

TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et Tervisekassa 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) nimi¹. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i> | AstraZeneca Eesti OÜ |
| 1.2 Taotleja postiaadress | Valukoja 8, Ülemiste City, 11415 Tallinn, Eesti |
| 1.3 Taotleja telefoninumber | █ |
| 1.4 Taotleja e-posti aadress | maie.thetloff@astrazeneca.com |
| 1.5 Kaastaotleja | Eesti Reumatoloogia Selts ja Eesti Kopsuarstide Selts |
| 1.6 Kaastaotleja e-posti aadress | ers@ers.ee, eks@eks.org.ee |
| 1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi | Maie Thetloff, AstraZeneca Eesti OÜ esindaja |
| 1.8 Kontaktisiku telefoninumber | █ |
| 1.9 Kontaktisiku e-posti aadress | maie.thetloff@astrazeneca.com |

| 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 benralizumabiga 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 muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) | |

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

- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)²
- 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)³
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine⁴
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine⁵
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust⁶
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

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

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

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

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

Taotluse eesmärk on lisada Eesti Tervisekassa poolt rahastavate ravimiteenuse loetellu EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) bioloogiline ravi benralizumabiga.

Alates 28. oktoobrist 2024a on benralizumabil (Fasenra®) Euroopa Ravimiameti otsusega näidustus EGPA raviks, toetudes MANDARA uuringu tulemustele¹.

Eosinofiilne granulomatoos koos polüangiidiga (EGPA), varem tuntud kui Churg-Strauss'i sündroom, on multisüsteemne autoimmuunne vaskuliit, mis kuulub koos granulomatoosse polüangiidi ja mikroskoopilise polüangiidiga ANCA-ga seostuvate nekrotiseerivate vaskuliitide (AAV, ANCA-associated vasculitidis) gruppi. Hstoloogiliselt määratleb EGPA-d eosinofiiliderikas, nekrotiseeriv granulomatoosne põletik, mis võib haarata paljusid organeid (näit. süda, perifeersed närvid, nahk, gastrointestinaaltrakt, neerud jne.), ent tabab peamiselt hingamisteid koos väikeste kuni keskmise suurusega arterite nekrotiseeriva vaskuliidiga². Haigus mõjutab mehi ja naisi võrdselt ning diagnoositakse tavaliselt keskeas, mediaanvanusega 49–59 aastat³. Tegemist on raske süsteemse haigusega, mis võib põhjustada pöördumatuid organkahjusi, olulist elukvaliteedi langust, pikaajalist või püsivat töövõime kaotust ja surma. Haiguse ägedas faasis ja ägenemiste puhul vajavad patsiendid enamasti haiglaravi.

EGPA on harvikaigus, mille levimus jääb vahemikku 10,7–17,8 haiget miljoni elaniku kohta⁴. Eesti Tervisekassa raviteenuste osutamise statistika kohaselt osutati 2023 aastal reumatoloogide ja pulmonoloogide poolt raviteenust 27-le EGPA diagnoosiga patsiendile.

EGPA ravi alustala on siiani olnud süsteemne glükokortikoidid. Raske/eluohutliku haiguse puhul kasutatakse seda kõrgdoosis kombinatsioonis tsüklofosfamiidi või rituksimabiga, remissiooni säilitamiseks koos asatiopriini, metotreksaadi või rituksimabiga. Ligikaudu 35%-l patsientidest ägeneb haigus vähem kui 5 aasta jooksul pärast esmast remissiooni⁵.

Senise ravi puudujääkideks on nii ebapiisav tõhusus (organkahjustuste teke, ägenemised) kui ka rohked kõrvaltoimed, mis piirab ravimite kasutamist ja tõstab veelgi ägenemiste riski.

Glükokortikoidide kasutamisega seostub infektsioonide, gastrointestinaaltraktiga seotud kõrvaltoimete ja kardiovaskulaarse riski tõus, osteoporoos, naha kõrvaltoimed, diabeet, rasvumine, psühhiaatrilised haigused jm.

Teades süsteemselt manustatavate glükokortikosteroidide (SKS) ja teiste immunomodulaatorite kombinatsioonide kõikevat efektiivsust EGPA ravis, nende ravimite kõrvaltoimeid^{6,7} ning suurt EGPA retsidiiviohtu, on tekkinud selge arusaam **efektiivsemate ravimite vajadusest EGPA ravimisel**⁸, millega oleks võimalik saavutada pikaajaline haiguse remissioon, mis aeglustaksid haiguse progresseerumist, oleksid hästi talutavad ning võimaldaksid vähendada SKS-i ja immunosupressantide annuseid vältimaks EGPA patsientidel pikaajalise raviga seotud tüsistusi.

Benralizumabi efektiivsust hinnati 52-nädalase ravikestusega randomiseeritud topeltpimedas aktiivkontrolliga mittehalevuse kliinilises uuringus 18-aastastel ja vanematel EGPA-ga patsientidel, mille esmaseks tulemusnäitajaks oli remissioonis olevate uuritavate osakaal, mida määratleti Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoori (BVAS) = 0 (puudub aktiivne vaskuliit) pluss prednisolooni/prednisooni ≤ 4 mg ööpäevase annuse alusel nii 36. kui ka 48. ravinädalal. Uuringus demonstreeriti esmase tulemusnäitaja osas benralizumabi mittehalevust võrreldes mepolizumabiga. Patsientide osakaal, kes olid remissioonis nii 36. kui ka 48. ravinädalal, oli benralizumabi puhul 58%

ja mepolizumabi puhul 57% (ravivastuse saavutanute määra erinevus 1,21%; 95% CI: (-14,12; 16,53; nominaalne p-väärtus 0,88)). Mittehalvemust tõestati ka esimese ägenemiseni kulunud aja osas. Mõnevõrra parem tulemus saavutati suukaudse kortikosteroidi annuste vähendamisel, kus benralizumab demonstreeris 100%-st SKS annuse vähenemist suuremal hulgal patsientidel kui mepolizumab, vastavalt 41%-l benralizumabi saanud patsientidest võrreldes 26%-ga mepolizumabi saanud patsientide seas (erinevus 15,69%; 95% CI: 0,67; 30,71; nominaalne p-väärtus 0,04)^{1,9}.

