

## 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	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Alan Altraja, Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+372 [redacted]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	[redacted]

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 hüper eosinofiilise sündroomi (HES) 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 muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)	

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

- 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 meetoodika“ § 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 meetoodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Hüpereosinofiilne sündroom (HES) moodustab grupi haruldasi haigusi, mida üheskoos iseloomustab eosinofiilide hulga tõus perifeerses veres ja/või kudedes [1, 2]. Haiguse kliiniline pilt on väga erinev, kuid sagedamini esineb naha-, kopsu-, seedetrakti- ja kardiovaskulaarsüsteemi kahjustusi [1, 2].

HES on defineeritud kui järgnev kombinatsioon: püsiv hüpereosinofiilia (omakorda defineeritud kui perifeerse vere eosinofiilide hulk  $>1500$  rakku/ $\mu\text{L}$ ) [3] + eosinofiilia sekundaarsete põhjuste (näit. parasitaarsete või viirusinfektsioonide) puudumine + eosinofiiliast tingitud organkahjustuse või -düsfunksiooni ilmingute olemasolu [3-5].

HES-ga patsientide ravi eesmärk on vere ja kudede eosinofiilide taseme pikaajaline vähendamine, et vältida lõpporganite kahjustusi [3]. HES-i standardravi koosneb glükokortikosteroididest ja tsütotoksilistest/immunosupressiivsetest ravimitest, välja arvatud imatinibi suhtes tundlikud HES-i variandid (sealhulgas need, mis on seotud FIP1-sarnase-1-trombotsüütide kasvufaktori retseptori alfa fusioonigeeniga (*FIP1-like-1-platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  fusion gene, FIP1L1-PDGFR $\alpha$* ) [3]. Varasemad kliinilised uuringud mepolizumab'iga (750 mg intravenoosselt manustatuna) HES-ga patsientidel on näidanud vere eosinofiilide arvu vähenemist, langetanud haiguse aktiivsust, võimaldanud oluliselt vähendada suukaudsete glükokortikosteroidide (OKS) annuseid [6-11] ning demonstreerinud mepolizumab'i turvalisust [11].

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 signaaliülekannet ning vähendades eosinofiilide produktsiooni ja elulemust [12-14]. Lõpptulemuseks on olulise patogeneetilise raja katkestamine HES-ga patsientidel [15-17].

Hiljutises mitmekeskuselises, kaksikpimedas platseebokontrollitud paralleelgruppide 3. faasi kliinilises uuringus HES-ga patsientidel (täiskasvanud ja noorukid alates 12. eluaastast) täheldati pärast 300 mg mepolizumab'i annuse manustamist subkutaanselt iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul perifeerse vere eosinofiilide hulga vähenemist juba 2 ravinädalal [17]. 32. nädalaks vähenes perifeerse vere eosinofiilide arv geomeetriliselt keskmiselt 1460 rakult/ $\mu\text{L}$  (n=54) kuni 70 rakuni/ $\mu\text{L}$  (n=48); võrreldes platseeboga oli vere eosinofiilide arvu geomeetrilise keskmise vähenemine 92%. Selline vähenemise ulatus püsis veel 20 nädalat patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumab'iga avatud pikendusuuringus [15, 16].

Mepolizumab on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel on ebapiisavalt kontrollitud HES ilma tuvastatava mittehematoloogilise sekundaarse põhjuseta [15].

### 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

Bioloogiline ravi mepolizumab'iga HES-i korral.

Mepolizumab on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel on ebapiisavalt kontrollitud hüpereosinofiilne sündroom (HES) ilma tuvastatava mittehematoloogilise sekundaarse põhjuseta [15].

