

## 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 märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. 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	Eesti Reumatoloogia Selts
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Alan Altraja, Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	

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>	Uus teenus: ***R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	„Bioloogiline ravi mepolizumab’iga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) 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 checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input 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 muutmise (sh. laiendamine või piiramine)	

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

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- 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<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> 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“

Eosinofiilne granulomatoos koos polüangiidiga (EGPA), varem tuntud kui Churg-Strauss'i sündroom, on üks multisüsteemse autoimmuunse vaskuliidi vorme, mida histoloogiliselt määratleb eosinofiiliderikas, nekrotiseeriv granulomatoosne põletik ja mis võib haarata paljusid organeid (näit. süda, perifeersed närvid, nahk, gastrointestinaaltrakt, neerud jne.), ent tabab peamiselt hingamisteid koos väikeste kuni keskmise suurusega arterite nekrotiseeriva vaskuliidiga [1]. EGPA-d peetakse neutrofiilide tsütoplasmaatilise antigeenide vastaste antikehadega (ANCA) seotud vaskuliidiks (AAV), ANCA antikehi leitakse ca 40–60%-l EGPA-ga patsientidest ja need on tavaliselt suunatud müeloperoksideksi (MPO) vastu [1, 2].

EGPA on haruldane haigus, selle levimus on 10,7–17,8 haiget miljoni elaniku kohta [3]. Mehed ja naised haigestuvad ligikaudu võrdse sagedusega [3]. Samuti on teada perekondlik esinemine [4]. Haiguse alguse mediaanvanus on 49–59 aastat [3]. Tavalisteks sümptomiteks on palavik, väsimus, halb enesetunne, kehakaalu langus, müalgia ja artralgia [5]. Klassikaline haiguskulg järgib 3 etappi: astma ja riniit, kudede eosinofiilia (sealhulgas eosinofiilne kopsupõletik) ja kopsuväline eosinofiilne haigus koos vaskuliidiga [1, 3, 5-7]. EGPA diagnostilised kriteeriumid hõlmavad klassikalistest T2-põletiku elementidest perifeerse vere eosinofiiliat vähemalt 1000 raku/ $\mu$ L, ninapolüüpe ja obstruktiivset hingamisteede haigust ning muudest kriteeriumitest ekstravaskulaarset eosinofiilset põletikku (biopsiamaterjalis), EGPA'le räägivad aga vastu hematuria ja cANCA (või anti-proteinaas-3 antikehade) esinemine [1]. On loodud ka küllalt kõrge tundlikkuse ja spetsiifilisusega skooringsüsteem (E-CASE) EGPA diferentsiaaldiagnostikaks teistest eosinofiilsetest sündroomidest [8].

EGPA jaguneb tegelikkuses veel kaheks fenotüübiks, peamiselt ANCA antikehade olemasolu alusel [3]. Erinevate elundite haaratuse sagedused on ANCA-positiivsetel (grupp 1 EGPA) ja ANCA-negatiivsetel patsientidel (grupp 2 EGPA) erinevad [3, 9]. Glomerulonefriit, alveolaarne hemorraagia ja perifeerne neuropaatia on sagedasemad ANCA-positiivsetel patsientidel, samas kui südamel ja kopsu haaratust koos kõrgema eosinofiiliaga esineb sagedamini ANCA-negatiivsetel patsientidel [3]. ANCA-positiivne EGPA jagab MHC seost mikroskoopilise põlüangiidiga (MPA) ja selle kliinilised ilmingud on mõnevõrra lähemal selliste ANCA-ga seotud vaskuliitide nagu mikroskoopilise põlüangiidi ja granulomatoosiga koos polüangiidiga (GPA, end. Wegener'i granulomatoos) omadele [9]. Vastupidi, ANCA-negatiivne EGPA on geneetiliselt sarnasem astmaga [9].

Teades süsteemselt manustatavate glükokortikosteroidide (sGKS) ja teiste immunomodulaatorite kombinatsioonide kõikevõivat efektiivsust EGPA ravis, nende ravimite kõrvaltoimeid [10, 11] ning suurt EGPA retsidiiviohtu, on tekkinud selge arusaam efektiivsemate ravimite vajadusest EGPA ravimisel [12]. Eosinofiilidel on etendada äärmiselt oluline roll EGPA patogeneesis [3, 13]. Interleukiin-5 (IL-5) reguleerib eosinofiilide proliferatsiooni, küpsemist ja diferentseerumist ning esineb suurenenud hulkaes EGPA-ga patsientidel [14].

Mepolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha immunoglobuliin G<sub>1</sub> klassist (IgG<sub>1</sub> $\kappa$ ), millel on suur afiinsus ja spetsiifilisus inimese interleukiin-5 (IL-5) suhtes ning millega neutraliseeritakse IL-5 toime. IL-5 on põhiline tsütokiin, mis on vastutav eosinofiilide kasvu ja diferentseerumise, värbamise, aktivatsiooni ja elulemuse eest. Mepolizumab inhibeerib IL-5 bioaktiivsust nanomolaarsetes kontsentratsioonides blokeerides IL-5 ning selle seondumise eosinofiilide rakupinnal ekspresseeritud IL-5 retseptorkompleksi  $\alpha$ -ahelaga ja inhibeerides sel viisil IL-5 signaaliülekanne ning vähendades eosinofiilide produktsiooni ja elulemist [15-17]. Lõpptulemuseks on olulise patogeneetilise raja katkestamine EGPA-ga patsientidel [15-19].

