel • Suurema tõenäosusega saavad IgE-ga ravist kasu need raske allergilise astmaga >12 aastased patsiendid, kelle eosinofiilide arv veres on $\geq 260/\mu\text{L}$ • Suurema tõenäosusega saavad IgE-ga ravist kasu need raske allergilise astmaga >12 aastased patsiendid, kelle FeNO on $\geq 19,5$ ppb <p>Käesolevalt taotletava teenuse osas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dupilumab on soovitatud raske eosinofiilse astmaga täiskasvanud patsientidel ja glükokortikosteroididest sõltuva raske astma korral vaatamata eosinofiilide arvule 	<p>Soovitus tugevus – tingimuslik; tõendus põhise tase (erineb sõltuvalt ravimist)</p> <p>Soovitus tugevus – tingimuslik; tõendus põhise tase- madal</p> <p>Soovitus tugevus – tingimuslik; tõendus põhise tase- madal</p> <p>Soovitus tugevus – tingimuslik; tõendus põhise tase- madal</p> <p>Soovitus tugevus – tingimuslik; tõendus põhise tase- madal</p>
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega <i>Esitada kokkuvõtvat teenuse oodatavad lühiki- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i> <i>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</i></p>			
<p>Ravi dupilumabiga vähendab oluliselt astma ägenemisi nii mõõduka kui ka raske eosinofiilse astmaga patsientidel (ka hospitaliseerimisi), parandab oluliselt kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust (koos sellega ka viimaste kõrvaltoimede ning ravi tüsistusi) (17, 44-46). Kuigi dupilumab osutus efektiivseks kõikides uuritud patsientide alagruppides, olulisemad tulemused (sh. ägenemised vähenesid enam) saavutati uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide sisaldus veres või FeNO, lähteväärtus oli kõrgem (17, 44-46).</p> <p>Otseselt võrdlevaid uuringuid dupilumabi ja teiste monoklonaalsete antikehade vahel astma ravis tehtud ei ole. Publitseeritud võrgustikmetaanalüüsid (NMA) ei ole nende võrdlemisel kindla järelduseni jõutud, kuna uuringute populatsioonid on erinevad ja tulemused varieeruvad sõltuvalt alagruppide valikukriteeriumidest (25, 27). Samas piiratud patsientide arv alagruppides ei võimalda tihti saavutada statistiliselt usaldusväärset erinevust tulemuste võrdlemiseks (26).</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2018. a. publitseeriti NMA anti-IL-4, -IL-5/5R ja -IL-13 ravimite toimest eosinofiilse astma korral (25). Publikatsiooni aluseks oli PubMed andmebaasi uuringud, mis olid avaldatud 2017. a. 15. detsembri seisuga. Metaanalüüsi kaasati 26 kliinilist uuringut 8444 astmapatsiendil. 7 uuringus kasutati benralizumabi, 2 uuringus dupilumabi, 7 uuringus mepolizumabi, 4 uuringus lebriluzumabi ja 2 uuringus tralokinumabi. Suuremat kopsufunktsiooni paranemist FEV₁ järgi platseeboga võrreldes leiti dupilumabiga 0,16L (95% CI: 0,08...0,24), millele järgnesid reslizumab 0,13 L (95% CI: 0,10...0,17) ja benralizumab 0,12 L (95% CI: 0,08...0,17). Astmakontrolli küsimustiku ACQ skoor langes mepolizumabiga keskmiselt -0,42 punkti (95% CI: -0,55...-0,29), dupilumabiga -0,31 (95% CI: -0,50...-1,12), millele järgnes benralizumab -0,28 (95% CI: -0,38...-0,18). Suuremat elukvaliteedi paranemist leiti dupilumabiga 0,27 (95% CI: 0,09...0,45), mepolizumabiga 0,26 (95% CI: 0,15...0,37) ja benralizumabiga 0,26 (95% CI: -0,05...0,30) (25). • Astma ägenemiste aastamäär oli analüüsitud 6 benralizumabiga, 4 reslizumabiga, 6 mepolizumabiga ja 2 dupilumabiga tehtud uuringus (25). 			

Kuigi kõik mainitud ravimid vähendasid astma ägenemiste aastamäära, oli statistiliselt oluline muutus saavutatud ainult dupilumabiga ja reslizumabiga (RR:0,37 (95%CI: 0,17...0,80) ja 0,64 (95%CI: 0,53...0,78) (25).