<p><i>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.</i></p>	
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	<p>HES diagnoos on kliiniline, nõuab kitsast eriarstlikku pädevust; HES on sündroom (vt. punktid 2.4, 3.3, 4.2 ja 5.1), mis võib hõlmata keerukat haiguste spektrit, mistõttu RHK-10-järgsete diagnoosikoodide loetlemine siinkohal võib olla ebatäpne ja ebaotstarbekas. HES diagnoosi kinnitab, mepolizumab'i näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab HES-i käsitlemises pädev keskus piirkondliku haigla (SA Tartu Ülikooli Kliinikum, SA Põhja Eesti Regionaalhaigla jt. keskused) tasandil. Kõikideks eelnimetatud tegevusteks on vajalikud pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest, hematoloogidest, onkoloogidest, kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest või gastroenteroloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsused (vt. punktid 7.1 või 9.4.1).</p>
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p>	
<p>Hüper eosinofiilne sündroom (HES) on tegelikult harvaesinevate haiguste grupp, mida iseloomustab kõrgeenenud eosinofiilide hulk veres ja/või kudedes [3-5]. Haigustekke mehhanismideks on intensiivistunud eosinofiilide produktsioon ning liikumine kudedesse [18]. HES võib avalduda nii organ- kui koespetsiifilise kahjustuse kui ka laialdase hulgiorganhaaratusena, mis põhjustab väga erinevaid sümptomeid [19]. 2016. aasta Maailma Tervishoiuorganisatsiooni eosinofiilsete haiguste klassifikatsiooni alusel esineb 4 tüüpi: 1) idiopaatiline HES (kuni 75% HES juhtudest [4], tekkemehhanismid teadmata [18]); 2) HES-i lümfotsütaarne variant (17-31%, esineb soliidtuumoritena, lümfoproliferatiivse haigusena [18] või mittemaliigse T-rakulise haigusena); 3) HES-i müeloproliferatiivne variant (seotud PDGFRA mutatsioonide või muude geneetiliste häiretega [18], PDGFRA mutatsioonidega seotud HES moodustab kuni 14% HES-i juhtudest) ja 4) HES-i muud variandid (assiotsieeritud HES [20], muude probleemidega koosinev HES [18], perekondlik HES [18]) [5].</p> <p>HES-i kliiniline pilt on varieeruv, kuid sageli esinevad dermatoloogilised (58-69%-l patsientidest), pulmonaalsed (44-49%-l), maksa (30%), põrna (10-43%), seedetrakti (23-38%-l) ja kardiovaskulaarsed (20-56%-l), närvisüsteemi (21-54%-l) ja silmade (~23%-l) kahjustused [4]. HES patsientide ravi eesmärk on pikaajaline vere ja kudede eosinofiilide taseme vähendamine, et ära hoida elundite kahjustusi [17].</p>	

HES on väga haruldane haigus; selle haigestumus on ca 0,2-0,4/100 000 inimaasta kohta [21] ning levimus 0,3-6,3 juhtu 100 000 elaniku kohta [21]. HES on veidi sagedasem meestel (meeste/naiste suhe on 1,4 [1]).

#### 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 mepolizumab'iga HES-ga patsientidel tehtud kliinilised uuringud [16, 17], mis on HES-i näidustuse aluseks mepolizumab (Nucala®) tooteomaduste kokkuvõttes [15].

Kliiniline uuring 200622 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 32-nädalane uuring, milles hinnati 108  $\geq$ 12-aastast patsienti, kellel oli HES [15, 17]. Patsiendid said 300 mg mepolizumab'i või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel jätkates samal ajal HES-ravi. Uuringus 200622 hõlmas HES-i konventsionaalne ravi muu hulgas OKS, immunosupressiivset ravi, tsütotoksilist ravi või muud HES-iga seotud sümptomaatilist ravi, nagu (prootonpumba inhibiitorid (omeprasool), kuid ei olnud sellega piiratud [17]. Uuringusse kaasatud HES-ga patsientidel oli viimase 12 kuu jooksul esinenud vähemalt kaks HES-puhangut ja nende patsientide eosinofiilide arv perifeerses veres oli sõeluuringu ajal  $\geq$ 1000 rakku/L. Patsiendid, kes olid *FIP1L1-PDGFR $\alpha$*  fusioonigeeni suhtes positiivsed, jäeti uuringust välja [15, 17].