Hiljutises mitmekeskuselises, kaksikpimedas platseebokontrollitud paralleelgruppide 3. faasi kliinilises uuringus, mille esmasteks tulemusnäitajateks olid 52-nädalase ajavahemiku jooksul

kogunenud remissiooninädalad ja remissiooni saavutanud patsientide osakaal nii 36. kui ka 48. ravinädalal, saavutati mepolizumab'iga oluliselt rohkem remissiooniga nädalaid patsiendi kohta ning suurem remissioonis olnud patsientide osakaalu kui platseeborühmas [19]. Samuti võimaldas see vähendada sGKS kasutamist [19]. EGPA-ga patsientidel vähenes vere eosinofiilide arv pärast 300 mg mepolizumabi annust, mida manustati 52 nädala jooksul iga 4 nädala järel subkutaansete süstete teel, 52. nädalaks 38 rakuni/ $\mu\text{L}$  võrreldes geomeetrilise keskmisega uuringu alguses 177 rakku/ $\mu\text{L}$ . Võrreldes platseeboga oli perifeerse vere eosinofiilide hulga geomeetrilise keskmise vähenemine 83% ja selline vähenemise ulatus tekkis juba 4 ravinädala jooksul [19].

Mepolizumab on näidustatud täiendava ravina 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeriv või refraktaarne EGPA [18].

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.*

**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.

Bioloogiline ravi mepolizumab'iga EGPA korral.

Mepolizumab on näidustatud täiendava ravina 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeriv või refraktaarne EGPA [18].

#### 3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)

M30.1

#### 3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

*Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.*

EGPA on harvaesinev krooniline haigus, mis on põhjustatud põletikust veresoonte seintes (vaskuliit) [1, 2]. Põletik veresoontes võib piirata verevoolu ning kahjustada peaaegu kõiki elutähtsaid organeid ja kudesid [1]. EGPA on üks haruldasemaid vaskuliidi vorme ja mõjutab peamiselt väikeseid veresooni [1, 3, 5-7]. Inimestel, kellel on diagnoositud EGPA, on tihti anamneesis täiskasvanuea astma või allergia [6, 7]. EGPA raviks kasutatakse sGKS koos immuunsüsteemi pärssivate ravimitega [12, 20, 21]. Ligikaudu 35% patsientidest taasageneb vähem 5 aasta jooksul pärast esmast remissiooni [22].

EGPA esinemissageduse, levimuse ja haiguskoormuse kirjeldamiseks viidi läbi süstemaatiline kirjanduse ülevaade ja metaanalüüs. Kaasati reaalelu inglisekeelsed jälgimisuuringud MEDLINE, MEDLINE In-Process ja Embase andmebaasidest kuni 6. juunini 2019. EGPA haigestumuse ülemaailmne ja Euroopa koondhinnang oli vastavalt 1,22 (0,93-1,60) ja 1,07 (0,94-1,35) juhtu miljoni patsiendiaasta kohta (95% usaldusvahemik) [22] ning ülemaailmne ja Euroopa koondhinnang EGPA levimuse kohta oli vastavalt 15,27 (11,89-19,61) ja 12,13 (6,98-21,06) juhtu miljoni isiku kohta (95% usaldusvahemik) [22].

EGPA-puhune tervishoiuresursside kasutus on kõrge: ühe EGPA-ga patsiendi hospitaliseerimise või erakorralise meditsiini osakonna visiidi tõenäosus ühe aasta jooksul oli 17–42% maailmas ja 25–42% Euroopas [22].

#### 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).*

Käesoleva taotluse aluseks on võetud MIRRA-uuring [19], mis on EGPA näidustuse aluseks mepolizumab (Nucala®) tootomaduste kokkuvõttes [18]. MIRRA-uuring (MEA115921) oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 52-nädalane 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati 136 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel esines retsidiivne või refraktaarne EGPA ja kes said stabiilset suukaudset kortikosteroidravi (OKS)  $\geq 7,5$  kuni 50 mg prednisolooni/prednisooni või ekvivalenti ööpäevas koos stabiilse immunosupressiooniga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. Uuringu ajal oli lubatud muu standardne taustaravi. Viiskümmend kolm protsenti (n=72) oli neid, kes said samaaegselt stabiilset immunosupressiivset ravi. MIRRA-uuringust (MEA115921) jäeti välja patsiendid, kellel oli elundit ohustav või eluohtlik EGPA [19].

Patsiendid said kas 300 mg mepolizumab'i või platseebot, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OKS annust vähendati uurija äranägemisel [19] ning OKS vähendamine oli ka üks uuringu tulemusnäitajatest.

##### 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  
*Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.*

MIRRA-uuringusse (MEA115921) kaasati 136 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel esines retsidiivne või refraktaarne haigus ja kes said stabiilset OKS-ravi  $\geq 7,5$  kuni 50 mg prednisolooni/prednisooni või ekvivalenti ööpäevas koos stabiilse immunosupressiooniga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. Uuringu ajal oli lubatud muu standardne taustaravi. 53% (n=72) said samaaegselt ka stabiilset immunosupressiivset ravi. MIRRA-uuringust (MEA115921) jäeti välja patsiendid, kellel oli elundit ohustav või eluohtlik EGPA [18, 19].