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)</p> <p><i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i></p> <p>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.</p> | <p>Bioloogiline ravi benralizumabiga EGPA korral.</p> <p>Benralizumab on näidustatud täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidele retsidiveeruva või ravirefraktaarse polüangiidiga kulgeva eosinofiilse granulomatoosi korral⁹.</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p> | <p>M30.1</p> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|

| |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus</p> <p><i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i></p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

EGPA on harvaesinev krooniline haigus, mis on põhjustatud põletikust veresoonte seintes (vaskuliit)^{2,4}. Põletik veresoontes võib piirata verevoolu ning kahjustada peaaegu kõiki elutähtsaid organeid ja kudesid². EGPA on üks haruldasemaid vaskuliidi vorme ja mõjutab peamiselt väikeseid veresooni^{2,3,10-12}.

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)⁵ 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)⁵.

EGPA-puhuste ägenemiste 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% Euroopas⁵.

Eesti Tervisekassa raviteenuste osutamise statistika kohaselt osutati 2023 aastal reumatoloogide ja pulmonoloogide poolt raviteenust 27-le EGPA diagnoosiga patsiendile: 5 ITK-s, 11 PERHis ja 11 TÜKis (<https://www.tervisekassa.ee/koik-teenused>).

Klassikaline haiguskulg järgib 3 etappi: prodromaalne allergiline faas, eosinofiilne faas ja vaskuliidiga kulgev faas. Prodromaalses faasis on peamisteks tunnusteks täiskasvanueas tekkiv raske kuluga eosinofiilne astma (esinemissagedus 95-100%)^{2,13}, allergiline riniit, korduvad sinusiidid (60%) ja siinuste polüpoos (50%). Eosinofiilsele faasile on iseloomulik perifeerse vere markantne eosinofiilia, kliinilised sümptomid on tingitud organite eosinofiilsetest infiltraatidest, mis tavaliselt mõjutavad kopsu (40-70%), seedetrakti (30%) ja südant (eosinofiilne kardiomiopaatia, 20%). Vaskuliitilise faasi puhul võib esineda ANCA (neutrofiilide tsütoplasma vastased antikehad)

positiivsus, tekivad eosinofiilne vaskuliit ja ekstravaskulaarsed eosinofiilsed granuloomid, mis kahjustavad närvisüsteemi (50-75%) (mononeuritis multiplex), nahka (50%) (purpura) ja neere (nekrotiseeriv glomerulonefriit, 25%), raskeima kopsukahjustusena võib esineda difuusne alveolaarne hemorraagia (3-4%). Haigus on süsteemne – kahjustuvad mitmed organsüsteemid. Elundite kahjustused tekivad aja jooksul, mis toob esile vajaduse varajase diagnoosimise ja tõhusa ravi järele. Vaatamata ülalpool kirjeldatud järjestikele faasidele on hiljuti mõistetud, et need faasid võivad kattuda, ei pruugi ilmned järjekorras või ei pruugi esineda igal patsiendil¹⁴.

Ligikaudu 35% patsientidest taasägeneb haigus vähem kui 5 aasta jooksul pärast esmast remissiooni⁵.

Pöördumatute organkahjustuste tekke vältimiseks ja elulemuse parandamiseks on vajalik kiire diagnoos ja kohene agressiivne ravi, et saavutada haiguse remissioon, ning edasine püsiv remissiooni säilitamiseks, ägenemiste vältimiseks ning elukvaliteedi hoidmiseks.

EGPA ravi jagatakse kaheks: remissiooni induktsioon ja remissiooni säilitamine. Esmase ravitaktika valikul võetakse arvesse EGPA väljenduse raskusastet: 1. organit/elu ohustav (nt glomerulonefriit, kopsuhemorraagia, kesknärvisüsteemi haaratus, südamehaaratus, mononeuritis multiplex, mesenteriaalhaaratus, retroorbitaalne haigus jm) 2. Mitte-eluohtlik/organit ohustav (nina ja paranasaalsiinuste haaratus ilma kõhre/luukahjustusteta, nahahaaratus ilma haavandumiseta, episkleriit, mittekaviteeruvad kopsusõlmed, skeletilihase müosiit jms)¹⁵.

Benralizumabi EGPA näidustus registreeriti Euroopas oktoober 2024 ja seetõttu ei ole benralizumabi hetkel kehtivatesse rahvusvaheliste EGPA ravisoovitustesse veel jõutud lisada. Kuna mepolizumabil ja benralizumabil on sarnane toimemehanism ja neid on omavahel head-to-head uuringus võrreldud, siis ravisoovitused mepolizumabi kohta on ülekantavad.

- 2023 aasta EULARi ravisoovituste kohaselt soovitatakse mepolizumabi kasutada remissiooni induktsiooniks mitte-eluohtliku ja organeid mitte ohustava EGPA puhul, eriti kui tegemist on esmasele glükokortikosteroidravile refraktaarse haigusega või ägenemisega, ning remissiooni säilitusraviks nii eluohtliku kui ka mitte-eluohtliku EGPA puhul¹⁵.
- 2021 ACR/VF soovituste on aktiivse mitte-eluohtliku EGPA puhul mepolizumab koos glükokortikoidiga ravivalikutes esikohal¹⁶.

Kõik senini EGPA ravis kasutusel olevad ravimid on immuunsupressiivse toimega ning tõstavad infektsioonide esinemise tõenäosust. Immuunsupressiivsel ravil olevatel patsientidel kulgevad infektsioonid raskemalt, võimalikud on ka oportunistlikud infektsioonid.

EGPA kulgeb tavaliselt ägenemise ja remissiooni faaside vaheldumisega¹⁵⁻¹⁷. Remissiooni, mida määratletakse aktiivsest haigusest tingitud kliiniliste nähtude või sümptomite puudumise ning glükokortikoidi maksimaalse annusega 7,5 mg päevas¹⁵⁻¹⁸, saab esile kutsuda sobiva raviga. Samas võivad remissioonis olevad patsiendid kogeda ravi toksilisust, mis on olnud vajalik elundite kahjustuste raviks ja remissiooni esilekutsumiseks¹⁹. Näiteks suukaudsete glükokortikosteroidide (SKS) pikaajaline kasutamine võib põhjustada infektsioonide sagenemist, nagu kopsupõletik, ja kaasuvate haiguste teket, nagu diabeet, osteoporoos, südame-veresoonkonna haigused, neeruhaigused, rasvumine, katarrakt, seedetrakti haavandid, ning psühhiaatriliste haiguste väljakujunemist, nagu ärevus ja depressioon^{20,21}. Pikaajalise kortikoidravi (KS) kasutamisel iga aasta kohta tõuseb kardiovaskulaarhaigustesse suremuse risk 7.5% ja infektsioonidesse suremuse risk 6.8% võrra. **KS-ravi lõpetamisel suremuse risk väheneb, kuid ei taastu KS-eelsele tasemele** (kui KS on kasutatud >2 aasta kardiovaskulaarhaigustesse ja >3 aasta infektsioonide puhul)²².

