

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotluse täitmisjuhised

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Kopsuarstide Selts</i>
Postiaadress	<i>Riia 167, Tartu 51014</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7318990; Fax: 7318936</i>
E-posti aadress	<i>eks@eks.org.ee; imbi.varris@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Prof. Alan Altraja, Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse esimees, tel 7318901, taskutel. [REDACTED]; alan.altraja@ut.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala®) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45).</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	-
	<p><i>Koodiga „XXXX“ tähistatud ravimiteenust „bioloogiline ravi mepolizumabiga raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45)“ alustatakse kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1) Patsiendil on eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel ≥ 300 rakku/μl või on esinenud ≥ 450 rakku/μl eelneva 12 kuu jooksul ning NO sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;</i> <i>2) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata püsiravile suures annuses (so budesoniidi ekvivalent 1600 μg/päevas) inhaleeritava glükokortikosteroidi (GKS) ja pikatoimelise β_2-agonisti kooskasutamisele;</i> <i>3) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktis 2 nimetatud ravile antileukotrieenide lisamisega püsiraviskeemi. Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;</i> <i>4) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktides 2 ja 3 nimetatud püsiravile pikatoimeliste teofülliinipreparaatide lisamisega. Lisaraviga saavutatud raviefekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;</i> <i>5) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktides 2, 3 ja 4 nimetatud püsiravile pikatoimelise antikolinergilise aine (tiotroopiumbromiid „soft mist“ inhalaatoris) lisamisega. Lisaraviga saavutatud raviefekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;</i> <i>6) patsient, kellel on viimase 12 kuu jooksul esinenud kaks või enam ägenemist, või üks raskekujuline hospitaliseerimisega ägenemine, ja kellel on dokumenteeritud kasusaamine süsteemsetest GKS'st;</i>

	<p>7) patsient, kellel on sõltuvus süsteemsest GKS'st; 8) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud.</p> <p>Ravi mepolizumabiga lõpetatakse, kui 3 kuu möödumisel ravi alustamisest ei ole eriarstide konsiiliumi hinnangul astma ravi tulemused kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.</p>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<p><input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu¹</p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine²</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine³</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine⁴</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust⁵</p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine⁶</p> <p><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)</p> <p><i>Ettepaneku eesmärk on ravimi mepolizumab lisamine Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelusse.</i></p>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<p><input type="checkbox"/> Üldarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid</p> <p><input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi</p> <p><input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid</p> <p><input type="checkbox"/> Operatsioonid</p> <p><input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid</p> <p><input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega</p> <p><input type="checkbox"/> Hambaravi</p> <p><input type="checkbox"/> Kompleksteenused</p> <p><input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)</p>

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Ravim mepolizumab on näidustatud raske refraktaarse eosinofiilse astma täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidel. Kliiniliste uuringute alusel on ravi tõhusaim järgmiste karakteristikutega patsientidel:

1) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

inhaleeritava GKS ja muu säilitusravi kasutamisele;

2) kellel on viimase 12 kuu jooksul esinenud kaks või enam ägenemist ja/või esineb sõltuvus süsteemsetest GKS'st;

3) eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel on ≥ 150 rakku/ μ l või ≥ 300 rakku/ μ l eelneva 12 kuu jooksul (määratuna tavapärase vereanalüüsiga);

4) kes on varasemalt süsteemsele GKS'le positiivselt reageerinud.

Mepolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha (IgG₁ kapa), millel on suur afiinsus ja spetsiifilisus inimese interleukiin-5 (IL-5) suhtes. IL-5 on põhiline tsütokiin, mis on vastutav eosinofiilide jagunemise, diferentseerumise, ja värbamise eest luuüdis, samuti eosinofiilise aktivatsiooni ja elulemuse pikendamise eest ekstramedullaarselt. Mepolizumab seondunult IL-5 molekuliga inhibeerib IL-5 bioaktiivsust nanomolaarsetes kontsentratsioonides, blokeerides IL-5 seondumise eosinofiilide rakupinnal ekspresseeritud IL-5 retseptori α -ahelaga. Tulemuseks on IL-5 signaaliülekanne blokeerimine ning selle kaudu eosinofiilide diferentseerumise ja elulemuse pärssimine. Lõpptulemuseks on olulise patogeneetilise raja katkestamine raske eosinofiilse astmaga patsientidel.