4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus

Patsiendid (n=68) said 300 mg mepolizumabi, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile/ekvivalentidele koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OKS annust vähendati uurija äranägemisel [18, 19].

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus

Patsiendid (n=68) said platseebot, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile või ekvivalentidele koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OKS annust vähendati uurija äranägemisel [18, 19].

4.2.4 Uuringu pikkus	52 nädalat
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmased kaastulemusnäitajad olid remissiooni kogupikkus, mis oli määratletud kui Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor (BVAS)=0 ja prednisolooni/prednisooni/ekvivalendi annus $\leq 4$ mg/ööpäevas, ning remissioonis olevate patsientide osakaal nii 36. kui ka 48. ravinädalal [18, 19]. BVAS=0 tähendab, et aktiivne vaskuliit puudub.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Võrreldes platseeboga saavutasid 300 mg mepolizumabi saanud patsiendid oluliselt pikema remissiooniaja. Lisaks saavutas võrreldes platseeboga oluliselt suurem osa mepolizumabi 300 mg saavatest patsientidest remissiooni nii 36. kui ka 48. nädalal. Mõlema kaasneva tulemusnäitaja puhul, võrreldes platseeboga, oli mepolizumabi 300 mg ravi järgselt täheldatud soodne mõju olemas sõltumata sellest, kas patsiendid said lisaks OKS-le ka immunosupressiivset ravi või mitte. Kasutades sekundaarse tulemusnäitaja remissiooni määratlust BVAS=0 pluss prednisoloon/prednisoon/ekvivalent $\leq 7,5$ mg/ööpäevas, said mepolizumab'i 300 mg saanud patsiendid ka oluliselt rohkem remissioonis oldud aega ( $p < 0,001$ ) ning suurem osa patsientidest oli remissioonis nii 36. kui ka 48. nädalal ( $p < 0,001$ ) võrreldes platseeboga [18, 19].
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teised tulemusnäitajad hõlmasid aega esimese ägenemiseni ja keskmist ööpäevast OKS annust (nädalal 48 kuni 52) [18, 19].
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<u>EGPA retsidiivid:</u> võrreldes platseeboga oli mepolizumab'i 300 mg saavatel patsientidel aeg esimese retsidiivini oluliselt pikem ( $p < 0,001$ ). Lisaks vähenes mepolizumab'i saavatel patsientidel võrreldes platseeboga 50% võrra retsidiivide arv: vastavalt 1,14 vs 2,27 [19]. <u>OKS kasutamise vähendamine:</u> mepolizumab'iga ravitud patsientidel oli keskmine ööpäevane OKS doos nädalate 48...52 jooksul märkimisväärselt madalam võrreldes platseebot saanud patsientidega [19]. Nädalate 48...52 jooksul saavutasid 59% ja 44% mepolizumab'iga ravitud patsientidest keskmise ööpäevase OKS annuse vastavalt 7,5 mg ja 4 mg, võrreldes 33% ja 7% platseeborühmas. 18% patsientidest mepolizumabi rühmas suutsid OKS-i täielikult ära jätta võrreldes 3%-ga platseeborühmas [19]. <u>Astmakontrolli küsimustik - 6 (ACQ-6):</u>

	mepolizumabiga ravitud patsientidel paranes nädalate 49...52 jooksul keskmine ACQ-6 skoor märkimisväärselt võrreldes platseebot saanud patsientidega [18, 19].
--	--

**Tabel 6: Kaasnevate tulemusnäitajate analüüs**

	Patsientide arv (%)	
	Platseebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
<b>Akumuleeritud remissiooniaja kestus üle 52 nädala</b>		
0	55 (81)	32 (47)
>0 kuni <12 nädalat	8 (12)	8 (12)
12 kuni <24 nädalat	3 (4)	9 (13)
24 kuni <36 nädalat	0	10 (15)
<sup>3</sup> 36 nädalat	2 (3)	9 (13)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-väärtus	---	<0,001
<b>Patsiendid, kes olid remissioonis 36. ja 48. nädalal.</b>	2 (3)	22 (32)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-väärtus	---	<0,001

Tõenäosuse suhe >1 soosib mepolizumabi. Remissioon: BVAS=0 ja OCS annus ≤ 4mg/ööpäevas.

Tabel allikast [18].