Immuunsupressandid on seotud tõsiste infektsioonide, eelkõige kopsupõletiku, riski tõusuga¹⁵⁻¹⁸. Lisaks infektsioonide sagenemisele Tsüklofosfamiidi kasutamine suurendab kasvajate riski ja omab toksilist toimet luuüdile ja gonaadidele (suguorganitele)^{15,23}.

Retsidiivid ehk haiguse ägenemised on tavalised ja soodustavad pöördumatut elundikahjustust, kaasuvate haiguste arengut ja ravist tulenevat toksilisust¹⁵⁻¹⁸. Ägenemiste puhul võivad esineda kõik ilmingud, mis haiguse esmasel avaldumisel ning konkreetse patsiendi puhul võib olla tegemist nii teadaoleva organsüsteemi tabatuse süvenemise ja/või uute kahjustuste lisandumisega. Tihti on kulg esmasest atakist raskem juba olemasolevate organkahjustuste ja ravimtühistuste tõttu. Ägenemise ravitaktika on sarnane remissiooni induktsiooniga haiguse esmase avaldumise korral. Kuna iga ägenemisega võivad suurenedagi nii haigusest kui ka ravist tingitud organkahjustused, on **remissiooni säilitamine ja ägenemiste vältimine EGPA puhul ääremiselt oluline**.

Kõigi rasketete ja osade mitte-eluohtlike kahjustustuse puhul vajavad patsiendid haiglaravi, sh võib olla vajalik ka intensiivravi (raske kopsu-, neeru-, südamehaaratuse korral). Ravitulemused saabuvad aeglaselt ning pika hospitaliseerimise ja immuunsupressiivse ravi tõttu komplitseerivad kulgu sageli infektsioonid, mis ravilviibimist veelgi pikendavad.

Mõned patsiendid kannatavad refraktaarse EGPA all, mille puhul haigus ei jõua remissioonile vaatamata ravijuhistes soovitatud maksimaalsele ravile¹⁵⁻¹⁷. Seega on EGPA-ga patsientidel nii haigusega seotud tühistuste kui ka raviga seotud toksilisuse tõttu suur haiguskoormus ja halb prognoos¹⁵⁻¹⁸. Lisaks on kliiniliste sümptomite heterogeensuse tõttu EGPA diagnoosimine raskendatud, mille tagajärjel alustatakse ravi hilja, peale raske haiguskoormuse väljakujunemist.

EGPA patogeneesis on oluline roll eosinofiilidel^{3,24}. Benralizumab on eosinofiilivastane, inimesele omaseks muudetud afukosüülitud monoklonaalne anti-keha (IgG1, kapa). See seondub spetsiifiliselt inimese interleukiin-5 retseptori alfa-alaühikule (IL-5R α), mis ekspresseerub eosinofiilide ja basofiilide pinnal ja katkestab seeläbi olulise patogeneetilise raja EGPA-ga patsientidel^{1,9} võimaldades saavutada haiguse remissiooni, vähendada glükokortikosteroidide kasutamist ja ägenemiste riski. **Erinevalt teistest EGPA ravimisest seni kasutusel olevatest ravimitest ei ole benralizumabil ega mepolizumabil immuunsupressiivset toimet.**

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisisus

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 MANDARA-uuring¹, mis on EGPA näidustuse aluseks benralizumabi (Fasenra®) tooteomaduste kokkuvõttes⁹. MANDARA-uuring (NCT04157348) oli 52 nädalase ravikestusega 3. faasi randomiseeritud topeltpime aktiivkontrolliga mittehalvemuse kliiniline uuring, kuhu kaasati 140 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli anamneesis retsidiiveeruv või refraktaarne haigus ning nad said püsiravi suukaudsete kortikosteroididega (SKS; $\geq 7,5 \dots \leq 50$ mg ööpäevas prednisolooni/prednisooni) koos stabiilse immunosupressantraviga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i ööpäevase algannuse mediaan oli 10 mg ja 36% (n=50) patsientidest said immunosupressantravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne organeid kahjustav või eluohtlik EGPA.

Patsiendid said kas 30 mg benralizumabi või 300 mg mepolizumabi manustatuna subkutaanselt iga 4 nädala järel lisaks prednisoloonile/prednisoonile koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta.