Avatud pikendusuuring [16]. Uuring 205203 [16] oli uuringu 200622 [17] 20-nädalane avatud pikendusuuring. HES-i ravi lubati kohandada vastavalt kohalikule ravistandardile säilitades samal ajal ravi mepolizumab'iga annuses 300 mg alates 4. nädalast. Selles uuringus [16] püsis uuringus 200622 [17] täheldatud HES-puhangute vähenemise mõju nendel mepolizumab'iga ravitavatel patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumab'iga uuringus 205203, kus 94%-l (47/50) patsientidest ei esinenud HES-i puhanguid [16]. 72 patsienti, kes vajasid OKS-i 0. kuni 4. nädalal, saavutas 28% patsientidest keskmise ööpäevase OKS-i annuse  $\geq$ 50%-lise vähenemise 16. kuni 20. nädalal [15, 16].

##### 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.*

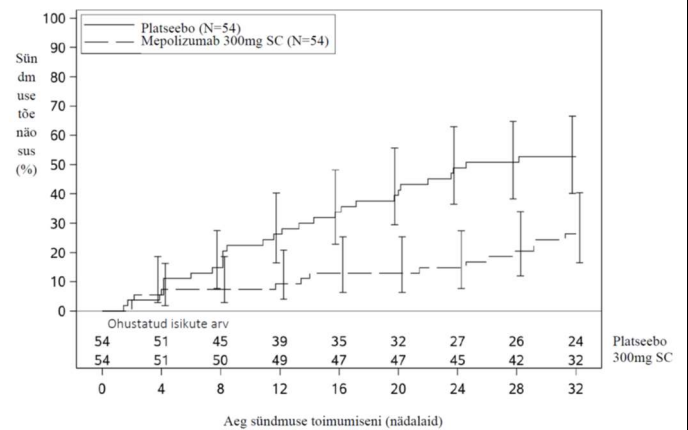
Uuring 200622 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 32-nädalane uuring, milles hinnati 108  $\geq$ 12-aastast HES-ga patsienti [15, 17]. Patsiendid said 300 mg mepolizumab'i või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel, jätkates samal ajal HES-ravi. Uuringus 200622 hõlmas HES-ravi muu hulgas OKS, immunosupressiivset ravi, tsütotoksilist ravi või muud HES-ga seotud sümptomaatilist ravi, nagu näiteks omeprasool [17]. Uuringusse kaasatud patsientidel oli viimase 12 kuu jooksul esinenud vähemalt kaks HES-i puhangut ja nende patsientide eosinofiilide arv perifeerses veres oli

	sõeluuringu ajal $\geq 1000$ rakku/ $\mu\text{L}$ . Patsiendid, kes olid <i>FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math></i> -positiivsed, jäeti uuringust välja [17].																					
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Patsiendid said 300 mg mepolizumab'i subkutaanselt iga 4 nädala tagant 32 nädala jooksul [15, 17].																					
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Patsiendid said platseebot iga 4 nädala tagant 32 nädala jooksul [15, 17].																					
4.2.4 Uuringu pikkus	32 nädalat [15, 17].																					
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Uuringu 200622 esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel esines 32-nädalase raviperioodi jooksul HES-puhang või ägenemine [15, 17]. HES-i ägenemist defineeriti kui HES-i kliiniliste tunnuste ja sümptomite halvenemist, mille tagajärjel oli vaja suurendada OKS-i või suurendada/lisada tsütotoksilist või immunosupressiivset HES-ravi või saada pimesi aktiivset OKS-i vere eosinofiilide suurenemise tõttu ( $\geq 2$ korral). Esmase analüüsi käigus võrreldi patsiente, kellel esines HES-i ägenemine või kes loobusid uuringust, mepolizumab'i ja platseebo ravigrupis [15, 17].																					
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Kokku raporteeriti 32-nädalase raviperioodi jooksul 65 HES-i ägenemist. 300 mg mepolizumab'iga ravitud patsientidel esines võrreldes platseeboga 50% vähem HES-i ägenemisi või uuringust väljalangemisi; vastavalt 28% versus 56% (OR 0,28; 95% CI: 0,12-0,64) (vt. järgnev tabel) [15, 17].  <p><b>Tabel 7: Primaarse tulemusnäitaja/analüüsi tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Mepolizumab 300 mg N= 54</th> <th>Platseebo N= 54</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid</b></td> </tr> <tr> <td>Patsiendid, kellel esines <math>\geq 1</math> HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)</td> <td>15 (28)</td> <td>30 (56)</td> </tr> <tr> <td>Patsiendid, kellel oli <math>\geq 1</math> HES-puhang (%)</td> <td>14 (26)</td> <td>28 (52)</td> </tr> <tr> <td>Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)</td> <td>1 (2)</td> <td>2 (4)</td> </tr> <tr> <td>Tõenäosuse suhe (95% CI)</td> <td>0,28 (0,12; 0,64)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>CMH p-väärtus</td> <td>0,002</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>CMH =Cochran-Mantel-Haenszel</p>		Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54	<b>Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid</b>			Patsiendid, kellel esines $\geq 1$ HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	15 (28)	30 (56)	Patsiendid, kellel oli $\geq 1$ HES-puhang (%)	14 (26)	28 (52)	Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)	1 (2)	2 (4)	Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)		CMH p-väärtus	0,002	
	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54																				
<b>Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid</b>																						
Patsiendid, kellel esines $\geq 1$ HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	15 (28)	30 (56)																				
Patsiendid, kellel oli $\geq 1$ HES-puhang (%)	14 (26)	28 (52)																				
Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)	1 (2)	2 (4)																				
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)																					
CMH p-väärtus	0,002																					
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisesteks tulemusnäitajateks olid aeg esimese ägenemiseni, ägenemisega patsientide proportsioon nädalate 20 kuni 32 jooksul, aastane ägenemiste määr ja väsimuse raskusastme korrigeeritud keskmine muutus algtasemest [15, 17].																					