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

<b>4.3 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi ohutuse kohta</b>	
<b>4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus</b>	
<p>Toodud on kõrvaltoimed, mida on täheldatud platseebokontrolliga raske eosinofiilse astma uuringutes patsientidel, kes said 100 mg mepolizumab'i subkutaanselt (<i>s.c.</i>) (n=263) [23-28], randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases uuringus kroonilise rinosinusiidiga koos ninapolüüpidega (CRSwNP-ga) patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi <i>s.c.</i> (n=206) [29], EGPA patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi <i>s.c.</i> (n=68) [19], topeltpimedas platseebokontrolliga 32-nädalases uuringus hüpereosinofiilse sündroomiga (HES-iga) patsientidel, kes said 300 mg mepolizumab'i <i>s.c.</i> (n=54) [30, 31] ning turuletuleku järgselt laekunud spontaansete/sporaadiliste teatiste põhjal. Ohutusandmed on saadud ka avatud jätku-uuringutest raske refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (n=998), kelle ravi kestuse mediaan oli 2,8 aastat (vahemik 4 nädalat kuni 4,5 aastat).</p> <p>Platseebokontrolliga uuringus EGPA-ga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (32%), süstekoha reaktsioonid (15%) ja seljavalu (13%). Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% EGPA-ga patsientidest [18, 19].</p>	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Peavalu
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Alumiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon

	<p>Farüngiit  Ülitundlikkusreaktsioonid (süsteemsed allergilised reaktsioonid)*  Ninakinnisus  Ülakõhuvalu  Ekseem  Seljavalu  Manustamisega seotud reaktsioonid (süsteemsed mitteallergilised reaktsioonid)**  Lokaalsed süstekoha reaktsioonid  Palavik</p> <p>*Süsteemsete reaktsioonide, sealhulgas ülitundlikkuse üldine esinemissagedus on raske eosinofiilse astma uuringutes olnud võrreldav platseeboga [23-28]. Näited kaasnevatest ilmingutest ja nende avaldumiseni kulunud aja kirjeldus on toodud lõigus 4.4.  **Süsteemsete mitteallergiliste manustamisega seotud reaktsioonidega seotud kõige sagedasemad ilmingud raske eosinofiilse astma uuringutes osalenud patsientidel olid lööve, õhetus ja lihasvalu; neid ilminguid kirjeldati harva ja vähem kui 1%-l isikutest, kes said mepolizumab'i annuses 100 mg subkutaanselt [18].</p>
Rasked kõrvaltoimed	<p>52-nädalases platseebokontrolliga uuringus oli süsteemseid (allergilisi ja mitteallergilisi) reaktsioone kogenud patsientide osakaal 6% mepolizumab'i 300 mg saanud rühmas ja 1% platseeborühmas. Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% patsientidest 300 mg mepolizumab'i saanud rühmas ja 1% patsientidest platseeborühmas [19]. Süsteemsetest mitteallergilistest reaktsioonidest (angioödeem) teatas 1 (1%) patsient 300 mg mepolizumab'i saanud rühmas ja mitte ükski patsient platseeborühmas [18, 19].</p>
Võimalikud tüsistused	<p>Mepolizumab'i (Nucala®) põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad, kuid võivad aeg-ajalt olla tõsised [18, 19].</p>
<p><b>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi</b>  <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>  <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Mepolizumab'i (Nucala®) põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad ja ravi ei vaja. Platseebokontrolliga uuringus EGPAga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (32%), süstekoha reaktsioonid (15%) ja seljavalu (13%). Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% EGPA patsientidest [18, 19].</p>	



4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas  
*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

## 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu  
*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
		Põletikuvastase ja immunomoduleeriva efekti aspektist antieosinofiilse toime saamisega mepolizumab'ile alternatiivi ei ole. Kasutatakse vanemaid madalamolekulaarseid immunosupressante ja haigust modifitseerivaid ravimeid, bioloogilistest ravimiotest rituximab'i üksikuna või kombinatsioonis (omavahel ja sageli koos sGKS-ga). Kasutusolukorrad jagunevad: 1) remissiooni induktsiooniks raske või mitterake aktiivse EGPA korral, 2) remissiooni säilitamiseks ja 3) retsidiivide raviks (remissioonide reinduktsiooniks) [12, 20, 21].
1. Tsüklofosfamiid, sGKS.	Teenuse koodid puuduvad, tegemist on ravimitega	Kasutatakse peamiselt remissiooni induktsiooniks, vahel ka retsidiivide raviks.
2. Rituksimab	276R.	Kasutatakse peamiselt remissiooni induktsiooniks, vahel ka retsidiivide raviks.
3. Metotreksaat, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil	Teenuse koodid puuduvad, tegemist on ravimitega	Kasutatakse peamiselt remissiooni säilitamiseks.

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes  
*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Soovitused ravijuhises
	Soovitused taotletava teenuse osas

	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused alternatiivse raviviisi osas	Soovituse tugevus ja soovituseliseks oleva tõendus põhise tase
Puhtalt EGPA'le pühendatud ravijuhised puuduvad, olemas on mõned AAV-le pühendatud juhtnöörid, millest enamik on ilmunud enne mepolizumab'iga EGPA-patsientidel tehtud kliinilisi uuringuid [12, 21].			
1. „2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis“ [20]	2021	<p>Soovitused taotletava teenuse osas:</p> <p>1) <u>Remissiooni induktsiooniks raske aktiivse haiguse korral:</u> Tingimuslik soovitus – eelistada tsüklofosfamiidi või rituksimaabi mepolizumab'i ees.</p> <p>2) <u>Remissiooni induktsiooniks mitteraske aktiivse haiguse korral:</u> Tingimuslik soovitus – eelistada ravi alustamist mepolizumab'iga ja sGKS-ga metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiili (koos sGKS-ga) ees.</p> <p>3) <u>Remissiooni säilitamiseks:</u> Raske EGPA-ga patsientidele, kelle haigus on jõudnud remissiooni, soovitatakse remissiooni säilitamiseks tingimuslikult eelistada ravi metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga mepolizumab'i ees. Mitteraske EGPA-ga patsientidele, kelle haigus on jõudnud remissiooni, mepolizumab'i kasutamise küsimuses remissiooni säilitamiseks seisukohta ei võeta.</p> <p>4) <u>Ravi EGPA retsidiivi korral:</u> EGPA-ga patsientidele, kellel on tekkinud retsidiiv mitteraske haiguse manifestatsioonidega (astma ja/või sinonasaalne haigus) metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga ravi</p>	Tõendus põhise tase on valdavalt (70%) väga madal; 15% osas väga madal-madal ning 15% osas madal – tänu kliiniliste uuringute vähesusele ja johtuvalt haiguse haruldusest [20].