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

Mepolizumabi efektiivsust raske ravile refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas paralleelsete rühmadega 24...52 nädalase kestusega kliinilises uuringus vähemalt 12 aastastel patsientidel. Nendel patsientidel puudus kas kontroll astmasümptomite ja astma ägenemiste üle (vähemalt kaks rasket ägenemist eelneva 12 kuu jooksul) standardravi kasutamisel, mis sisaldas vähemalt suures annuses inhaleeritavaid GKS'e koos täiendava säilitusraviga, või nad olid sõltuvad süsteemsetest GKS'st. Täiendav säilitusravi sisaldas pikatoimelisi beeta₂-adrenomimeetikume (LABA), antileukotrieene, pikatoimelisi muskariinireseptorite antagoniste (LAMA), pikatoimelisi teofülliinipreparaate ja suukaudseid GKS'e.

J r k n r .	Uuring u a u t o r i (t e) n i m e d	Uuri ngu k v a l i t e e ⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloos- mustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemu s(ed), mida mõõdet i/ hinnati	Alter natiiv (id) mille ga võrrel di	Jälgimi se periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Ian D Pavord , Stepha nie Korn, Peter Howart	2b/3 faasi kliinil ine uurin g. Erine vate	52-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega mitmekeskuselises uuringus osales 616 raske refraktaarse eosinofiilse	75 mg, 250 mg või 750 mg mepolizum abi veenisisene manustami ne üks	Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste esinemissagedus ning selle vähenemine (mida määratleti kui suukaudsete/süste emsete GKS		Plat- seebo	52 Näd.

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	<p><i>h et al. (1)</i></p>	<p>annuste efektiivsuse uurin g MEA 1129 97 (DRE AM)</p>	<p>astmaga patsienti. kellest 60% olid naised ja kelle keskmine vanus oli 49 aastat (vahemik 12...82). Säilitusravina suukaudseid GKS saanud patsientide osakaal oli 31%. Patsientidel pidi olema anamneesis kaks või enam suukaudset või süsteemset GKS-ravi vajanud rasket astma ägenemist viimase 12 kuu jooksul ning ravieelne kopsufunktsiooni langus (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ < 80% täiskasvanutel ja < 90% noorukitel). Keskmine ägenemiste arv eelneva aasta jooksul oli 3,6 ja keskmine eeldatav bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ oli 60%. Patsiendid jätkasid uuringute ajal eelnevalt kasutatud astmaravimi manustamist.</p>	<p>kord iga 4 nädala järel 52 nädalat.</p>	<p>kasutamist ja/või hospitaliseerimist ja/või erakorralise meditsiini osakonna külastust vajavat astma süvenemist), mis oli mõlemas mepolizumabi rühmas platseeboga võrreldes kliiniliselt oluline (p<0,001).</p>				
2	<p><i>Hector G. Ortega, M.D., Sc.D., Mark C. Liu, M.D., Ian D. Pavord, D.M., et al. (2)</i></p>	<p>3. faasi kliiniline uurin g. Ägenemiste vähenemise uurin g MEA 1155 88 (MESA)</p>	<p>Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelsete rühmadega mitmekeskuseline uuring, mis hindas täiendava ravina kasutatud mepolizumabi efektiivsust ja ohutust 576 l patsiendil raske refraktaarse eosinofiilse astmaga, mida määratleti kui perifeerse vere eosinofiilide arvu ≥150 rakku/μl ravi alguses või ≥300 rakku/μl viimase 12 kuu jooksul. 60% olid naised; keskmine vanus oli 49 aastat (vahemik 12...82). Säilitusravina suukaudseid GKS'e saanud patsientide osakaal oli 24%. Patsientidel pidi olema anamneesis kaks või enam suukaudset või süsteemset GKS-ravi vajanud rasket astma ägenemist viimase 12 kuu jooksul ning ravieelne kopsufunktsiooni langus (bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ < 80% täiskasvanutel ja < 90% noorukitel). Keskmine ägenemiste arv eelneva aasta jooksul oli 3,6 ja keskmine eeldatav</p>	<p>Patsiendid said 100 mg mepolizumabi subkutaanselt, 75 mg mepolizumabi intravenooselt või platseebot üks kord iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul.</p>		<p>Hospitaliseerimist/erakorralise meditsiini osakonna külastust vajavad ägenemiste esinemissagedus; Bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ (ml) 32. Nädal; St. George'i respiratoorne küsimus</p>	<p>Platseebo</p>	<p>32 Näd.</p>	