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SKS-i annust vähendati järk järgult uurija äranägemisel ning SKS vähendamine oli üks uuringu tulemusnäitajatest ¹ . | |
| 4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel | |
| 4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i> | MANDARA-uuringusse (NCT04157348) kaasati 140 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli anamneesis retsidiveeruv või refraktaarne haigus ning nad said püsiravi suukaudsete kortikosteroididega (SKS; $\geq 7,5 \dots \leq 50$ mg ööpäevas prednisolooni/prednisooni) koos stabiilse immunosupressantraviga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i ööpäevase algannuse mediaan oli 10 mg ja 36% (n=50) patsientidest said immunosupressantravi. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli aktiivne organeid kahjustav või eluohtlik EGPA. |
| 4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus | Patsiendid said 30 mg benralizumabi (n=70) manustatuna subkutaanselt iga 4 nädala järel lisaks prednisoloonile/prednisoonile või ekvivalendile koos stabiilse immunosupressantravi (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i annust vähendati järk-järgult uurija äranägemisel ^{1,9} . |
| 4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus | Patsiendid said 30 mg benralizumabi (n=70) manustatuna subkutaanselt iga 4 nädala järel lisaks prednisoloonile/prednisoonile või ekvivalendile koos stabiilse immunosupressantravi (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. SKS-i annust vähendati järk-järgult uurija äranägemisel ^{1,9} . |
| 4.2.4 Uuringu pikkus | 52 nädalat |
| 4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i> | Esmane tulemusnäitaja oli remissioonis olevate uuritavate osakaal, mida määratleti Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoori (BVAS) = 0 (puudub aktiivne vaskuliit) pluss prednisolooni/prednisooni ≤ 4 mg ööpäevase annuse alusel nii 36. nädalal kui ka 48. nädalal ^{1,9} . |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | MANDARA-uuring (NCT04157348) demonstreeris esmase tulemusnäitaja osas benralizumabi mittehalvemust võrreldes mepolizumabiga. Patsientide osakaal, kes olid remissioonis nii 36. kui ka 48. ravinädalal, oli benralizumabi puhul 58% ja mepolizumabi puhul 57% (ravivastuse saavutanute määra erinevus 1,21%; 95% CI: (-14,12; 16,53; nominaalne p-väärtus 0,88)). |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Patsientide osakaal, kes saavutasid remissiooni esimese 24 ravinädala jooksul ja püsisid remissioonis kuni 52. nädalani, oli benralizumabi puhul 42% ja mepolizumabi puhul 37% (ravivastuse saavutanute määra erinevus 5,54%; 95% CI: -9,30; 20,37; nominaalne p-väärtus 0,46).</p> <p>Tabelis 1 on välja toodud pikenenud remissiooni kestuse ja remissiooni komponentide tulemused.</p> |
| <p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p> | <p>Teisesed tulemusnäitajad hõlmasid remissiooni kestust, aega esimese retsidiivini ehk ägenemiseni (s.h. vaskuliit, astma või sinonasaalne haigus), keskmise ööpäevase SKS annuse vähenemist 48. kuni 52. nädalal, eosinofiilide arvu langust ning ravimi ohtusprofiili (vt. lõik 4.3)¹.</p> |
| <p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p> | <p><u>EGPA retsidiivid ehk ägenemised:</u> Esimese ägenemiseni (vaskuliit, astma või sinonasaalne haigus) kulunud aja riskitiheduste suhe oli 0,98 (95% CI: 0,53; 1,82; nominaalne p-väärtus 0,95). Ägenemist täheldati 30%-l benralizumabi ja 30%-l mepolizumabi saanud patsientidest. Aastane ägenemiste määr oli benralizumabi saanud patsientidel 0,50 vs. mepolizumabi saanud patsientidel 0,49 (määrade suhe 1,03; 95% CI: 0,56; 1,90; nominaalne p-väärtus 0,93)^{1,9}. Ägenemise tüübid olid benralizumabi või mepolizumabi saanud patsientidel ühesugused.</p> <p><u>SKS kasutamise vähendamine:</u> SKS-i annuse 100% vähenemist täheldati 41%-l benralizumabi saanud patsientidest võrreldes 26%-ga mepolizumabi saanud patsientide seas (erinevus 15,69%; 95% CI: 0,67; 30,71; nominaalne p-väärtus 0,04)^{1,9}.</p> <p>Tabelis 2 on välja toodud suukaudse kortikosteroidi keskmine ööpäevane annus 48. kuni 52. nädalal EGPA korral.</p> <p><u>Vere eosinofiilide langus:</u> Vere eosinofiilide arvu olulist vähenemist täheldati mõlemas grupis üks nädal peale ravi alustamist benralizumabi ja mepolizumabiga. Vere eosinofiilide algtase oli benralizumabi grupis 306.0±225.0 rakku/mcl ja mepolizumabi grupis 384.9±563.6 rakku/mcl, mis peale esimest ravinädalat oli vähenenud 46.7±39.8 rakku/mcl ja 119.8±136.4 rakku/mcl tasemeni, vastavalt. 52. nädalaks oli vere eosinofiilide arv langenud 32.4±40.8 rakku/mcl tasemeni benralizumabi ja 71.8±54.4 rakku/mcl tasemeni mepolizumabi grupis¹.</p> |

| | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>Tabelis 3 on välja toodud vere eosinofiilide arv MANDARA-uuringu vältel.</p> <p><u>Astma kontrolli küsimustik 6 (ACQ 6):</u> ACQ 6 keskmine muutus algväärtusest oli benralizumabi puhul -0,57 vs. mepolizumabi puhul -0,61 (erinevus 0,05; 95% CI: -0,18; 0,27; nominaalne p väärtus 0,67)^{1,9}.</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Tabel 1. Remissioon ja remissiooni komponendid EGPA korral

| | Remissioon (SKS ≤ 4 mg ööpäevas + BVAS = 0) | | SKS ≤ 4 mg ööpäevas | | BVAS = 0 | |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
| | Benra ^a N = 70 | Mepo ^b N = 70 | Benra ^a N = 70 | Mepo ^b N = 70 | Benra ^a N = 70 | Mepo ^b N = 70 |
| Nii 36. kui ka 48. nädalal remissioonis olevad patsiendid | | | | | | |
| Patsiendid, n (%) ^c | 40 (58) | 40 (57) | 42 (61) | 41 (58) | 58 (83) | 59 (84) |
| Remissiooni määra erinevused (%) ^c (95% CI) (p-väärtus) | 1,21 (-14,12; 16,53) (0,88) ^d | | 2,64 (-12,67; 17,95) (0,74) ^{d,e} | | -1,17 (-13,27; 10,94) (0,85) ^{d,e} | |
| Pikenenud remissiooni kestus 52 nädala jooksul, n (%) | | | | | | |
| 0 nädalat ^f | 9 (13) | 15 (21) | 9 (13) | 12 (17) | 0 | 0 |
| > 0...< 12 nädalat | 13 (19) | 10 (14) | 11 (16) | 12 (17) | 0 | 2 (3) |
| 12...< 24 nädalat | 8 (11) | 8 (11) | 9 (13) | 8 (11) | 2 (3) | 2 (3) |
| 24...< 36 nädalat | 20 (29) | 19 (27) | 19 (27) | 18 (26) | 6 (9) | 7 (10) |
| ≥ 36 nädalat | 20 (29) | 18 (26) | 22 (31) | 20 (29) | 62 (89) | 59 (84) |

N = analüüsi kaasatud patsientide arv.

a. Benralizumab (Benra) 30 mg manustatuna iga 4 nädala järel.

b. Mepolizumab (Mepo) 300 mg manustatuna iga 4 nädala järel.

c. Mudeli kohandatud protsendid.

d. Kasutatud paremuse testimiseks.

e. Ei testitud vormikohaselt eelnevalt kindlaksmääratud mitmesuse testimise protseduuri käigus.

f. Ei saavutanud remissiooni ühelgi ajahetkel.

Tabel allikast⁹

Tabel 2. Suukaudse kortikosteroidi keskmine ööpäevane annus 48. kuni 52. nädalal EGPA korral

| | Patsientide arv (%) | |
|------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | Benralizumab ^a (N = 70) | Mepolizumab ^b (N = 70) |
| 0 mg | 29 (41) | 19 (27) |
| > 0...≤ 4,0 mg | 19 (27) | 30 (43) |
| > 4,0...≤ 7,5 mg | 15 (21) | 13 (19) |
| > 7,5 mg | 7 (10) | 8 (11) |

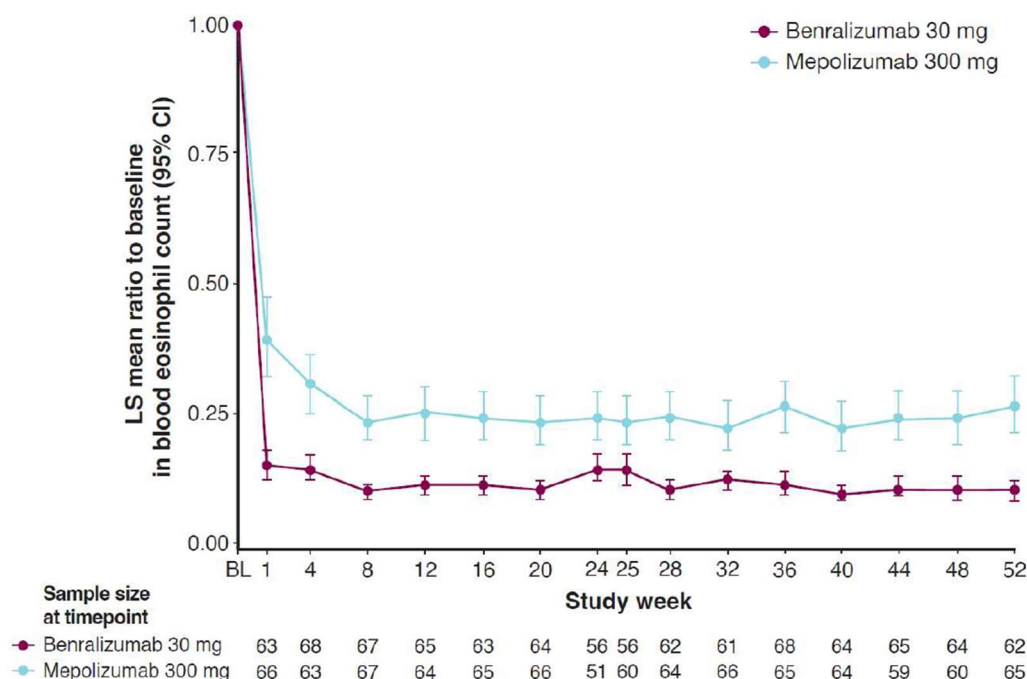
N = analüüsi kaasatud patsientide arv.

a. Benralizumab 30 mg manustatuna iga 4 nädala järel.

b. Mepolizumab 300 mg manustatuna iga 4 nädala järel.

Tabel allikast⁹

Tabel 3. Vere eosinofiilide arv MANDARA-uuringu ajal



Tabel allikast¹

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p> | <p>Benralizumabi ei ole võrreldud randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes. Kuna MANDARA-uuringus demonstreeriti benralizumabi mittehalvemust mepolizumabi suhtes, on läbi mepolizumabi MIRRA-uuringu (MEA115921) võimalik kaudselt hinnata benralizumabi efektiivsust EGPA standardravi suhtes. MIRRA-uuring oli 52-nädalane 3. faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, kus hinnati mepolizumabi efektiivsust ja ohutust EGPA standardravi suhtes.</p> <p>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^{25,26}.</p> |
| <p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p> | <p>Patsiendid (n=68) said 300 mg mepolizumabi, mida manustati subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile/ekvivalendile</p> |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OKS annust vähendati uurija äranägemisel ^{25,26} . |
| 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 ekvivalendile koos immunosupressiivse raviga või ilma selleta. OKS annust vähendati uurija äranägemisel ^{25,26} . |
| 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 ≤ 4 mg/ööpäevas, ning remissioonis olevate patsientide osakaal nii 36. kui ka 48. ravinädalal ^{25,26} . |
| 4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus | Võrreldes platseeboga saavutasid 300 mg mepolizumabi saanud patsiendid oluliselt pikema remissiooniaja: 28%-l mepolizumabi rühmas osalejatest, võrreldes 3%-ga platseeborühmas, püsisid remissioonis vähemalt 24 nädalat (tõenäosusuhe 5,91; 95% usaldusvahemik [CI], 2,68 kuni 13,03; P <0,001) ²⁶ . Lisaks saavutas võrreldes platseeboga oluliselt suurem osa mepolizumabi 300 mg saavatest patsientidest remissiooni nii 36. kui ka 48. nädalal: 32% mepolizumabi vs. 3% platseebo grupis (tõenäosusuhe 16,74; 95% usaldusvahemik [CI], 3,61 kuni 77,56; P<0,001) ²⁶ . Mõlema kaasneva tulemusnäitaja puhul, võrreldes platseeboga, oli mepolizumabi 300 mg ravi järgselt täheldatud soodne mõju olemas sõltumata sellest, kas patsiendid said lisaks SKS-le ka immunosupressiivset ravi või mitte ^{25,26} . |
| 4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i> | Teised tulemusnäitajad hõlmasid aega esimese ägenemiseni ja keskmist ööpäevast SKS annust (nädalal 48 kuni 52) ^{25,26} . |
| 4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused | <u>EGPA retsidiivid:</u> võrreldes platseeboga oli mepolizumabi 300 mg saavatel patsientidel aeg esimese retsidiivini oluliselt pikem (p<0,001). Lisaks vähenes mepolizumabi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga 50% võrra retsidiivide arv: vastavalt 1,14 vs 2,27 ²⁶ . <u>SKS kasutamise vähendamine:</u> mepolizumabiga ravitud patsientidel oli keskmine ööpäevane SKS doos |