		<p>foonil, soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab selle asemel, et siirduda mõnele teisele ravimile.</p> <p>EGPA-ga patsientidele, kellel on tekkinud retsidiiv mitteraske haiguse manifestatsioonidega (astma ja/või sinonasaalne haigus) ravi foonil sGKS-ga madalas annuses ilma muu ravita, soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab selle asemel, et lisada metotreksaat, asatiopriin või mükofenolaatmofetiil.</p> <p>EGPA-ga patsientidele, kellel on kõrge seerumi immunoglobuliini E (IgE) tase, on tekkinud retsidiiv mitteraske haiguse manifestatsioonidega (astma ja/või sinonasaalne haigus) metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga ravi foonil, soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab selle asemel, et lisada omalizumab.</p>	
		<p>Soovitused alternatiivse raviviisi osas:</p> <p>1) <u>Remissiooni induktsiooniks raske aktiivse haiguse korral:</u> Esmaseks raviks võib määrata kas intravenoosse pulssravi või suukaudse suure annuses sGKS-ga.</p> <p>Samal otstarbel võib ordineerida kas tsüklofosfamiidi või rituksimabi.</p>	

		<p>2) <u>Remissiooni induktsiooniks mitteraske aktiivse haiguse korral:</u>  Tingimuslik soovitus eelistada ravi alustada metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga koos sGKS-ga kui sGKS monoterapiaga.</p> <p>Samal otstarbel: tingimuslik soovitus eelistada ravi alustada metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga koos sGKS-ga kui tsüklofosfamiidi või rituksimabiga (kombinatsioonis sGKS-ga).</p> <p>3) <u>Remissiooni säilitamiseks:</u>  Raske EGPA-ga patsientidele, kelle haigus on jõudnud remissiooni tsüklofosfamiidraviga, soovitatakse remissiooni säilitamiseks tingimuslikult eelistada ravi metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiiliga rituksimabi ees.</p> <p>4) <u>Ravi EGPA retsidiivi korral:</u>  EGPA-ga patsientidele, kellel on pärast eelnevat edukat remissiooni induktsiooni tsüklofosfamiidiga tekkinud retsidiiv raskete haigusilmingutega, soovitatakse remissiooni reinduktsiooniks tingimuslikult ravi rituksimabiga tsüklofosfamiidi asemel.</p> <p>EGPA-ga patsientidele, kellel on pärast eelnevat edukat remissiooni induktsiooni rituksimabiga tekkinud retsidiiv raskete haigusilmingutega, soovitatakse remissiooni reinduktsiooniks tingimuslikult</p>	
--	--	--	--

		ravi rituksimabiga tsüklofosfamiidile üleviimise asemel.	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhisusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega  <i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude 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>Uus teenus ei ole samaväärne alternatiivsete raviviisidega (vt. eelistussituatsioonid punktis 5.2) [20]. Kokkuvõtte tõendus põhisusest (sealh. soovitudest), samuti turvalisusest on toodud punktides 4.2, 4.3 ja 5.2.</p>			

<b>6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus</b>	
<p>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus  <i>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.</i></p>	
<p>Mepolizumab manustatakse subkutaanse süstina. Manustamise kohta (läbiviimise asukohta) ei piirata (vt. punkt 7.2). Tegemist on püsiraviga.</p>	
<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
<p>7.1 Tervishoiuteenuse osutaja  <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i></p>	<p>Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab EGPA käsitlemises pädev keskus piirkondliku haigla (SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja Eesti Regionaalhaigla jt. keskused – vt. punkt 9.4.1) tasandil. Kõikideks eelnimetatud tegevusteks on vajalikud pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediatritest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsused. Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla või kohaliku haigla tasandil.</p>
<p>7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i></p>	<p>Mepolizumab manustatakse subkutaanselt. Tervishoiuteenust osutatakse esimesed süsted kas päevastatsionaari tingimustes, ambulatoorselt või palatis statsionaaris. Pärast edukat kolmekuist ravi jätkab patsient koduse raviga, patsiendile antakse 12 nädala raviannus kaasa.</p>
<p>7.3 Raviarve eriala  <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i></p>	<p>Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediatría, kliiniline immunoloogia-allergoloogia.</p>

<p>7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks</p> <p><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></p>	<p>Ei ole asjakohane.</p>
<p>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</p> <p><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></p>	
<p>Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub. Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi. Ravi saab määrata vähemalt kolmest EGPA diagnoosimise ja ravi kogemusega pulmonoloogist, reumatoloogist, pediatrist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.</p>	
<p>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</p> <p><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></p>	
<p>Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi.</p>	