- 2019. a. publitseeritud NMAs „Monoclonal antibodies in type 2 asthma“ (30 uuringut PubMed ja Web of Science andmebaasidest) selgitati monoklonaalsete antikehade efektiivsust (27). Mepolizumab, reslizumab ja benralizumab vähendasid astma ägenemiste arvu platseeboga võrreldes oluliselt rohkem (vastavalt 47-51%, 50-60% ja 28-51%). Dupilumab vähendas sõltumatult perifeerse vere eosinofiilide lähteväärtusest oluliselt ägenemiste arvu nii 200 mg kui 300 mg Q2W annustamisel (vastavalt 46,9% ja 70,5%). Samas oli näha, et kõrgema eosinofiilide ja FeNO-ga patsientidel saavutati paremaid tulemusi (27). Kogu dupilumabiga Q2W populatsioonis vähenes astma ägenemistega seoses asetleidnud hospitaliseerimiste ning EMO-sse pöördumiste arv 46,8%, kuid mitte ükski bioloogiline ravim ei näidanud statistiliselt olulist paremust teistega võrreldes (27).
- The Institute for Clinical and Economic Review (ICER'i) tõendusraportis „Bioloogilised ravimid astma ravis 2018“ (26) toodi välja, et iga uuritud ravim (mepolizumab, reslizumab, dupilumab – 2 annuses, omalizumab ja benralizumab) vähendas uuringutes astma ägenemiste aastamäära ligi 50%, kuid see tulemus (olles spetsiifiline populatsioonile, milles ravimit uuriti) oli pigem varieeruv sõltuvalt patsientide valikust. Selleks et tulemused muuta omavahel võrreldavateks, teostati võrgustikmetaanalüüsi ühtlasema populatsiooniga alagrupis (perifeerse vere eosinofiilid ≥ 300 rakku/ μL , ägenemiste arv aastas ≥ 2 , ACQ skoor $\geq 1,5$), mis näitas olulist ägenemiste arvu vähendamist võrreldes platseeboga vaid dupilumabil ja mepolizumabil (vt. allolevas tabelis ES6). Kõige enam vähendas ägenemiste arvu dupilumab ning kõige vähem benralizumab, kuid ravimite omavaheline võrdlus ei näidanud statistilist olulisust. Antud alagrupis saavutatud tulemused olid tunduvalt paremad, kui kogu uuringus dupilumabi, mepolizumabi, omalizumabi ja reslizumabi korral (26). Benralizumabiga sellist erinevust ei leitud, kuna uuringu kogupopulatsioon oli NMA alagrupile üsna lähedane (26).

Table ES6. NMA Results Comparing the Relative Rate of Asthma Exacerbations for Five Biologic Therapies

Dupilumab200								
1.00 (0.33, 3.00)	Dupilumab300							
0.78 (0.15, 4.09)	0.78 (0.15, 4.20)	Omalizumab						
0.75 (0.16, 3.70)	0.75 (0.16, 3.69)	0.97 (0.18, 5.20)	Reslizumab					
0.72 (0.18, 2.89)	0.72 (0.18, 2.87)	0.92 (0.21, 4.10)	0.95 (0.24, 3.86)	Mepolizumab				
0.44 (0.11, 1.74)	0.44 (0.11, 1.76)	0.57 (0.13, 2.41)	0.59 (0.15, 2.30)	0.62 (0.20, 1.89)	Benralizumab			
0.26 (0.08, 0.79)	0.26 (0.08, 0.80)	0.33 (0.10, 1.14)	0.34 (0.11, 1.03)	0.36 (0.16, 0.81)	0.59 (0.26, 1.29)	Placebo		

Each box represents the estimated rate ratio and 95% credible interval for the combined direct and indirect comparisons between two drugs. Estimates in bold signify that the 95% credible interval does not contain 1.

- Põhjalikumad erinevate alagrupide võrdlemiseks korraldatud Bucher NMA (täna teadaolevates tingimustes sobivaim lähenemisviis astma bioloogiliste ravimite kaudeks võrdlemiseks) (47) publikatsiooni oodatakse 2020. a. esimeses kvartalis.