#### 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused

Patsientidel, kes said 300 mg mepolizumab'i üks kord iga 4 nädala järel, oli võrreldes platseeboga oluliselt pikem aeg esimese HES-puhangu või ägenemise tekkimiseni [15, 17]. Mepolizumab'iga ravitud patsientidel oli esimese HES-puhangu tekkerisk raviperioodi jooksul 66% madalam võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,34; 95% CI 0,18-0,67; p=0,002) [15, 17].

Joonis 2: Kaplan Meieri kõver esimese HES-ägenemise tekkeni kulunud aja kohta



Vähem patsiente kogesid ägenemist või katkestasid uuringu nädalate 20. kuni 32. jooksul mepolizumab'i grupis võrreldes platseeboga (9 / 54-st [17%] vs 19 / 54-st [35%]; p=0,02; koefitsient 0,33; 95% CI, 0.13-0.85) [17, 22]. Korrigeeritud aastane ägenemiste määr oli 66% madalam mepolizumab'i grupis võrreldes platseeboga (vastavalt 0,50 vs 1,46 ägenemist aastas; p<0.001) [17, 22]. Väsimuse raskusaste paranes 32. nädalal mepolizumab'i grupis võrreldes platseeboga (vastavalt mediaanmuutus 20,66 vs 0,32; p=0.04) [17, 22].

Tabel 8: Teiste sekundaarsete tulemusnäitajate tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54
<b>HES-puhangud 20. nädalal ja kuni 32. nädalani (kaasa arvatud).</b>		
Patsiendid, kellel esines $\geq 1$ HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	9 (17)	19 (35)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,33 (0,13; 0,85)	
CMH p-väärtus	0,02	
<b>HES-ägenemiste määr</b>		
Hinnanguline keskmine määr aastas	0,50	1,46
Suhtarv (95% CI) <sup>a</sup>	0,34 (0,19; 0,63)	
Wilcoxon Rank Sum Test p-väärtus	0,002	
<b>Väsimuse raskusastme muutus võrreldes algtaasemega, mis põhineb lühikese väsimusuuringu (BFI) punktil 3 (halvim väsimuse tase viimase 24 tunni jooksul) 32. nädalal.<sup>b</sup></b>		
Mediaan muutus BFI kirje 3	-0,66	0,32
Võrdlus (mepolizumab vs. platseebo) Wilcoxon Rank Sum Test p-väärtus	0,036	

<sup>a</sup>määr suhe <1 soosib mepolizumabi.

<sup>b</sup>patsiendid, kelle kohta puuduvad andmed, on lisatud halvima täheldatud väärtusega. BFI punkt 3 skaala: 0 = väsimus puudub kuni 10 = nii halb kui võimalik ette kujutada.