<p><b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b></p>	
<p>8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?</p>	<p>On osutatud vähemalt 4 EGPA'ga patsiendil selle haigusega kaasuva raske astma raviks ja raske astma näidustusel ja vastavas annuses (100 mg iga 4 nädala tagant).</p>
<p>8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse</p>	<p>2024 (primaarselt EGPA näidustusel ja annuses)</p>
<p>8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes</p>	<p>Vähemalt 4 patsienti (raske astma näidustusel ja vastavas annuses), keskmiselt viimase 52 nädala vältel (iga 4 nädala tagant, s.t. 13 korda aastas), seega ca 50 manustamist.</p>
<p>8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused</p>	<p>SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (raske astma näidustusel ja vastavas annuses).</p>
<p>8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud</p>	<p>242R</p>
<p>8.6 Ravi tulemused Eestis</p>	<p>Tinglikult positiivsed (raske astma näidustusel ja vastavas annuses).</p>

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		Ravimit manustatakse subkutaanselt iga 4 nädala tagant, kolm 100 mg-st doosi ühekorraga (Eestis puudub 300 mg-ne annustaja).	
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 Ravijuhtude 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 (2024)	4 olemasolevat patsienti + 2 uut	Keskmiselt esimesel ravialaastal 6...7 manustamist (13 korda aastas /2)	Keskmiselt 18...21 manustamist esimesel ravialaastal kokku (6 patsienti × 6...7 manustamist aastas /2)
2. aasta (2025)	6 olemasolevat patsienti + 1 uus	Keskmiselt teisel ravialaastal (6 × 13 manustamist + 6 × 6...7 manustamist)/7=9,1...9,4 manustamist	64...66 manustamist (4 × 13 manustamist + 2 × 6...7 manustamist)
3. aasta (2026)	7 olemasolevat patsienti + 1 uus	Keskmiselt kolmandal ravialaastal (7 × 13 manustamist + 1 × 6...7 manustamist)/8=12,1...12,3 manustamist	97...98 manustamist (7 × 13 manustamist + 1 × 6...7 manustamist)
4. aasta (2027)	8 olemasolevat patsienti + 1 uus	Keskmiselt neljandal ravialaastal (8 × 13 manustamist + 1 × 6...7 manustamist)/9=12,2...12,3 manustamist	110...111 (8 × 13 manustamist + 1 × 6...7 manustamist)
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>			
Prognoos põhineb EGPA levimusel ja haigestumusel; seega arvestatakse olemasolevaid patsiente, millele lisanduvad uued patsiendid vastavalt haigestumiskordajatele [3, 22] (vt. punktid 2.4 ja 3.3).			
Samas on aga selge, et kaugeltki mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama EGPA vastast ravi mepolizumab'iga. Seda erinevatel põhjustel:			
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Paljudel niisugustel patsientidel ei ole tegemist raske või mitteraske aktiivse EGPA-ga, mille korral oleks tarvis remissiooni induktsiooni, remissiooni säilitamist või retsidiivide ravi mepolizumab'iga</li> <li>– Hetkel kasutatakse alternatiivne ravi kontrollib osadel patsientidel haigust piisavalt</li> <li>– Paljud patsiendid ei jõua erinevatel põhjustel EGPA-ga tegelevate spetsialistideni</li> <li>– Bioloogiline ravi mepolizumab'iga võib olla osadel potentsiaalsetel patsientidel vastunäidustatud</li> <li>– Patsient ei nõustu bioloogilise raviga erinevatel põhjustel</li> </ul>			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel			

*Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.*

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediaatria, kliiniline immunoloogia-allergoloogia	30%
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediaatria, kliiniline immunoloogia-allergoloogia	30%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Reumatoloogia, kliiniline immunoloogia-allergoloogia	30%
Muud haiglad	Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediaatria, kliiniline immunoloogia-allergoloogia	10%

<b>10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle</b>	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Kaasneda võivad õe vastuvõtt (kood 3035) ja eriarsti vastuvõtt (kood 3004). Kumbki teenus kodeeritakse eraldi, maksimaalselt üks kord ühe mepolizumab'i manustamiskorra kohta, ning ei ole vältimatult vajalik igal antud ravimiteenuse osutamise korral.
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>alternatiivse tervishoiuteenuse</u> <u>samal raviarvel</u> 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 asendamise teenuse osutamise kordades).</i>	Teenus võib osaliselt asendada rituksimabi manustamist vastava(te) teenus(t)e kontekstis, millega seda/neid kodeeritakse, väiksemal osal EGPA patsientidest.
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?	Mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama EGPA vastast ravi mepolizumab'iga. Uusi mepolizumab-ravile minevaid patsiente on kuni 60% EGPA patsientidest ning needki ei tarvitse kõik pikaajalisele ravile jääda. Peamiseks põhjuseks on asjaolu, et paljudel patsientidel ei ole tegemist raske või mitteraske aktiivse EGPA-ga, mille korral oleks tarvis remissiooni induktsiooni, remissiooni säilitamist või retsidiivide ravi mepolizumab'iga.
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused	Täiendavaid teenuseid ei lisandu, kuna rutiinselt tehakse kõikidel EGPA-ga patsientidel vajalikud (sealh. ravisobivust hindavad) uuringud ja analüüsid.