Lähtuvalt GINA soovituselt „kuidas valida esimest bioloogilist ravimit“ eeldatakse dupilumabi sobilikust laiemale patsientide populatsioonile võrreldes anti-IL5/5R ravimitega (6, 7). Kui viimaseid soovitakse patsientidele, kellel vere eosinofiilide tase on >300 rakku/ μL , siis dupilumab on sobilik patsientidele nii FeNO ≥ 25 ppb kui ka vere eosinofiilidega ≥ 150 rakku/ μL korral, kusjuures mõlemad kriteeriumid ei pea korraga esinema (6, 7). Lisaeeliseks on võimalus patsiendil dupilumabi ise endale kodus subkutaanselt süstida, mis tähendab haigekassale kokkuvõidu, kuna anti-IL-5/5R ravimite ja omalizumabi manustamine teostatakse käesoleva hetke seisuga vaid valitud haiglates.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi peab alustama arst, kes on kogenud bioloogiliste ravimite kasutamises. Patsient võib dupilumabi süstida endale ise või dupilumabi võib manustada patsiendi hooldaja, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane. Manustamine on subkutaanne. Dupilumabi manustatakse nahaaluse süstina reide või kõhtu, v.a. 5 cm piirkond naba ümbruses. Kui süsti teeb keegi teine, võib süstida ka õlavarde.

Dupilumabi soovitatav annus täiskasvanutel ja noorukitel (vanuses vähemalt 12 aastat) on (24):

- suukaudset glükokortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel või kaasuva ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosiniidiga täiskasvanutel on algannus 600 mg (kaks 300 mg süsti), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstina;
- kõikidele teistele patsientidele algannusena 400 mg (kaks 200 mg süsti), millele järgneb 200 mg igal teisel nädalal, manustatuna subkutaanse süstina.

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust tuleb kaaluda vähemalt üks kord aastas, tuginedes arsti hinnangule patsiendi astma üle kontrolli saavutamise taseme kohta.

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev keskus piirkondliku haigla (SA Tartu Ülikooli Kliinikum (kopsukliinik) või SA Põhja Eesti Regionaalhaigla (pulmonoloogiakeskus)) tasandil. Kõikideks eelnimetatud tegevusteks on vajalikud pulmonoloogidest või

	kliinilisest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva ekspertkomisjoni otsused. Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, stacionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Patsient on ambulatoorsel jälgimisel, kuid ravimi manustamine (iseseisev) võib toimuda kodus.
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Pulmonoloogia, immunoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	
Ravi saab määrata pulmonoloog või kliiniline immunoloog-allergoloog pulmonoloogidest või kliinilisest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.	
7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>	
Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduurirume. Suur osa manustamistest toimub patsiendi poolt või patsiendi hooldaja poolt, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane.	

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Ei ole asjakohane.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei ole asjakohane.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ei ole asjakohane.
8.5 Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole asjakohane.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole asjakohane.

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1 (= 2 manustamist)	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	5 uut + 2 ravi muutmist vajavat patsienti (ümberlülitumine muult raske astma vastaselt bioloogiliselt ravimilt)	13* manustamist (keskmine esimesel raviaastal)	13 × 7 = 91 korda
2. aasta	7 + 5 (uued patsiendid)	26 × 7 manustamist + 13* × 5 manustamist	227 korda
3. aasta	12 + 5 (uued patsiendid)	26 × 12 manustamist + 13* × 5 manustamist	357 korda
4. aasta	17 + 5 (uued patsiendid)	26 × 17 manustamist + 13* × 5 manustamist	487 korda
*Keskmine tähendab 6,5 ravijuhutu või poolt aastat			
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Dupilumabi lisamine Eesti Haigekassa raviteenuste hulka ei suurendaks bioloogilist ravi vajavate patsientide prognoositud üldarvu (42), mis Eesti Kopsuarstide Seltsi hinnangul on umbes 80 patsienti (42), kelle haigus ei ole maksimaalses annuses tavaraviga kontrolli all ja kellest hetkel saab bioloogilist ravi 44 patsienti, järelkult on ravimata veel ca 36 patsienti. Teiste sõnadega, patsiendid, kelle haigus ei ole tavaraviga kontrollitav, vajavad bioloogilist ravi ja nende hulk on ajas püsiv. Dupilumab on näidanud efektiivsust patsientidel, kelle vere eosinofiilide hulk on ≥150 rakku/μL. See piirang eristab dupilumabi varasematest Eestis kasutatavatest bioloogilistest ravimitest. Dupilumab on näidanud efektiivsust FeNO tasemel ≥25 ppb, mis on ka FeNO dupilumabiga ravi alustamise kriteerium kõikides ravijuhistes (3, 6, 7). Arvestades patsientide haiguse raskust, ei ole põhjendatud FeNO tasemel seadmine kõrgemale tasemele. Eesti Haigekassa saab kulutusi astma bioloogilisele ravile piirata rahastatud ravijuhude piiramisega.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			
9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve	

		erialade lõikes
SA Tartu Ülikooli Kliinikum kliinik	Pulmonoloogia ja Immunoloogia	30%
Põhja Eesti Regionaalhaigla	Pulmonoloogia ja Immunoloogia	30%
SA Tallinna Lastehaigla	Pulmonoloogia, Immunoloogia ja Allergoloogia	5%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Pulmonoloogia ja Immunoloogia	5%
AS Lääne-Tallinna Keskhaigla	Pulmonoloogia ja Immunoloogia	5%
SA Pärnu Haigla	Pulmonoloogia ja Immunoloogia	5%
SA Ida-Viru Keskhaigla	Pulmonoloogia ja Immunoloogia	20%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei lisandu.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei lisandu.
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Asendab dupilumab-raviks sobilike patsientide lõikes osaliselt (kuni 30% ulatuses) 345R ja 242R. Ei asenda seega nimetatud teenuseid 100%-liselt. Põhjendus: dupilumab on eelmistest astma korral kasutatavatest monoklonaalsetest antikehadest laiem spektriga sobides ravima nii allergilist (Th2-vahendatud), kui mitteallergilist eosinofiilset (ILC2-vahendatud) astmat kui ka nende segavorme (kõik koos 2. tüüpi astmat) (15, 17).
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Vt. punktid 9.3. ja 10.3. Uute ravijuhtudena prognoosime 70% astma bioloogiliseks raviks dupilumabiga sobilikest ravijuhtudest ja kuni 30% siirdumistena dupilumab-ravile varasematelt teenustelt 345R ja 242R.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Täiendavaid teenuseid ei lisandu.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Vastavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetusel võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Otsesed andmeid töövõimetusel kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi dupilumabiga vähendab oluliselt astma ägenemisi nii mõõduka kui ka raske eosinofiilse astmaga patsientidel (sealh. hospitaliseerimisi), parandab oluliselt kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust (koos sellega ka viimaste kõrvaltoimeid ning ravi tüsistusi) (17, 25-27, 44-46), on kaudne efekt läbi nimetatud muutuste tuntav. Võrreldes alternatiiviga (ravi anti-IL5/5R raviga, teenuskood 242R), siis võrgustikmetaanalüüside andmetel erinevust mõju osas töövõime kestusele ei ole (25-27).
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole andmeid töövõimetusel viibimise kohta taotletava teenuse korral.

11. Kulud ja kulutõhusus

<p>11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus <i>Esitada taotletava tehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>		
<p>Dupilumab on Eestis kättesaadav teenuskoodiga 252R raske atoopilise dermatiidiga patsientidele. Uue näidustuse lisamisel tervishoiuteenuste loetellu dupilumabi hind ei muutu.</p>		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloha hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>Esitab ravimi müügilohoidja.</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a. ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas ravimis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Esitab ravimi müügilohoidja (Sanofi-Aventis Estonia OÜ)	2020	Esitab ravimi müügilohoidja (Sanofi-Aventis Estonia OÜ)
<p>Ühendkuningriigid (The National Institute of Clinical excellence, NICE) hindavad hetkel taotluselust ravimit (GID-TA10276). Publikatsiooni on oodata 06.05.2020. Hinnatakse dupilumabi kulutõhusust optimeeritud standardravil olevatel (koos või ilma OKS ravita) raske astmaga patsientidel, kellele bioloogilised ravimid on näidustatud. Dupilumabi võrreldakse benralizumabi-, mepolizumabi-, reslizumabi- ja omalizumabiga.</p>		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i> <i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse §31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i> 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</p>		
<p>Kui arvestada haiguse (raske astma) mõju inimese sotsiaalsele ja terviselikule seisundile ning tööväimele, ei ole omavastutus põhjendatud.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Täpse sihtgrupi korral (personaliseeritud näidustusel) ei ole teenuse osutamisega taotletav eesmärk saavutatav teiste, odavamate meetoditega – sellistega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) Teenus on suunatud haiguse ravimisele või kergendamisele, mitte esmajoonelise elukvaliteedi parandamisele; elukvaliteedi paranemine tekib teenusest saadava kaudse lisaefektina tänu haiguse ravimisele; 3) Kindlustatud isikud ei ole üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma, selline otsus tuleneb ennekõike teenuse/ravimi hinnast ja teenuse kulude katmine eeldab solidaarmeditsiinilist lähenemist. 		