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel

4.2 (järg).	Avatud pikendusuurint [16]. Uuring 205203 [16] oli uuringu 200622 [17] 20-nädalane avatud pikendusuurint ning selle tulemusi on kirjeldatud punktis 4.1.
-------------	--

*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	
<p>4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus</p> <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], eosinofiilse granulomatoosi polüangiidi (EGPA) patsientidel, kes said 300 mg mepolizumabi <i>s.c.</i> (n=68) [30], topeltpimedas platseebokontrolliga 32-nädalases uuringus HES-ga patsientidel, kes said 300 mg mepolizumab'i <i>s.c.</i> (n=54) [16, 17] 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 olid HES-ga patsientidel ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (13%), kuseteede infektsioon (9%), süstekoha reaktsioonid ja pürektsia (kumbki 7%) [17].</p>	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Peavalu
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	<p>Alumiste hingamisteede infektsioon</p> <p>Kuseteede infektsioon</p> <p>Farüingiit</p> <p>Ülitundlikkusreaktsioonid (süsteemsed allergilised reaktsioonid)*</p> <p>Ninakinnisus</p> <p>Ülakõhuvalu</p> <p>Ekseem</p> <p>Seljavalu</p> <p>Manustamisega seotud reaktsioonid (süsteemsed mitteallergilised reaktsioonid)**</p> <p>Lokaalsed süstekoha reaktsioonid</p> <p>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.</p> <p>**Süsteemsete mitteallergiliste manustamisega seotud reaktsioonidega seotud kõige sagedasemad ilmingud</p>



	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 [15].
Rasked kõrvaltoimed	32-nädalases platseebokontrolliga uuringus teatati ühel patsiendil (2%) süsteemsest (muust) reaktsioonist 300 mg mepolizumab'i saanute rühmas (multifokaalne nahareaktsioon); seda ei esinenud ühelgi patsiendil platseeborühmas [15, 17].
Võimalikud tüsistused	Mepolizumab'i (Nucala®) põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad, kuid võivad aeg-ajalt olla tõsised [15, 17, 30].

#### 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: 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.*

Mepolizumab'i (Nucala®) põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad ja ravi ei vaja.

Platseebokontrolliga EGPA-uuringus olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (32%), süstekoha reaktsioonid (15%) ja seljavalu (13%). Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% EGPA patsientidest [15, 30].

Platseebokontrolliga uuringus HES-ga patsientidel [15, 17] olid käesolevas taotluses kirjeldatud annuses ja annustamisskeemiga mepolizumab-ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks peavalu (13%), kuseteede infektsioon (9%), süstekoha reaktsioonid (7%) ja pürektsia (7%).

Platseebokontrolliga uuringus esines paikseid süstekoha reaktsioone (nt põletustunne, sügelus) 7% patsientidel, kes said mepolizumabi 300 mg, võrreldes 4% patsientidega, kes said platseebot [15, 17].

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise 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	Alternatiiv	Lisaselgitus / märkused
<i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	<i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	<i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>

<p>Esmavalik: süsteemselt manustatavad glükokortikosteroidid (SKS) [3];</p> <p>Teisene valik: hüdroksüürea, imatiniib, interferoon-<math>\alpha</math>, allogeenne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine; anti-interleukiin-5 või anti-interleukiini-5-retseptor (mepolizumab või benralizumab, selles publikatsioonis mainitud kui ainult kliiniliste ravimiuringute kontekstis [3])</p>	<p>Teenuse koodid puuduvad, tegemist on ravimitega; mepolizumab'i või benralizumab'i (viimasel puudub näidustus) korral on kood 242R; allogeenne hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (koodid 8101-8108);</p>	<p>Idiopaatilise HES-i raviks lõpporganpuudulikkuse korral [3].</p>				
<p>Esmavalik: SKS [3];</p> <p>Teisene valik: hüdroksüürea, interferoon-<math>\alpha</math>; anti-interleukiin-5 või anti-interleukiini-5-retseptor (mepolizumab või benralizumab, selles publikatsioonis mainitud kui ainult kliiniliste ravimiuringute kontekstis [3])</p>	<p>Teenuse koodid puuduvad, tegemist on ravimitega; mepolizumab'i või benralizumab'i (viimasel puudub näidustus) korral on kood 242R;</p>	<p>HES-i lümfotsütaarse variandi raviks [3].</p>				
<p>5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes</p> <p><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></p>						
<p>Ravijuhise nimi</p>	<p>Ravijuhise ilmumise aasta</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="694 1469 1153 1507">Soovitused ravijuhises</td> <td data-bbox="1153 1469 1474 1507" rowspan="3">Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendus põhise tase</td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1507 1153 1545"><i>Soovitused taotletava teenuse osas</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="694 1545 1153 1619"><i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i></td> </tr> </table>	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendus põhise tase	<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>
Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituselise aluseks oleva tõendus põhise tase					
<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>						
<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>						
<p>HES-le pühendatud ravijuhised puuduvad, olemas on dokument „<i>World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management</i>“ [3], millele on pikemalt viidatud punktis 5.1.</p>						
<p>5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega</p> <p><i>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</i></p> <p><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>						