| | |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>nädalate 48...52 jooksul märkimisväärselt madalam võrreldes platseebot saanud patsientidega²⁶. Nädalate 48...52 jooksul saavutasid 59% ja 44% mepolizumabiga ravitud patsientidest keskmise ööpäevase SKS annuse vastavalt 7,5 mg ja 4 mg, võrreldes 33% ja 7% platseeborühmas. 18% patsientidest mepolizumabi rühmas suutsid SKS-i täielikult ära jätta võrreldes 3%-ga platseeborühmas²⁶.</p> |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta | |
| 4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus | |
| <p>Toodud on kõrvaltoimed, mida on täheldatud uuringutes SIROCCO, CALIMA ja ZONDA osalenud astmaga patsientide 56-nädalases jätku-uuringus (BORA), milles raviti 842 patsienti benralizumabi soovitatava annusega ja nad jätkasid uuringus osalemist²⁷⁻³⁰. Lisaks raviti benralizumabi soovitatava annusega 226 patsienti kuni 43 kuu vältel avatud ohutuse jätku-uuringus (MELTEMI), kus osalesid astmaga patsiendid varasematest uuringutest³¹. Koos varasemate uuringute raviperioodiga vastab see 3,4-aastasele (vahemik 8,5 kuud kuni 5,3 aastat) järelkontrolli mediaanile. Selle järelkontrolli perioodi jooksul oli ohutusprofiil kooskõlas benralizumab teadaoleva ohutusprofiiliga.</p> <p>Benralizumabi ohutusprofiil on astma ja EGPA korral sarnane. Enim teatatud kõrvaltoimed astma ravi kestel on peavalu (8%) ja farüingiit (3%). Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime EGPA korral on peavalu (17%) ja artralgia (17%)^{1,9}. Benralizumabi kasutamisel on teatatud erineva raskusastmega anafülaktilise reaktsiooni juhtumitest⁹.</p> | |
| Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus | Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus |
| Väga sage ($\geq 1/10$) | Peavalu* Artralgia ¹ |
| Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) | <p>Farüingiit** Ülitundlikkusreaktsioonid*** Pürektsia Süstekohareaktsioon****</p> <p>* Sage astma uuringutes. ** Farüingiit on määratletud järgmiste eelisterminite liigituse alusel: farüingiit, bakteriaalne farüingiit, viiruslik farüingiit, streptokokk-farüingiit. *** Ülitundlikkusreaktsioonid on määratletud järgmiste eelisterminite liigituse alusel: urtikaaria, papuloosne urtikaaria ja lööve. **** Platseebokontrolliga astma uuringutes esines süstekoha reaktsioone (nt valu, erüteem, sügelus, paapul) benralizumabi soovitatava annusega ravitud patsientidest 2,2%-l ja platseebot saanud patsientidest 1,9%-l. Reaktsioonid olid oma olemuselt mööduvad.</p> |

| | |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rasked kõrvaltoimed | 52-nädalases võrdlusuuringus teatati tõsisest kõrvaltoimetest 6% juhtudest benralizumabi rühma patsientidest ja 13% mepolizumabi rühma kuuluvatest patsientidest. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli COVID-19, mida raporteeriti 1% patsientidest mõlemas ravigrupis. Surmajuhtumeid MANDARA-uuringus ei esinenud. |
| Võimalikud tüsistused | Benralizumabi põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad. Ravitüsistustest ei ole raporteeritud. |

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.

Benralizumabi põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad. EGPA-ga patsientidel olid ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (17%) ja artralgia (17%)^{1,9}.

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.

Andmeid benralizumabi kasutamise kohta EGPA patsientidel maailmapraktikas ei ole publitseeritud.

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> |
| | | Põletikuvastase ja immunomoduleeriva efekti aspektist antieosinofiilse toime saamisega benralizumabile alternatiivi ei ole. Kasutatakse vanemaid madalamolekulaarseid immunosupressante ja haigust |

| | | |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | modifitseerivaid ravimeid, bioloogilistest ravimitest rituximab'i üksikuna või kombinatsioonis (omavahel ja sageli koos SKS-ga). Kasutusolukorrad jagunevad: 1) remissiooni induktsiooniks raske või mitteraske aktiivse EGPA korral, 2) remissiooni säilitamiseks ja 3) retsidiivide raviks (remissioonide reinduktsiooniks) ^{8,16} . |
| 1. Tsüklofosfamiid, SKS | 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 | Ravijuhise ilmumise aasta | Soovitused ravijuhises | Soovituse tugevus ja soovitude aluseks oleva tõenduspõhisuse tase |
|-----------------|---------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| | | <i>Soovitused taotletava teenuse osas</i> | |
| | | <i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i> | |

Ravijuhised ainult EGPA'le puuduvad. Olemas on mõned AAV-le pühendatud juhtnõõrid, millest enamik on ilmunud enne benralizumabi EGPA näidustuse registreerimist, kuid sisaldavad juhtnõõre mepolizumabi kasutamiseks EGPA patsientidel⁸. Kuna mepolizumabil ja benralizumabil on sarnane toimemehanism ja head-to-head uuringus (MANDARA) on nende efektiivsus võrreldav, siis võib ravisoovitusi mepolizumabile üle kanda benralizumabile (punktis 5.2 ravijuhiste selgituses märgitud *).

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. „2021 American College of Rheumatology/ Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis“ ^{16,17} | 2021 | Soovitused taotletava teenuse osas: 1) <u>Remissiooni induktsiooniks raske aktiivse haiguse korral</u> : Tingimuslik soovitus – eelistada tsüklofosfamiidi või rituksimaabi mepolizumabi või benralizumabi* ees. 2) <u>Remissiooni induktsiooniks mitteraske</u> | Tõenduspõhisuse tase on valdavalt (70%) väga madal; 15% osas väga madal-madal ning 15% osas madal – tänu kliiniliste uuringute vähesusele ja johtuvalt haiguse haruldusest ¹⁶ . |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| | | | |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| | | <p><u>aktiivse haiguse korral:</u> Tingimuslik soovitus – eelistada ravi alustamist mepolizumabi või benralizumabiga* ja SKS-ga metotreksaadi, asatiopriini või mükofenolaatmofetiili (koos SKS-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 mepolizumabi või benralizumabi* ees. Mitteraske EGPA-ga patsientidele, kelle haigus on jõudnud remissiooni, mepolizumabi või benralizumabi* 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 foonil, <u>soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab või benralizumab*</u> 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 SKS-ga madalas annuses ilma muu ravita, <u>soovitatakse tingimuslikult lisada</u></p> | |
|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | <p>mepolizumab või benralizumab* 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, <u>soovitatakse tingimuslikult lisada mepolizumab või benralizumab*</u> selle asemel, et lisada omalizumab.</p> | |
| 2. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update ¹⁵ | 2023 | <p>Soovitused taotletava teenuse osas: Remisiooni induktsioon mitte-organit/elu ohustavate väljendustega ägenenud või refraktaarse EGPA puhul: mepolizumab või benralizumab*</p> <p>Remisiooni säilitusravi peale remisiooni induktsiooni organit või elu ohustava EGPA puhul: methotrexate†, azathioprine‡, mepolizumab‡ või benralizumab* või rituximab‡</p> <p>Remissiooni säilitusravi peale remisiooni induktsiooni mitte-organit või elu ohustava EGPA puhul: mepolizumab** või benralizumab*</p> <p>Soovitused alternatiivse raviviisi osas: Remissiooni induktsiooniks</p> | <p>Soovituse tugevus: B Tõenduspõhisuse tase: 1b</p> <p>† Soovituse tugevus: B Soovituse tõenduspõhisus: 2b</p> <p>‡ Soovituse tugevus: C Soovituse tõenduspõhisus: 4</p> <p>** Soovituse tugevus: A Soovituse tõenduspõhisus: 1b</p> <p>Soovituse tugevus: B</p> |

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| | | organit või elu ohustava esmase või ägenenud EGPA puhul: kõrgdoosis glükokortikoidid ja tsüklofosfamiid. Võib kaaluda kõrgdoosi glükokortikoidi ja rituksimabi kombinatsiooni. | Tõendus põhise tase 2b |
| | | Remissiooni induktsiooniks mitte-organit/elu ohustavate väljendustega esmase või ägenenud puhul: ravi glükokortikoididega. | Soovituse tugevus: B Tõendus põhise tase 2b |
| <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, haigestumisuhtude 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> | | | |
| <p>Oodatavateks tulemusteks on parem ravitulemus (suurem tõenäosus remissiooni saavutamiseks, madalam ägenemiste arv), madalam haiguse aktiivsus, väiksem kumulatiivne glükokortikosteroidi annus, väiksem haiguse ja ravi tüsistuste arv, ja seetõttu on oodata patsientide paremat elukvaliteeti ja suurenenud töövõimet.</p> <p>Benralizumabi eelis mepolizumabi ees on mõningane rahaline kokkuhoid seoses vajadusega manustada EGPA patsientidele mepolizumabi 300mg (3x 100mg) annus benralizumabi 1x 30mg ees. Mõlema preparaadi raviannuste vahe on 4 nädalat.</p> | | | |

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

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

Benralizumab manustatakse subkutaanse süstina. Manustamise kohta (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)

Ravi alustamise otsustab kolmest erialaarsstist (nt. pulmonoloogid või reumatoloogid) koosnev eksperdikomisjon, ravi teostatakse piirkondliku haigla tasemel.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või

Benralizumabi manustatakse subkutaanselt. Esimesed süstid tehakse ambulatoorselt, päevaravis või statsionaaris meditsiinilise

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i> | jälgimisega (3 kuud), edaspidi jätkub ravi kas kodustes tingimustes või ambulatoorselt. |
| 7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i> | Reumatoloogia, pulmonoloogia |
| 7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i> | Benralizumabi subkutaanne süstimine on tehniliselt lihtsalt läbiviidav. Ravimite subkutaansed süstid on taotuses toodud erialade patsientide ravis igapäevane praktika, mistõttu personal on vilunud ja kogemustega. Kõigis keskustes on loodud ka patsientide õpetamise ja toetamise süsteem. |
| 7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i> | |
| 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 või reumatoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel. | |
| 7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i> | |
| Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi. | |

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

| 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 | |

| 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 | 6 | Keskmiselt 6...7 manustamist aastas | Keskmiselt 18...21 manustamist esimesel raviasustal kokku |
| 2. aasta | 6 + 1 uus | Maksimaalselt 13 manustamist aastas | 91 manustamist |
| 3. aasta | 7 + 1 uus | Maksimaalselt 13 manustamist aastas | 104 manustamist |
| 4. aasta | 8 + 1 uus | Maksimaalselt 13 manustamist aastas | 117 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>Tervisekassa 2023 aasta andmetel said EGPA ravi 27 patsienti.</p> <p>Ekspertide hinnangul prognoositakse 1. aastaks kuni 6 ravi alustavat patsienti. Patsientide arv järgnevatel aastatel võib suurenda 1-2 patsiendi võrra arvestades, et mitte igal aastal ei lisandu uusi patsiente ning osad patsiendid ka lõpetavad ravi.</p> <p>Mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama EGPA vastast ravi benralizumabiga. Seda erinevatel põhjustel:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Paljudel niisugustel patsientidel ei ole tegemist raske või mitteraske aktiivse EGPA-ga, mille korral oleks tarvis remissiooni induktsiooni, remissiooni säilitamist või retsidiivide ravi benralizumabiga – Hetkel kasutatav alternatiivne ravi kontrollib osadel patsientidel haigust piisavalt – Bioloogiline ravi benralizumabiga võib olla osadel potentsiaalsetel patsientidel vastunäidustatud – Patsient ei nõustu bioloogilise raviga erinevatel põhjustel | | | |
| 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i> | | | |
| 9.4.1 Raviasutuse nimi | 9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes | 9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes | |
| Sihtasutus Tartu Ülikooli Kliinikum | Pulmonoloogia, reumatoloogia | 40% | |
| Sihtasutus Põhja-Eesti Regionaalhaigla | Pulmonoloogia, reumatoloogia | 40% | |
| AS Ida-Tallinna Keskhaigla | Pulmonoloogia, reumatoloogia | 20% | |

| 10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>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></p> | <p>Kaasneda võivad õe vastuvõtt (kood 3035) ja eriarsti vastuvõtt (kood 3004). Kumbki teenus kodeeritakse eraldi, maksimaalselt üks kord ühe benralizumabi manustamiskorra kohta, ning ei ole vältimatult vajalik igal antud ravimiteenuse osutamise korral.</p> <p>Ravi ja haiguse kulu monitoorimiseks analüüsid: 66200 x 1 (Erütrotsüütide settekiirus) 66202 x 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga) 66106 x 2 (ASAT, ALAT) 66102 x 1 (Kreatiniin) 66112 x 1 (C-reaktiivne valk) 66207 x 1 Uriini ribatest</p> <p>Vajadusel kopsufunktsioonitestid, kopsuröntgen (PA) ja rindkere CT.</p> |
| <p>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></p> | <p>Olenemata tehtavast ravist lisanduvad haiguse monitoorimiseks: 3004 x 1 (Eriarsti korduv vastuvõtt) 66200 x 1 (Erütrotsüütide settekiirus) 66202 x 1 (Hemogramm viieosalise leukogrammiga) 66106 x 2 (ASAT, ALAT) 66102 x 1 (Kreatiniin) 66112 x 1 (C-reaktiivne valk) 66207 x 1 Uriini ribatest</p> <p>Vajadusel kopsufunktsioonitestid, kopsuröntgen (PA) ja rindkere CT.</p> |
| <p>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></p> | <p>Teenus võib osaliselt asendada rituksimabi manustamist vastava(te) teenus(t)e kontekstis, millega seda/neid kodeeritakse, väiksemal osal EGPA patsientidest.</p> |
| <p>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?</p> | <p>Mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama EGPA vastast ravi benralizumabiga. Uusi benralizumab-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 benralizumabiga.</p> |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Kuna tegemist on uue tervishoiuteenusega, on lisandunud ravijuhtude näol tegemist 100% uute ravijuhtudega. |
| <p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u>. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</i> <i>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i></p> | Benralizumab-ravi rakendamisel väheneb haiguse aktiivsus, seega väheneb ka lisaravi vajadus ja haige jälgimise sagedus. Väheneb tõenäoliselt soodusravimitena väljakirjutatavate glükokortikosteroidide ja immunosupressantide (metotreksaat, asatiopriin, jm) kasutus. |
| <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>. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i></p> | Vastavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu. |
| <p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i></p> | Otseseid andmeid töövõimetuse kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi benralizumabiga kiirendab remissiooni induktsiooni, parandab remissiooni püsivust ning vähendab retsidiivi(de) tõenäosust (sealh. hospitaliseerimisi), on kaudne efekt läbi nimetatud muutuste selgelt tuntav. |
| <p>10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?</p> | Andmeid töövõimetusel viibimise kohta taotletava teenuse korral puuduvad. |