			<i>bronhodilataatori manustamise eelne FEV₁ oli 60%. Patsiendid jätkasid uuringute ajal eelnevalt kasutatud astmaravimi manustamist.</i>			<i>stik (SGRQ) 32. Nädalal.</i>			
3	<i>Elisabeth Bel, S.E. Wenzel, P.J. Thomson, et al. (3)</i>	<i>3. faasi kliiniline uuring. Suukaudse GKS annuse vähendamise uuring MEA 115575 (SIRIUS)</i>	<i>Uuringusse kaasati kokku 135 patsienti: keskmine vanus oli 50 aastat, 55% olid naised ja 48% olid saanud suukaudset steroidravi vähemalt 5 aasta jooksul. Ravieelne keskmine prednisolooniga samaväärne annus oli ligikaudu 13 mg ööpäevas.</i>	<i>Patsientidele manustati raviperioodi jooksul mepolizumi või platseebot üks kord iga 4 nädala järel. Patsiendid jätkasid uuringu ajal eelnevalt kasutatud astmaravimi manustamist, välja arvatud suukaudse GKS, mille annust vähendati iga 4 nädala järel suukaudse GKS annuse vähendamise faasis (nädalad 4...20), kuni püsis kontrollastmanähtude üle.</i>	<i>Suukaudse GKS ööpäevase annuse protsentuaalne vähenemine (nädalad 20...24), mille puhul säilis astmakontroll, kindlaksmääratud annuse vähendamise kategooriate järgi.</i>	<i>OCS ööpäevase annuse vähenemine 0 mg ni ööpäevase; OCS ööpäevase annuse vähenemine ≤ 5mg ni ööpäevase; Ravieelne võrreldud OCS ööpäevase annuse % vähenemise mediaan (95% CI)</i>	<i>Platseebo</i>	<i>24 Näd.</i>	

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

Tegemist on uue ravimiga. Ühendkuningriigi NICE-juhise hindab hetkel ravimit ning nende soovitus on oodata juulis 2016.

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

Tegemist on uue ravimiga, mis registreeriti 2015. aasta lõpus. Eestis on viidud läbi tootja rahastatud kliinilised uuringud. Läbi kliinilise uuringu on mepolizumabi kasutamise kogemus olemas järgmistel keskustel: SA PERH pulmonoloogiakeskus, SA TÜK kopsukliinik; Lasnamäe Meedikum. Kokku on uuringus olnud 14 patsienti Eestist. Uuringud jätkuvad follow-up protokolliga kuni 2016. aasta lõpuni. Hetke projektsiooni kohaselt on jätku-uuringusse kaasatud kuni 10 patsienti, kes jätkavad mepolizumabiga vastavalt uuringuarsti otsusele eeldatava ravist saadava kasu osas.

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

Esitatakse Eestis kasutusel olevate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm tõenduspõhisuse andmed, mis ei ole kajastatud punktis 3.2 s.t kui Eestis on kasutusel alternatiiv, millega võrdevat kliinilist uuringut ei ole teostatud. Esitatakse kliiniliste uuringute andmed käesolevas punktis kajastatud alternatiivse(te) teenus(te) oodatava tulemuse, kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta ning teenuse kasutusandmed (kus Eestis kasutatakse, kui kaua jne).

Käesolevas punktis kajastatud alternatiivsete teenuste numbrilised tulemused esitatakse alljärgnevas tabelis:

Uuringu nimetus	Teenusest saadav tulemus	Alternatiiv 1 - esitatakse alternatiivi nimetus	Alternatiiv 2 - esitatakse alternatiivi nimetus, mida ei ole antud tabelis enne märgitud
1	2	4	5
Esitatakse uuringu autorite nimed ning uuringu nimetus. Juhul kui autoreid on rohkem kui kaks, siis lisatakse juurde lühend „et al“	Esitatakse, millise näitajaga mõõdetakse muutust tervise seisundis. Soovitavalt peaks teenuse tulemus olema mõõdetav samas näitajas, mis on punktis 3.2 tabelis kajastatud.	Esitatakse käesoleva tabeli veerus 2 esitatud tulemuse numbriline väärtus.	Esitatakse käesoleva tabeli veerus 2 esitatud tulemuse numbriline väärtus punkti veeru pealkirjas esitatud alternatiivse teenuse kohta.