Uus teenus ei ole samaväärne alternatiivsete või vanemate raviviisidega, k.a. viimaste kõrvaltoimete tõttu [1]. Kokkuvõtte tõendus põhisusest (sealh. soovitudest), samuti turvalisusest on toodud punktides 4.2, 4.3 ja 5.2.

## 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. Ravimateenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Mepolizumab manustatakse subkutaanse süstina. Manustamise kohta (ravi läbiviimise asukohta) ei piirata (vt. punkt 7.2). Tegemist on püsiraviga.

## 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 HES-i 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, hematoloogidest, onkoloogidest, kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest või gastroenteroloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsused. Ravimi manustamise asukohta ei piirata - seda võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla või kohaliku haigla tasandil.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

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.

### 7.3 Raviarve eriala

*Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.*

Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediatria, hematoloogia, onkoloogia, kliiniline immunoloogia-allergoloogia, gastroenteroloogia.

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

*Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.*

Ei ole asjakohane.

<p><b>7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus</b>  <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 HES-i diagnoosimise ja ravi kogemusega pulmonoloogist, reumatoloogist, pediaatrist, hematoloogist, onkoloogist, kliinilisest immunoloogist-allergoloogist või gastroenteroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.</p>
<p><b>7.6 Teenuseosutaja valmisolek</b>  <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>

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Taotluse koostamisel ja esitamise hetkel ei ole koostajal informatsiooni selle kohta, et mepolizumab'i oleks manustatud HES'i ravimiseks <i>per se</i> . Võimalik on kasutamine väga üksikutel patsientidel HES-ga kaasuva raske astma raviks ja raske astma näidustusel ja vastavas annuses (100 mg iga 4 nädala tagant).
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	2024 (primaarselt HES-i näidustusel ja annuses)
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Puudub
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Puudub
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Teoreetiliselt 242R (kaasuva raske astma raviks ja raske astma näidustusel ja vastavas annuses (100 mg iga 4 nädala tagant).
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole asjakohane.

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>	
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	Ravi on pidev, 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)	6 olemasolevat patsienti + 4 uut (uued võivad olla varasemalt olemasoleva diagnoosiga kui ka värskelt diagnoositud)	Keskmiselt esimesel ravialaastal 6...7 manustamist (13 korda aastas /2)	Keskmiselt 60...70 manustamist esimesel ravialaastal kokku (10 patsienti × 6...7 manustamist aastas)
2. aasta (2025)	10 olemasolevat patsienti + 3 uut (uued võivad olla varasemalt olemasoleva diagnoosiga kui ka värskelt diagnoositud)	Keskmiselt teisel ravialaastal (10 × 13 manustamist + 3 × 6...7 manustamist)/13=11,4...11,6 manustamist	148...151 manustamist (10 × 13 manustamist + 3 × 6...7 manustamist)
3. aasta (2026)	13 olemasolevat patsienti + 2 uut (uued võivad olla varasemalt olemasoleva diagnoosiga kui ka värskelt diagnoositud)	Keskmiselt kolmandal ravialaastal (13 × 13 manustamist + 2 × 6...7 manustamist)/15=12,1...12,2 manustamist	181...183 manustamist (13 × 13 manustamist + 2 × 6...7 manustamist)
4. aasta (2027)	15 olemasolevat patsienti + 2 uut (uued juba pigem värskelt diagnoositud)	Keskmiselt neljandal ravialaastal (15 × 13 manustamist + 2 × 6...7 manustamist)/17=12,2...12,3 manustamist	207...209 (15 × 13 manustamist + 2 × 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>			
<p>Prognoos põhineb HES-i levimusel ja haigestumusel; seega arvestatakse olemasolevaid patsiente, millele lisanduvad uued patsiendid vastavalt haigestumiskordajatele [21] (vt. punkt 3.3). Sellistest andmetest tulenevalt võiks Eestis olla keskmiselt 43 HES-ga patsienti ning aastas võiks lisanduda 4 patsienti [21]. Neist idiopaatilise ja lümfotsütaarse variandiga HES-ga kokku (kui peamised mepolizumab'iga ravi kandidaatfenotüübid) [3] kuni 90% [4, 18]. Samas on selge, et kaugeltki mitte kõik patsiendid (kuni 80...83%) ei hakka saama HES-i vastast ravi mepolizumab'iga. Seda erinevatel põhjustel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paljudel niisugustel patsientidel ei ole tegemist sobiva fenotüübiga [3] või piisavalt raske aktiivse HES-ga, mille korral ravi mepolizumab'iga (kui teise rea ravi) [3] oleks tingimata tarvilik</li> <li>– Hetkel kasutatav ravi kontrollib osadel patsientidel haigust piisavalt</li> <li>– Paljud patsiendid ei jõua erinevatel põhjustel HES-ga tegelevate spetsialistideni</li> <li>– Bioloogiline ravi mepolizumab'iga võib olla osadel potentsiaalsetel patsientidel vastunäidustatud</li> <li>– Patsient ei nõustu bioloogilise raviga erinevatel objektiivsetel ja subjektiivsetel põhjustel</li> </ul>			

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviastutuste vahel		
<i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviastutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviastutused.</i>		
9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum	Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediatría, hematoloogia, onkoloogia, kliiniline immunoloogia-allergoloogia, gastroenteroloogia	45%
Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla	Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediatría, hematoloogia, onkoloogia, kliiniline immunoloogia-allergoloogia, gastroenteroloogia	50%
Muud haiglad	Pulmonoloogia, reumatoloogia, pediatría, hematoloogia, onkoloogia, kliiniline immunoloogia-allergoloogia, gastroenteroloogia	5%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
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 alternatiivse tervishoiuteenuse <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 asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Teenus võib osaliselt asendada allogeenset hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamist (vastava(te) teenus(t)e kontekstis, koodid 8101-8108), millega seda/neid kodeeritakse, seda osal HES-ga patsientidest.
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhutudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhutude	Mitte kõik HES-ga patsiendid ei hakka saama ravi mepolizumab'iga. Uusi mepolizumab-ravile minevaid patsiente on kuni 20% HES-ga patsientidest ning

<p><i>lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?</i></p>	<p>needki ei tarvitse kõik pikaajalisele ravile jääda. Peamiseks põhjuseks on asjaolu, et patsientidel ei ole tegemist sobiva fenotüübiga [3] või piisavalt raske aktiivse HES-ga, mille korral ravi mepolizumab'iga (kui teise rea ravi) [3] oleks tingimata tarvilik.</p>
<p>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>. 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>Täiendavaid teenuseid ei lisandu, kuna rutiinselt tehakse kõikidel HES-ga patsientidel vajalikud (sealh. ravisobivust hindavad) uuringud ja analüüsid.</p>
<p>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>. 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> töövõimetuslehel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuslehel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</p>	<p>Otseseid andmeid töövõimetuslehel kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi mepolizumab'iga peaks oluliselt parandama HES-i haiguskontrolli ja vähendama ägenemiste 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 töövõimetuslehel 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 müügiõhoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgi müügi väljamüügi hind, 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) [22] teenuse koodiga 242R Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, neljanädalane ravikuur 100 mg hinnaga 852,43 €. HES-i 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 HES-i eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud [15].

#### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloa 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 juhiüle 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 müügiloa hoidja poole (avaldatud allikas [15]):

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 %.*

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määruse "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)



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. Efektivsema raviga on aga oodata patsiendi enda kulutuste vähenemist (haiguse parem kontroll, ägenemiste vähenemine, vanemate ravimite kõrvaltoimete käsitlemise ja allogeense hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamise ning viimasega seotud protseduuride vajaduse vähenemine). Ravimi isemanustamine patsiendi poolt on võimalik ja soovitatav.

## 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused

<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 HES-i raviks ordineerida pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest, hematoloogidest, onkoloogidest, kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest või gastroenteroloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. 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. Neeru- ja maksakahjustuse korral ning eakatel patsientidel ei ole vaja mepolizumabi annust spetsiaalselt kohaldada. Patsientidel, kellele tekivad HES-st johtuvad eluohtlikud ilmingud, tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud [15]. Mainitud 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. Kliinilises uuringus manustati eosinofiilse haigusega patsientidele veenisiseselt kuni 1500 mg ühekordseid annuseid ja sellega ei kaasnenud</p>

	annusega seotud kõrvaltoimeid [15, 30]. Seega ei ole mepolizumab'i liigkasutamise, eriti koos negatiivsete tagajärgedega patsientide tervisele, tõenäoline.
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.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Patsientidel, kellel tekivad HES-i eluohtlikud ilmingud, tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud [15-17]. Muid kohaldamise tingimusi ei ole vaja sätestada.
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>	
<p>Mepolizumab'i tohib HES-i raviks ordineerida patsientidele vanuses alates 12. eluaastast pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest, hematoloogidest, onkoloogidest, kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest või gastroenteroloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. 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 paberkandjal koopiad.*

1. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, Leiferman KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1319-1325 e1313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910029>
2. Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50(2): 240-251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475367>
3. Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94(10): 1149-1167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423623>

4. Cogan E, Roufousse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. *Expert Rev Hematol* 2012; 5(3): 275-289; quiz 290. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22780208>
5. Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2017; 92(11): 1243-1259. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29044676>
6. Plotz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S, Hein R, Smith T, Behrendt H, Ring J. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med* 2003; 349(24): 2334-2339. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14668459>
7. Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, Beck LA, Boyce JA, Filipovich AH, Villanueva JM, Sutton SA, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(1): 115-119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14699394>
8. Rothenberg ME, Klion AD, Roufousse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, Schwartz LB, Rosenwasser LJ, Ring J, Griffin EF, Haig AE, Frewer PI, Parkin JM, Gleich GJ, Mepolizumab HESG. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358(12): 1215-1228. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18344568>
9. Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, Yamada Y, Filipovich AH, Assa'ad AH, Rothenberg ME. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1473-1483, 1483 e1471-1474. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18410960>
10. Roufousse F, de Lavareille A, Schandene L, Cogan E, Georgelas A, Wagner L, Xi L, Raffeld M, Goldman M, Gleich GJ, Klion A. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(4): 828-835 e823. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20810155>
11. Roufousse FE, Kahn JE, Gleich GJ, Schwartz LB, Singh AD, Rosenwasser LJ, Denburg JA, Ring J, Rothenberg ME, Sheikh J, Haig AE, Mallett SA, Templeton DN, Ortega HG, Klion AD. Long-term safety of mepolizumab for the treatment of hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 461-467 e461-465. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23040887>
12. Kahn JE, Grandpeix-Guyodo C, Marroun I, Catherinot E, Mellot F, Roufousse F, Bletry 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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).
16. Gleich GJ, Roufousse 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>
17. Roufousse 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>
18. Hsieh FH. Hypereosinophilic syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112(6): 484-488. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24726650>

19. Valent P, Klion AD, Horny HP, Roufosse F, Gotlib J, Weller PF, Hellmann A, Metzgeroth G, Leiferman KM, Arock M, Butterfield JH, Sperr WR, Sotlar K, Vandenberghe P, Haferlach T, Simon HU, Reiter A, Gleich GJ. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 607-612 e609. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22460074>
20. Klion A. Hypereosinophilic syndrome: approach to treatment in the era of precision medicine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018(1): 326-331. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30504328>
21. Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, Weller PF. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126(1): 179-181. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20639012>
22. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. 14.07.2022. <https://www.riigiteataja.ee/akt/105072022004>. <https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011>
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. 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>

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>	-