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 müügilooahoidja 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“

Esitatakse eraldi

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte</p> <p><i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse⁸ §9lg4 peab ravimi müügiloo hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist Tervisekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt Tervisekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁹, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p> | | |
| <p>Esitatakse eraldi</p> | | |
| <p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes</p> <p><i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p> | | |
| 11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi | 11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta | 11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest |
| | | <i>Kas 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 | | |
| <p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult</p> <p><i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada:</i></p> <p><i>1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;</i></p> <p><i>2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;</i></p> <p><i>3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p> | | |
| <p>Isiku omaosalus ei ole kohane.</p> | | |

| 12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus | Benralizumabi tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Rahvusvahelistes ravijuhistes ^{9,15,16} (vt. ka punkt 5.2 käesolevas taotluses) on ravi algortim selgelt määratletud, kergesti |
| <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> | |

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Tervisekassa 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“

⁹ Kätesaadav [siit](#)

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>jälgitav/kontrollitav ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks.</p> <p>Benralizumab 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>Patsientidel, kellel tekivad EGPA-st johtuvad eluohtlikud ilmingud, tuleb hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna benralizumabi ei ole selles populatsioonis uuritud⁹.</p> <p>Niisuguste tingimuste täitmisel ei ole benralizumabi väärkasutamine tõenäoline.</p> |
| <p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i></p> | <p>Benralizumab 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>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></p> | <p>Ei mõjuta.</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. Muid kohaldamise tingimusi ei ole vaja sätestada.</p> |
| <p>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> | <p>Benralizumabi tohib EGPA raviks ordneerida pulmonoloogidest või reumatoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel.</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 paber kandjal koopiad.

1. Wechsler ME, Nair P, Terrier B, et al. Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2024;390(10):911-921. doi:10.1056/NEJMoa2311155
2. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* 2022;74(3):386-392. doi:10.1002/art.41982
3. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2019;68(4):430-436. doi:10.1016/j.alit.2019.06.004
4. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-2935. doi:10.1002/art.21250
5. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, et al. Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(12):4829-4836. doi:10.1007/s10067-021-05783-8
6. Strehl C, Bijlsma JWJ, de Wit M, et al. 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. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208916
7. 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. doi:10.1016/j.clinthera.2011.09.009
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-1594. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209133
9. Fasenra | European Medicines Agency (EMA). March 8, 2018. Accessed November 4, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
10. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* 2015;14(4):341-348. doi:10.1016/j.autrev.2014.12.004
11. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. 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. doi:10.1016/j.autrev.2016.09.018
12. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429-1441. doi:10.1183/13993003.00097-2016
13. White J, Dubey S. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmun Rev.* 2023;22(1):103219. doi:10.1016/j.autrev.2022.103219

14. Trivioli G, Terrier B, Vaglio A. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: understanding the disease and its management. *Rheumatol Oxf Engl*. 2020;59(Suppl 3):iii84-iii94. doi:10.1093/rheumatology/kez570
15. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1):30-47. doi:10.1136/ard-2022-223764
16. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. doi:10.1002/acr.24634
17. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(6):378-393. doi:10.1038/s41584-023-00958-w
18. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-553. doi:10.1016/j.ejim.2015.04.022
19. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, et al. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1036-1043. doi:10.1136/ard.2009.109389
20. Price DB, Trudo F, Voorham J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. *J Asthma Allergy*. 2018;11:193-204. doi:10.2147/JAA.S176026
21. Volmer T, Effenberger T, Trautner C, Buhl R. Consequences of long-term oral corticosteroid therapy and its side-effects in severe asthma in adults: a focused review of the impact data in the literature. *Eur Respir J*. 2018;52(4):1800703. doi:10.1183/13993003.00703-2018
22. Lacaille D, Danieli C, Moolooghy K, Abrahamowicz M. Changes in Mortality Risk After Stopping Glucocorticosteroids – a Population-based Study in Rheumatoid Arthritis. ACR Meeting Abstracts. Accessed November 25, 2024. <https://acrabstracts.org/abstract/changes-in-mortality-risk-after-stopping-glucocorticosteroids-a-population-based-study-in-rheumatoid-arthritis/>
23. Wechsler ME, Hellmich B, Cid MC, et al. Unmet needs and evidence gaps in hypereosinophilic syndrome and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(6):1415-1428. doi:10.1016/j.jaci.2023.03.011
24. Khoury P, Grayson PC, Klion AD. Eosinophils in vasculitis: characteristics and roles in pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):474-483. doi:10.1038/nrrheum.2014.98
25. Nucala | European Medicines Agency (EMA). December 3, 2015. Accessed November 6, 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
26. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921. doi:10.1056/NEJMoa1702079

27. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β 2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2115-2127. doi:10.1016/S0140-6736(16)31324-1
28. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;388(10056):2128-2141. doi:10.1016/S0140-6736(16)31322-8
29. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):46-59. doi:10.1016/S2213-2600(18)30406-5
30. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid–Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2448-2458. doi:10.1056/NEJMoa1703501
31. Korn S, Bourdin A, Chupp G, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(12):4381-4392.e4. doi:10.1016/j.jaip.2021.07.058

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taotluse esitamise kuupäev | 29.11.2024 |
| Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i> | <i>Maie Thetloff AstraZeneca Eesti OÜ (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> | <i>Eve-Kai Raussi Eesti Reumatoloogide Selts (allkirjastatud digitaalselt) Alan Altraja Eesti Kopsuarstide Selts (allkirjastatud digitaalselt)</i> |