<p>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</p>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ravi dupilumabiga ei too kaasa teenuse väärkasutuse riske. Riskid on maandatud seeläbi, et ravi dupilumabiga tohib ordneerida üksnes pulmonoloog või kliiniline immunoloog-allergoloog vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni positiivse otsuse otsusel. Ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemise kontrollituse põhjal.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Dupilumabiga ravi alustamise kriteeriumid on selgelt määratletud, kergesti järgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks, mis võiksid viia selle tervishoiuteenuse liigkasutamiseni.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei mõjuta ravi tulemusi. Ravisoostumust on võimalik jälgida ning ravi jätkamise otsus vaadatakse üle mistahes hetkel, aga mitte harvemini kui vähemalt kord aastas haiguse raskusastme ja ägenemise kontrollituse põhjal.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks	Jah. Asjakohased on uuele teenuskoodile „Bioloogiline ravi interleukiin

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus⁸ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord⁴

⁹ Kättesaadav: https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	(IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur ⁴ kehtestatud rakendustingimused.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</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 pulmonoloogidest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva ekspertkomisjoni otsused). Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.	
Ravi dupilumabiga (interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga) alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral: <ol style="list-style-type: none"> 1) patsiendil on kliinilistel andmetel 2. tüüpi põletikust juhitud astma; 2) lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus on olnud vähemalt 25 ppb eelneva 12 kuu jooksul või eosinofiilide arv perifeerses veres on olnud vähemalt 150 raku/μL 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 (GKS) 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 pikatoimeline antikolinergiline aine või antileukotrieen. Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos; 5) patsient, kes vajab regulaarset süsteemset ravi süsteemse GKS-ga või korduvaid pikaajalisi GKS-ravi kuure, samuti patsient, kellele süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid) või kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud või kellel on sõltuvus süsteemsest GKS-st, 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 allergen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud; 7) patsient ei suitseta; 8) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud ning ravisoostumus on hinnatud piisavaks. <p>Kui 12 nädala möödumisel ravi alustamisest dupilumabiga ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul astma ravi tulemused kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetria 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.</p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Powwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebiline. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiaid.

1. Godar M, et al. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *Mabs* 2018;10:34-45. (<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2017.1392425>)
2. Lambrecht BN, et al. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015;16:45-56. (<https://www.nature.com/articles/ni.3049>)
3. Holguin F, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2019. (<https://erj.ersjournals.com/content/early/2019/09/19/13993003.00588-2019>)
4. Pavord ID, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018;391:350-400. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617308796?via%3Dihub>)
5. Kuruvilla ME, et al. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2019;56:219-33. (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12016-018-8712-1>)
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma and management and prevention. Revised 2019. <http://www.ginasthma.org>.
7. The Global Initiative for 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>.
8. Hanania NA, et al. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy A Randomized Trial. *Ann Int Med* 2011;154:573-82. (<https://annals.org/aim/fullarticle/746947/omalizumab-severe-allergic-asthma-inadequately-controlled-standard-therapy-randomized-trial>)
9. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019;68:158-66. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893019300139?via%3Dihub>)
10. Lai T, et al. Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:8191. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25645133>)
11. Busse W, et al. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:190-+. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674918312788?via%3Dihub>)
12. Pavord ID, et al. Controversies in Allergy: Should Severe Asthma with Eosinophilic Phenotype Always Be Treated with Anti-IL-5 Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1430-6. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219819302739?via%3Dihub>)
13. van der Schaft J, et al. Dupilumab after the 2017 approval for the treatment of atopic dermatitis: what's new and what's next? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:341-9. (<https://insights.ovid.com/crossref?an=00130832-201908000-00012>)
14. Sanchez-Borges M, et al. New and Potential Treatments for Atopic Dermatitis: Biologicals and Small Molecules. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19. (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11882-019-0849-3>)
15. Harb H, et al. Mechanisms of Dupilumab. *Clin Exp Allergy* 2019. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cea.13491>)
16. Gandhi NA, et al. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016;15:35-50. (<https://www.nature.com/articles/nrd4624>)
17. Grey A, et al. Dupilumab in the treatment of asthma. *Immunotherapy* 2019;11:859-72. (<https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2019-0008>)

18. Simpson JL, *et al.* Inflammatory subtypes in asthma: Assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61. (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16423202)
19. Mukherjee M, *et al.* Blood or sputum eosinophils to guide asthma therapy? *Lancet Respir Med* 2015;3:824-5. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260015004191?via%3Dihub>)
20. Ferguson GT, *et al.* Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017;5:568-76. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221326001730190X?via%3Dihub>)
21. FitzGerald JM, *et al.* Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018;6:51-64. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919200>)
22. Dweik RA, *et al.* An Official ATS Clinical Practice Guideline: Interpretation of Exhaled Nitric Oxide Levels (FENO) for Clinical Applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15. (<https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.9120-11ST>)
23. Kuo CR, *et al.* Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respiratory Medicine* 2019;155:54-7. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611119302306?via%3Dihub>)
24. Dupixent. I Lisa. Ravimi omaduste kokkuvõte. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146197/anx_146197_et.pdf. (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146197/anx_146197_et.pdf)
25. Iftikhar IH, *et al.* Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung* 2018;196:517-30. (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00408-018-0151-5>)
26. Tice JA, *et al.* Biologic Therapies for Treatment of Asthma Associated with Type 2 Inflammation: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Draft Evidence Reports. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2018;September 24, 2018:1-124. (https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/04/ICER_Asthma_Draft_Report_092418v1.pdf)
27. Edris A, *et al.* Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res* 2019;20. (<https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-019-1138-3>)
28. Papi A, *et al.* Asthma. *Lancet* 2018;391:783-800. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617333111?via%3Dihub>)
29. Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs* 2017;77:1769-87. (<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-017-0810-5>)
30. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015;15:57-65. (<https://www.nature.com/articles/nri3786>)
31. Bergeron C, *et al.* Airway remodelling in asthma: From benchside to clinical practice. *Canadian Respir J* 2010;17:E85-E93. (<https://www.hindawi.com/journals/crj/2010/318029/abs/>)
32. Bel EH, *et al.* Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106547>)
33. Porsbjerg C, *et al.* Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur Clin Respir J* 2018;5:1440868. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535852>)
34. Chung KF, *et al.* 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)
35. Hekking PP, *et al.* The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441637>)
36. von Bülow A, *et al.* Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma - Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med* 2018;145:41-7. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509715>)
37. Malinovschi A, *et al.* Simultaneously increased fraction of exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts relate to increased asthma morbidity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2016;138:1301-+. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091674916003791?via%3Dihub>)
38. Vestergaard M, *et al.* Validation of ATS cutoff points for FeNO in a clinical unselected population of subjects with possible asthma. *Eur Respir J* 2014;44. (https://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P2046)
39. Pavord ID, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901886>)
40. Bjermer L, *et al.* Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016;150:789-98. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056586>)
41. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. 2019. <https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011>. (<https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011>)
42. Eesti Kopsuarstide Selts. EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS: BENRALIZUMAB. 2018. (https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/1301_taoitus_avalikustamiseks.pdf)
43. Esteban-Gorgojo I, *et al.* Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2018;11:267-81. (<https://www.dovepress.com/non-eosinophilic-asthma-current-perspectives-peer-reviewed-article-JAA>)
44. 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;388:31-44. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673616303075?via%3Dihub>)
45. Castro M, *et al.* Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96. (<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804092>)
46. 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/10.1056/NEJMoa1804093>)
47. Balijepalli C, *et al.* Bucher Versus Bayesian NMA Approaches for Indirect Treatment Comparisons. What Do HTA Agencies Want? The Evidence Forum Fall 2018 2018. (https://www.evidera.com/wp-content/uploads/2018/10/03-Bucher-vs-Bayesian-NMA-Approaches_Fall2018.pdf)

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Alan Altraja (Allkirjastatud digitaalselt)
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mittedialoogi poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel</i>	-

allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".