<p>(mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. 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.</p>	
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Vastavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	<p>Otseseid andmeid töövõimetuse kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi mepolizumab'iga peaks oluliselt kiirendama remissiooni induktsiooni, parandama remissiooni püsivust ning vähendama retsidiivi(de) tõenäosust (sealh. hospitaliseerimisi), on kaudne efekt läbi nimetatud muutuste selgelt tuntav.</p>
<p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p>	<p>Andmeid töövõimetusel viibimise kohta taotletava teenuse korral puuduvad.</p>

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügiiloahoidja 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“

Mepolizumab (Nucala®) on Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus (Vastu võetud 14.07.2022 nr 39) [32] teenuse koodiga 242R Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, neljanädalane ravikuur 100 mg hinnaga 852,43 €. EGPA diagnoosiga on soovitatav annustamine täiskasvanutel ja noorukitel vanuses 12 aastat ja vanemad 300 mg subkutaanselt manustatuna üks kord iga 4 nädala järel. Nelja nädala pikkuse ravi läbiviimiseks vajaliku ravimi (300 mg) maksumus on 2557,29 € (3 × 100 mg). Mepolizumab (Nucala®) on mõeldud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli paranemise kohta. Patsientidel, kellel tekivad

EGPA eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud [18].

#### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloo 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 hindamiseks<sup>9</sup>, 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.*

Palume pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloo hoidja poole (avaldatud allikas [18]):

GlaxoSmithKline Trading Services Limited  
12 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Iirimaa

#### 11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes *Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.*

11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis 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>
Puuduvad		

#### 11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

*Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.*

*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;*
- 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.*

Võrreldes alternatiivse raviga (OKS, muud immunomodulaatorid) ei suurene patsiendi enda poolt tehtavad kulutused. Retsepti asemel on aga vaja esimesed 3 kuud ja seejärel iga 12 nädala tagant käia ravikeskuses kohal, mis tekitab patsiendile transpordikulu. Efekttiivsema raviga on aga oodata patsiendi enda kulutuste vähenemist, ravimi isemanustamine patsiendi poolt on võimalik ja soovitatav.

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus "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 kord"

<sup>9</sup> Kätesaadav:

[https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakoökonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf)

--

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
<p>12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Mepolizumab'i tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Mepolizumab'i ravi alustamise kriteeriumid on ravijuhistes [18, 20] (vt. ka punkt 5.2 käesolevas taotluses) selgelt määratletud, kergesti jälgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks.</p> <p>Mepolizumab on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks ja esimesed 3 kuud tehakse süsted tervishoiutöötaja poolt raviasutuses, edaspidi saab manustada patsient ise või abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning patsient või abistaja on omandanud süstimistehnika. Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla või kohaliku haigla tasandil.</p> <p>Neeru- ja maksakahjustuse korral ning eakatel patsientidel ei ole vaja mepolizumabi annust spetsiaalselt kohaldada. Patsientidel, kellel tekivad EGPA-st johtuvad eluohtlikud ilmingud, tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud [18]. Niisuguste tingimuste täitmisel ei ole mepolizumab'i väärkasutamine tõenäoline.</p>
<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus</p> <p><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></p>	<p>Mepolizumab on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks ja esimesed 3 kuud tehakse süsted tervishoiutöötaja poolt raviasutuses, edaspidi saab manustada patsient ise või abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning patsient või abistaja on omandanud süstimistehnika.</p> <p>Kliinilises uuringus manustati eosinofiilse haigusega patsientidele veenisiseselt kuni 1500 mg ühekordseid annuseid ja sellega ei kaasnenud annusega seotud kõrvaltoimeid [18, 19]. Seega ei ole mepolizumab'i liigkasutamine, eriti koos negatiivsete tagajärgedega patsientide tervisele, tõenäoline.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele</p>	<p>Ei mõjuta.</p>

<p>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</p>	
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Patsientidel, kellel tekivad EGPA eluohtlikud ilmingud, tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud [18, 19]. Muid kohaldamise tingimusi ei ole vaja sätestada.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused          Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</p>	
<p>Mepolizumab'i tohib EGPA raviks ordneerida pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Mepolizumab'i ravi alustamise kriteeriumid on ravijuhistes [18, 20] (vt. ka punkt 5.2 käesolevas taotluses) selgelt määratletud, kergesti jälgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks. Mepolizumab on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks ja esimesed 3 kuud tehakse süsted tervishoiutöötaja poolt raviasutuses, edaspidi saab manustada patsient ise või abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning patsient või abistaja on omandanud süstimistehnika. Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla või kohaliku haigla tasandil. Andmed turvalisuse (vt. punkt 12.2 käesolevas dokumendis) ning ettevaatust vajavate patsiendikontingentide kohta (vt. punkt 12.1 käesolevas dokumendis) kohta on teada. Mepolizumab'i väär- ja liigkasutamise tõenäosus on väga väikesed.</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: Pouwer 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 veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.

1. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA, Group DS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(3): 386-392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35106968>
2. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, Grasselli C, Pavone L, Gregorini G, Monti S, Frassi M, Vecchio F, Corace C, Venegoni E, Buzio C. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2926-2935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142760>
3. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019; 68(4): 430-436. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31266709>
4. Bonatti F, Reina M, Neri TM, Martorana D. Genetic Susceptibility to ANCA-Associated Vasculitis: State of the Art. *Front Immunol* 2014; 5: 577. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25452756>
5. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, Altissimi G, De Vincentiis M. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev* 2015; 14(4): 341-348. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25500434>

6. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, Sinico RA, Sivasothy P, Wechsler ME, Groh M, Marchand-Adam S, Khouatra C, Wallaert B, Taille C, Delaval P, Cadranet J, Bonniaud P, Prevot G, Hirschi S, Gondouin A, Dunogue B, Chatte G, Briault C, Pagnoux C, Jayne D, Guillevin L, Cordier JF, Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines P. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev* 2017; 16(1): 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27671089>
7. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, Sinico RA, Sivasothy P, Wechsler ME, Groh M, Marchand-Adam S, Khouatra C, Wallaert B, Taille C, Delaval P, Cadranet J, Bonniaud P, Prevot G, Hirschi S, Gondouin A, Dunogue B, Chatte G, Briault A, Jayne D, Guillevin L, Cordier JF, the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines P. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J* 2016; 48(5): 1429-1441. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27587545>
8. Takahashi H, Komai T, Setoguchi K, Shoda H, Fujio K. A diagnostic score for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis among eosinophilic disorders. *Allergol Int* 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36184347>
9. Saku A, Furuta S, Hiraguri M, Ikeda K, Kobayashi Y, Kagami SI, Kurasawa K, Matsumura R, Nakagomi D, Sugiyama T, Umibe T, Watanabe N, Nakajima H. Longterm Outcomes of 188 Japanese Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol* 2018; 45(8): 1159-1166. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29907668>
10. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, Dasgupta B, Dixon WG, Geenen R, Huizinga TW, Kent A, de Thurah AL, Listing J, Mariette X, Ray DW, Scherer HU, Seror R, Spies CM, Tarp S, Wiek D, Winthrop KL, Buttgerit F. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(6): 952-957. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26933146>
11. Sarnes E, Crofford L, Watson M, Dennis G, Kan H, Bass D. Incidence and US costs of corticosteroid-associated adverse events: a systematic literature review. *Clin Ther* 2011; 33(10): 1413-1432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21999885>
12. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcindag N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1583-1594. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27338776>
13. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10(8): 474-483. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25003763>
14. Hellmich B, Csernok E, Gross WL. Proinflammatory cytokines and autoimmunity in Churg-Strauss syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 121-131. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16126951>
15. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufousse F, Blety O. Sustained response to mepolizumab in refractory Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(1): 267-270. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20109753>
16. Kim S, Marigowda G, Oren E, Israel E, Wechsler ME. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125(6): 1336-1343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20513524>

17. Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155(5): 341-343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893636>
18. Nucala. Ravimi opmaduste kokkuvõte. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_et.pdf).
19. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ, Team EMS. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1921-1932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514601>
20. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8): 1366-1383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34235894>
21. Morishita KA, Wagner-Weiner L, Yen EY, Sivaraman V, James KE, Gerstbacher D, Szymanski AM, O'Neil KM, Cabral DA, Childhood A, Rheumatology Research Alliance Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis W. Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74(9): 1550-1558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33675161>
22. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, Goulding R, Fahrback K, Tarpey J, Van Dyke MK. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40(12): 4829-4836. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34159493>
23. Khatri S, Moore W, Gibson PG, Leigh R, Bourdin A, Maspero J, Barros M, Buhl R, Howarth P, Albers FC, Bradford ES, Gilson M, Price RG, Yancey SW, Ortega H. Assessment of the long-term safety of mepolizumab and durability of clinical response in patients with severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(5): 1742-1751 e1747. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30359681>
24. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651-659. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901886>
25. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P, Investigators M. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1198-1207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199059>
26. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID, Investigators S. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014; 371(13): 1189-1197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25199060>
27. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(5): 390-400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28395936>
28. Lugogo N, Domingo C, Chanez P, Leigh R, Gilson MJ, Price RG, Yancey SW, Ortega HG. Long-term Efficacy and Safety of Mepolizumab in Patients With Severe Eosinophilic Asthma: A Multi-center, Open-label, Phase IIIb Study. *Clin Ther* 2016; 38(9): 2058-2070 e2051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27553751>

29. Han JK, Bachert C, Fokkens W, Desrosiers M, Wagenmann M, Lee SE, Smith SG, Martin N, Mayer B, Yancey SW, Sousa AR, Chan R, Hopkins C, investigators Ss. Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(10): 1141-1153.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33872587>
30. Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ, group HESMs. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(6): 1397-1405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32956756>
31. Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, Yancey SW, Bentley JH, Steinfeld J, Group HESMS. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(12): 4431-4440 e4431.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34389506>
32. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. 14.07.2022.  
<https://www.riigiteataja.ee/akt/105072022004>. <https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011>

Taotluse esitamise kuupäev	28. november 2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Alan Altraja <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Raili Müller <i>(allkirjastatud digitaalselt)</i>