Esitatakse käesolevas punktis kirjeldatud alternatiivide kõrvaltoimete ning tüsistuste loetelu, nende lühikirjeldus ning nende esinemissagedus. Esitatakse nende võrdlus taotletava teenuse tüsistuste ja kõrvaltoimete esinemissagedustega.

Uuringu nimetus	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Alternatiiv 1 - esitatakse alternatiivi nimetus	Alternatiiv 2 - esitatakse alternatiivi nimetus, mida ei ole antud tabelis enne märgitud
Esitatakse uuringu autorite nimed ning uuringu nimetus. Juhul kui autoreid on rohkem kui kaks, siis lisatakse juurde lühend „et al“.	Nimetatakse uuringus esitatud kõrvaltoimed ja tüsistused	Esitatakse alternatiiv 1 kõrvaltoimete ja/või tüsistuste esinemissagedus ja -kordade arv.	Esitatakse alternatiiv 2 kõrvaltoimete ja/või tüsistuste esinemissagedus ja -kordade arv.

Hetkel ei ole ükski teine ravim näidustatud spetsiaalselt raske refraktaarse eosinofiilse astma raviks taotluses näidatud populatsioonil. Kasutatakse n.ö. standardravi, inhaleeritavate GKS'e suuri annuseid, millel esineb kõrvaltoimeid ning sageli süsteemseid GKS. Ravi süsteemsete GKS'ga tuleb pidada väga halvaks ravistandardiks eriti oluliste kõrvaltoimete tõttu ning süsteemsete GKS ärajätmist tuleb pigem ravistandardiks pidada (3).

Kättesaadavate ravimitega ei saavutata vajalikku astmakontrolli.

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga;

Tegemist on uue raviteenusega. Käesolevaga taotletakse raske püsiva eosinofiilse astma bioloogilise ravi mepolizumabiga kui raviteenuse lisamist loetellu.

3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Pulmonoloogid, kliinilised immunoloogid-allergoloogid, seda eriarstide konsiiliumi otsuse alusel. Teenuse tüübid: nii ambulatoorne, statsionaarne kui päevastatsionaarne.

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

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

Tulemused:

Pärast 100 mg mepolizumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel 32 nädala jooksul vähenes vere eosinofiilide arv ravieelselt geomeetriliselt keskmiselt 290 rakku/μl väärtuseni 40 rakku/μl 32. nädalal (N=182); see on 84%-line vähenemine võrreldes platseeboga. Sellises suurusjärgus vähenemist täheldati 4 ravinädala jooksul (vt tabel 1). Samuti vähenes vajadus suukaudsete GKS järgi oluliselt: alates suukaudse GKS annuse 90...100%-lisest vähendamisest optimeerimisfaasi lõpust lähtudes. Võrdlus mepolizumabi ja platseebo vahel oli statistiliselt oluline (p=0,008) (vt tabel 4). Elukvaliteedi paranemist mõõdeti SGRQ küsimustikuga 32. nädalal ning elukvaliteedi paranemine oli platseeboga võrreldes kliiniliselt oluline (vt tabel 2, teisene tulemusnäitaja).

Erinevate annuste efektiivsuse uuring MEA112997 (DREAM) (1)

Tabel 1: Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissagedus 52. nädalal ravikavatsuslikus (*intent-to-treat*) populatsioonis (1)

	Intravenoosne mepolizumab			Platseebo n=155
	75 mg n=153	250 mg n=152	750 mg n=156	
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,24	1,46	1,15	2,40
Protsentuaalne vähenemine	48%	39%	52%	
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,52 (0,39, 0,69)	0,61(0,46, 0,81)	0,48 (0,36, 0,64)	
p-väärtus	<0,001	<0,001	<0,001	-

Ägenemiste vähenemise uuring MEA115588 (MENSA) (2)

Tabel 2: Esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused 32. nädalal ravikavatsuslikus populatsioonis (MEA115588) (2)

	Mepolizumab 100 mg (subkutaanne) N = 194	Platseebo N = 191
Esmane tulemusnäitaja		
Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissagedus		
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,83	1,74
Protsentuaalne vähenemine	53%	-
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,47 (0,35, 0,64)	
p-väärtus	<0,001	

Teisesed tulemusnäitajad		
Hospitaliseerimist/erakorralise meditsiini osakonna külastust vajanud ägenemiste esinemissagedus		
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,08	0,20
Protsentuaalne vähenemine	61%	–
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,39 (0,18, 0,83)	
p-väärtus	0,015	
Hospitaliseerimist vajanud ägenemiste esinemissagedus		
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,03	0,10
Protsentuaalne vähenemine	69%	–
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,31 (0,11, 0,91)	
p-väärtus	0,034	
Bronhodilataatori manustamise eelne FEV ₁ (ml) 32. nädalal		
Ravieelne väärtus (SD)	1730 (659)	1860 (631)
Keskmine muutus võrreldes ravieelsega (SE)	183 (31)	86 (31)
Erinevus (mepolizumab vs. platseebo)	98	
95% CI	(11, 184)	
p-väärtus	0,028	
St. George'i respiratoorne küsimustik (SGRQ) 32. nädalal		
Ravieelne väärtus (SD)	47,9 (19,5)	46,9 (19,8)
Keskmine muutus võrreldes ravieelsega (SE)	-16,0 (1,1)	-9,0 (1,2)
Erinevus (mepolizumab vs. platseebo)	-7,0	
95% CI	(-10,2, -3,8)	
p-väärtus	<0,001	

Ägenemiste esinemissageduse vähenemine ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi

Tabelis 3 on toodud kahe ägenemiste uuringu (MEA112997 (1) ja MEA115588 (2)) kombineeritud analüüsi tulemused ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi. Ägenemiste esinemissagedus platseeborühmas suurenes koos ravieelse vere eosinofiilide arvu suurenemisega. Esinemissageduse vähenemine mepolizumabi toimel oli suurem suurema vere eosinofiilide arvuga patsientidel.

Tabel 3: Kliiniliselt oluliste ägenemiste esinemissageduse kombineeritud analüüs ravieelse vere eosinofiilide arvu järgi raske ravile refraktaarse eosinofiilse astmaga patsientidel (1, 2)

	Mepolizumab 75 mg i.v./ 100 mg s.c. N=538	Platseebo N=346
MEA112997+MEA115588		
<150 rakku/µl		
n	123	66
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,16	1,73
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,67 (0,46, 0,98)	---
150...<300 rakku/µl		
n	139	86
Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,01	1,41
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,72 (0,47, 1,10)	---
300...<500 rakku/µl		
n	109	76

Ägenemiste esinemissagedus aastas	1,02	1,64
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,62 (0,41, 0,93)	---
≥500 rakku/μl		
n	162	116
Ägenemiste esinemissagedus aastas	0,67	2,49
Mepolizumab vs. platseebo		
Esinemissageduste suhe (95% CI)	0,27 (0,19, 0,37)	---

Suukaudse GKS annuse vähendamise uuring MEA115575 (SIRIUS) (3)

Tabel 4: Esmase ja teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringus MEA115575 (3)

	ITT populatsioon	
	Mepolizumab 100 mg (subkutaanne) N= 69	Platseebo N= 66
Esmane tulemusnäitaja		
Suukaudse GKS annuse protsentuaalne vähenemine võrreldes ravielsega (nädalad 20...24)		
90%...100%	16 (23%)	7(11%)
75%...<90%	12 (17%)	5 (8%)
50%...<75%	9 (13%)	10 (15%)
>0%...<50%	7 (10%)	7(11%)
OCS annuse mittevähemine/ astmakontrolli puudumine/ ravi lõpetamine	25 (36%)	37 (56%)
Šansisuhe (95% CI)	2,39 (1,25, 4,56)	
p-väärtus	0,008	
Teisesed tulemusnäitajad (nädalad 20-24)		
Suukaudse GKS lõpetamine	10 (14%)	5 (8%)
Šansside suhe (95% CI)	1,67 (0,49, 5,75)	
p-väärtus	0,414	
Suukaudse GKS ööpäevase annuse vähenemine ≤ 5mg-ni	37 (54%)	21 (32%)
Šansside suhe (95% CI)	2,45 (1,12, 5,37)	
p-väärtus	0,025	
Ravieelsega võrreldud suukaudse GKS ööpäevase annuse % vähenemise mediaan (95% CI)	50,0 (20,0, 75,0)	0,0 (-20,0, 33,3)
Erinevuse mediaan (95% CI)	-30,0 (-66,7, 0,0)	
p-väärtus	0,007	

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

Mepolizumab'i (Nucala®) põhjustatud kõrvaltoimed on tavaliselt kerged või mõõdukad, kuid võivad aeg-ajalt olla tõsised. Raske ravile refraktaarse eosinofiilse astma kliinilistes uuringutes olid ravi ajal kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed peavalu, süstekoha reaktsioonid ja seljavalu.

Kokku on 915 raske refraktaarse eosinofiilse astmaga isikut saanud kliinilistes uuringutes mepolizumabi subkutaanset või intravenoosset annust 24...52 nädala kestel (1-3). Alltoodud tabelis on loetletud kõrvaltoimed, mida täheldati kahes platseebokontrolliga uuringus patsientidel, kes said 100 mg mepolizumabi subkutaanselt (n=263).

Kõrvaltoimete esinemissagedus on määratletud järgmise konventsiooni alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed	Esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Alumiste hingamisteede infektsioon Kuseteede infektsioon Farüingiit	Sage
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkusreaktsioonid (süsteemsed allergilised reaktsioonid)*	Sage
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Väga sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Ninakinnisus	Sage
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Ekseem	Sage
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Seljavalu	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Manustamisega seotud reaktsioonid (süsteemsed mitteallergilised reaktsioonid)** Lokaalsed süstekoha reaktsioonid Palavik	Sage

* Süsteemsete reaktsioonide, sealhulgas ülitundlikkuse üldine esinemissagedus on olnud võrreldav platseeboga.

** Süsteemsete mitteallergiliste manustamisega seotud reaktsioonidega seotud kõige sagedasemad ilmingud olid lööve, õhetus ja lihasvalu; neid ilminguid kirjeldati harva ja vähem kui 1%-l isikutest, kes said mepolizumabi annuses 100 mg subkutaanselt.

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

Lokaalsed süstekoha reaktsioonid

Kahes platseebokontrolliga uuringus oli lokaalsete süstekoha reaktsioonide esinemissagedus 100 mg mepolizumabi ja platseebo subkutaansel manustamisel vastavalt 8% ja 3% (1, 2). Need reaktsioonid olid mittetõsised, kerge kuni keskmise raskusega ning enamik neist taandus mõne päeva jooksul. Lokaalsed süstekoha reaktsioonid tekkisid peamiselt ravi alguses ja esimese kolme süsti puhul, järgnevate süstide puhul nende esinemissagedus vähenes. Kõige sagedasemad ilmingud olid valu, punetus, turse, sügelus ja põletustunne. Kolmandas platseebokontrollitud uuringus (3) olid mepolizumabi ja platseebo kõrvaltoimete profiilid samad.

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

Enne ravi määramist tuleb määratleda patsiendi veres eosinofiilide hulk ja NO tase. Mepolizumabi soovitatav annus on 100 mg subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel. Üks vial sisaldab 100 mg mepolizumabi (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 mg/ml). Doosi ei ole vaja korrigeerida patsiendi kaalust tulenevalt. Ravimit võib süstida õlavarre-, reie- või kõhupiirkonda. Nucala® on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata 3 kuu möödumisel ravi alustamisest ja see põhineb arsti poolt patsiendi haiguse

raskusele ja ägenemiste üle saavutatud kontrolli tasemele antud hinnangul.

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

Mepolizumabi tohib välja kirjutada eriarstide (pulmonoloogidest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest) koosneva konsiiliumi otsuse alusel. Mepolizumabi ravi alustamise kriteeriumid on selgelt määratletud, kergesti jälgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi väärtõlgendusteks. Mepolizumab on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks ja seda peab manustama tervishoiutöötaja.

Neeru- ja maksakahjustuse korral ning eakatel patsientidel ei ole vaja mepolizumabi annust spetsiaalselt kohaldada.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ei mõjuta.

5. Vajadus

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

Patsientide arvu on hinnatud järgmiste uuringute ja andmete põhjal:

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

1999-2002 ECRHS II: kontrollimata astma on Eestis 14%-l astmaatikutest; neist omakorda 56%-l on raske püsiv astma. Ümberarvutatult võiks 7.84% astmaatikutest olla kõrgema etapi haiglates (piirkondlikes haiglates) jälgimisel.

Arvutused SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla (PERH'i) andmete põhjal (SA PERH kõrgema etapi (piirkondliku) haiglana hoolitseb 620 000 täiskasvanu eest, mis võrdub 60%-ga Eestis elavatest inimestest (1 043 833 in.):

7% astma esinemissagedus = 43 400 astmaatikut

7,84% kontrollimata astma = 3 403 astmaatikut, kes võiks teoreetiliselt olla jälgimisel SA PERH'is. Tegelikuses on 4 a. jooksul pulmonoloogide poolt nähtud 4 095 astmaatikut, mis on eeltooduga küllaltki sarnane tulemus.

2014. a. astma ägenemiste tõttu SA PERH'i EMO'sse pöördunud ja hospitaliseeritud haigete andmetel põhinevad arvutused:

Kindlalt „kiiremas korras“ ravi korrigeerimist vajavaid astmahaiged oli vähemalt 92; tõenäoliseid kandidaate bioloogiliseks raviks oli 20 (omalizumab ja mepolizumab).

Tulenevalt SA PERH'i põhjal tehtud arvutustest on andmed kogu Eesti kohta järgmised:

Kindlalt „kiiremas korras“ ravi korrigeerimist vajavaid astmahaigeid vähemalt 153;

Tõenäolised kandidaadid bioloogiliseks raviks: 33 (omalizumab ja mepolizumab).

Omalizumabi saab 2015. lõpu seisuga 24 patsienti üle Eesti. Need tõenäolised 33 patsienti jaguneksid kahe eelnimetatud ravimi vahel. Aastatel 2015-2016 jätkavad 10 patsienti mepolizumabi kasutamist kliinilise uuringu raames, mida rahastatakse kuni 2017. aastani.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t*2017	Patsientide arv aastal t+12018	Patsientide arv aastal t+2 2019	Patsientide arv aastal t+3 2020
1	2	3	4	5
RHK 10 klassifikatsiooni	10	13	16	17

alusel J45				
*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;				
5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:				
<p>Ravimit manustatakse iga 4 nädala järel üks viaal, ehk aastas maksimaalselt 13 viaali. Tabelis on toodud arvud täisaastate kohta ning maksimaalse kasutuse korral. Tegelikuses toimuks peale 3-kuulist manustamist ravi tõhususe hinnang, misjärel tõenäoliselt väike osa patsientidest ravi katkestaks (efekti puudumise ja/või kõrvaltoimete tõttu) (katkestajate arvu orienteeruvaks hindamiseks võiks kasutada MENSA uuringut (2) efekti puudumise ja/või kõrvaltoimete tõttu väljalangenute osakaalu, see oli ~1%) . Seega on toodud maksimaalsed kasutusmahud.</p>				
Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2017	Teenuse maht aastal t+1 2018	Teenuse maht aastal t +2 2019	Teenuse maht aastal t +3 2020
1	2	3	4	5
J45	Kuni 13 manustamist 10-le patsiendile ehk 130 viaali, kogumaksumusega [] EUR.	Kuni 13 manustamist 13-le patsiendile ehk 169 viaali, kogumaksumusega [] EUR.	Kuni 13 manustamist 16-le patsiendile ehk 208 viaali, kogumaksumusega [] EUR.	Kuni 13 manustamist 17-le patsiendile ehk 221 viaali, kogumaksumusega [] EUR.

6. Taotletava teenuse kirjeldus

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

Mepolizumab manustatakse subkutaanselt, kas päevastatsionaari tingimustes, ambulatoorselt või palatis statsionaaris.

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

Eosinofiilide arvu määramine; NO määramine, viimase 12 kuu vereanalüüsidega tutvumine, saadud astmavastase ravi, selle efektiivsuse ja ravimite võimaliku talumatuse/kõrvaltoimete analüüs. Mepolizumabi manustamine ei vaja spetsiifilist premedikatsiooni.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Mepolizumab manustatakse subkutaanse süstina.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla.

7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi.

7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus;

Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.

7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Ei ole asjakohane.

7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele.

Vt 6.2. vajalikud toimingud jm mis peab olema tagatud edukaks raviks.

8. Kulutõhusus

8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused;

Tootja seab mepolizumabi ühe viaali e. 4-nädalase ravi maksumuseks ■■■ EUR (haigla sisseostuhind). (1 viaal sisaldab 100 mg). Teenuse hind põhineb raske refraktaarse astma teise bioloogilise ravi ehk omalizumabi hetkel kehtiva 4-nädalase ravi maksumusel.

Haigekassa 2014. aasta andmetel manustati keskmises 16-le patsiendile kokku 81 900 mg omalizumabi, see teeb keskmiselt ühe patsiendi 4-nädalase ravi maksumuseks 1078.88 EUR (1 mg maksumuseks 2.74 EUR). Kuna omalizumab on näidustatud ka lastele, võib eeldada, et ainult täiskasvanute ravi on tegelikkuses kallim, kuna omalizumabi manustatakse kehakaalu alusel. Statistika ei võimaldanud lapsi täiskasvanutest eristada. 2013. aastal ilmnes, et ühel manustamiskorral manustati keskmiselt 1,9 viaali omalizumabi patsiendi kohta, 2014. aastal aga juba 2,6 viaali. Mepolizumab on näidustatud ainult täiskasvanutele ning doos on fikseeritud, seetõttu on kogukulu prognoosimisel ka üks muutuja vähem. Hinnale võiks lisanduda väikeses koguses väheväärtuslike tarvikute (süstal, des. vahendid) kulu ning meditsiinitöötaja tööjõukulu manustamiskorra alusel. See on ravimi maksumuse kõrval väheoluline komponent.

8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

SA PERH'i andmete põhjal on ägenemisest tingitud hospitaliseerimisi:

<i>2014. a. hospitaliseerimised astma tõttu</i>				
<i>Lõplik kliiniline põhihaigus (raviarsti poolt)</i>	<i>1 hospitaliseerimine</i>	<i>2 hospitaliseerimist</i>	<i>3 hospitaliseerimist</i>	<i>Korduvate „ägenejate“ osakaal (%)</i>
<i>J45-J46</i>	<i>77</i>	<i>6</i>	<i>1</i>	<i>8</i>

Kui ägenemiste esinemissagedus aastas langeb mepolizumabi abil 53% võrra või enam (vt punkt 4.1 tabel 2), hoitakse aastas ära vähemalt 38 hospitaliseerimist (PERHis).

Suukaudsete GKS ehk hooravimite kasutamise vajadus kaob kuni 14% patsientidest; ööpäevase annuse protsentuaalse vähenemise mediaan on 50 (vt punkt 4.1 tabel 4).

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Võrreldes alternatiivse raviga (suukaudsed GKS ja säilitusravi jätkamine), ei suurene patsiendi enda poolt tehtavad kulutused. Retsepti asemel on aga vaja küll kord kuus ravikeskuses kohal käia, mis tekitab patsiendile transpordikulu. Efektivsema raviga on aga oodata patsiendi enda kulutuste vähenemist, sest väheneb hoo ravi vajadus ja paraneb elukvaliteet.

9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Patsientide omaosalus ei ole vajalik. Omaosaluseks võib pidada käiku raviasutusse üks kord kuus.

10. Esitamise kuupäev	<i>Märgitakse taotluse esitamise kuupäev järgmiselt: päev.kuu.aasta</i>
11. Esitaja nimi ja allkiri	<i>Allkirjastab taotluse esitanud erialaseltsi või -ühenduse, tervishoiuteenuse osutajate ühenduse või haigekassa juhatuse esimees/president või juhatuse liige. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse digitaalselt ning lisatakse nime alla järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>

12. Kasutatud kirjandus

1. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-9.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22901886)
2. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25199059)
3. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=25199060)
4. Mepolizumabi SPC. http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf