

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Tüümuse stromaalse lümfopoetiini vastane bioloogiline ravi (anti-TSLP-ravi) astma korral, 4-nädalane ravikuur“
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	nr 1527
Kuupäev	23.05.2023

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Käesolevaks ajaks on raske, kontrollimata astma ravis täiendavana kasutusele võetud mitmeid, isoleeritult kindlatele tsütokiinidele ja rakutüüpidele (eosinofiilid) suunatud bioloogilisi ravimeid, mis on oma toimelt kas immunoglobuliin E, IL-4 retseptori α /IL-13, IL-5 ja IL-5 retseptor α vastased ning näidustatud seetõttu eosinofiilse (benralizumab, mepolizumab, reslizumab), allergilise (omalizumab) või T2 (dupilumab) raske astma haigetele (1-5).

Kliinilised uuringud on näidanud, et eelpoolnimetatud ravimitega on raske astma ägenemisi 50% võrra vähem, paraneb kopsufunktsioon ja väheneb sümptomite hulk (6-8).

Tulemusi seega on, kuid need ei ole siiski ideaalsed ja ravimite valikut on peamiselt T2 raske astma haigetele, kuid patsientidele, kelle on madal perifeerse vere eosinofiilide arv (vähem kui 150 rakku/ μ L), domineerivalt mitte-T2 või mitmete põletikuradade poolt vahendatud astma või neile, kes juba on bioloogilisel ravil, kuid mingil põhjusel ravile ei reageeri, meil seni midagi pakkuda pole olnud.

Epiteelirakkudest (nahk, hingamisteed, gastrointestinaalne trakt) pärinev tüümuse stromaalne lümfopoetiin (*Thymic stromal lymphopoietin, TSLP*) on lümfotsüüte stimuleeriv tsütokiin. TSLP toodetakse vastusena erinevatele välistele faktoritele (allergeen, saasteained, viirus jne) ka fibroblastide ja dendriidirakkude poolt. Tegemist on võtmetsütokiiniga põletiku tekkel ja püsimisel (9-10). TSLP ekspressioon on suurenenud astmahaigete hingamisteedes ning on vastavuses haiguse raskuse ja ägenemise riskiga (11). Veel on TSLP hulk suurenenud näiteks atoopilise dermatiidi haigetel, gastrointestinaaltrakti haiguste (eosinofiilne ösofagiit, haavandiline koliit jne), kasvajate korral ning kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega haigetel võrdluses tervetega (12-14).

TSLP on põletikulise kaskaadi tipus, mõjutades paljusid erinevaid rakke ning põletiku radasid. TSLP ei käivita mitte ainult T2 astma tüüpi põletikulist vastust, vaid on seotud lisaks mitte-T2 tüüpi vastuse, hingamisteede hüperreaktiivsusega ning osaleb hingamisteede remodelleerumises. TSLP-le suunatud ravi võimaldab uut lähenemist astmaatilise põletiku ravis kogu raske astma spektri osas (11).

Tezepelumab on IgG2λ klassi humaanne monoklonaalne antikeha, mis seondub spetsiifiliselt TLSP, blokeerides vastastikmõju tema heterodimeerse retseptoriga ning inhibeerides seeläbi TLSP mitmeid põletikulisi avaldusi.

Tezepelumab vähendas randomiseeritud ja platseebokontrollitud 2b faasi PATHWAY ja 3 faasi NAVIGATOR kliinilistes uuringutes osalenud raske, kontrollimata astma haigetel (teismelistel ja täiskasvanutel) astma ägenemiste arvu, parandas kopsufunktsiooni ja astma kontrolli taset ning patsientide elukvaliteeti (HRQoL) sõltumata põletiku endotüübist, algsest põletikumarkerite tasemest (eosinofiilide arv, FeNO, IgE) (15,16). Ravimi tõhusust ja ohutust toetavad ka mitmed metaanalüüsid (taotluses kajastatud) (17,18).

Lisaks vähendab tezepelumab sarnaselt omalizumabile, kuid märksa tõhusamalt, mitmete põletikumarkerite nagu perifeerse vere eosinofiilide arv, FeNO ja IgE, hulka (19).

Global Initiative for Asthma (GINA) konsensusdokument (20) 2022.a soovib täiendada bioloogilise ravimina esmakordselt ≥ 12 aasta vanustele raske astma haigetele ja või neile, kellel on eelneval aastal olnud üks raske ägenemine, nahaalusi manustatavat tezepelumabi annuses 210 mg iga nelja nädala järel. Olgugi, et kõrgem perifeersete eosinofiilide arv ja FeNO väärtus ennustavad paremat vastust anti TSLP ravile, ei ole T2 markerite olemasolu ravi alustamise eelduseks (15,16). Soovituslik raviperiood, mille järgselt raviefekti hinnata, on neli kuud (20).

Vastavalt Euroopa Raviameti heakskiidule on tezepelumab näidustatud täiendavaks säilitusraviks raske astmaga täiskasvanutel ja noorukitel (alates 12 eluaastast), kellel suures annuses inhaleeritavate kortikosteroidide pluss veel ühe säilitusravimi kasutamine ei taga piisavat haiguskontrolli (21,22).

Sarnaselt teistele bioloogilistele ravimitele (omalizumab, benralizumab, mepolizumab), mida patsient võib eelnevalt kõrvaltoimeteta kulgenud ravi korral endale ise ravi jätkamiseks süstida, on tezepelumab ootamas heakskiitu Euroopa Raviametilt. Ameerika Ühendriikide Toidu-ja Raviameti (*FDA*) poolt on vastav soovitus saanud selle aasta veebruaris (23).

Käesoleva tervishoiuteenuse taotluse eesmärgiks on vastavalt 2022.a GINA konsensusdokumendi soovitudele kaasajastada ja laiendada raske astma haigete bioloogilise ravi valikuid Eestis. Tezepelumab võimaldab ravida sisuliselt kõiki > 12 aastaseid ja vanemaid mistahes haiguse endo-fenotüübiga raske astma haigeid. Olulisemana tooks välja asjaolu, et tezepelumab loob esmakordselt täiendava bioloogilise ravi võimaluse mitte-T2 raske astma haigetele Hindan näidustusi bioloogilisele ravile tezepelumabiga ≥ 12 aasta vanuste-raske kuluga astma haigete täiendavaks säilitusravis põhjendatuks ning asjakohaseks.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Vastavalt rahvusvahelise ravijuhisele, *Global Initiative for Asthma (GINA)*, iseloomustavad astmat korduvad respiratoorsete sümptomitega, nagu vilistav hingamine, hingeldus, rindkere pingsuse tunne ja köha, episoodid ning fluktureeruv õhuteede läbitavushäire (obstruktsioon), mis varieeruvad indiviiditi ja ka ühel indiviidil päevade lõikes. Haigusilmingud ja ägenemised on provotseeritavad allergeenide poolt ning vallanduvad füüsilisel koormusel, naermisel, füüsilikaliste, keemiliste ja mehhaaniliste ärrititega kontaktil ja infektsioonide tõttu (20).

Täiskasvanueas esineb astmat pea 4-5 % üldpopulatsioonist, haiguse levimus arenenud riikides on 21.5% (24). 2019.a registreeritud andmete põhjal esines astma 262 miljonil inimesel (25). Suuremal osal haigetest on võimalik saavutada astma haiguskontroll, kuid on haigeid, kelle haigust vaatamata optimaalsele ravile, pole võimalik kontrolli alla saada või kontrolli all hoida. Selliste haigete osakaal ei ole astma üldises populatsioonis kuigi suur, 3-10 % haigetest, kuid nende raviga tekkivad kulud tervishoiusüsteemile on kontrollitud haiguse raviga võrreldes ligi kaks korda kõrgemad (26, 27).

Raske astma on potentsiaalselt eluohtlik eelkõige raskete ja surmaga lõppeda võivate ägenemiste tõttu. 2019a. andmetel suri astma tõttu enam kui 455 000 inimest (25).

Astma mitmenäolisus kliiniliste avalduste, raskuse, kulu ja ravivastuse (kliinilised avaldumisvormid e fenotüübid) osas kajastab otseselt allasetsevate haigustekke mehhanismide (endotüübid) heterogeensust (28).

Juba 1999.a kirjeldasid Wenzel jt astma kahte astma endotüüpi, teist tüüpi abistaja T lümfotsüütide rohke (*Th2 high*, e eosinofiilne) ja teist tüüpi abistaja T lümfotsüütide vaene (*Th2 low*-e mitte-eosinofiilne) ja mille põhjal jaotame nüüd astmat kaheks peamiseks endotüübiks, T2 ja mitte T2 astmaks (11, 29).

T2 astma peamiseks kliiniliseks avalduseks on allergiline (atoopiline, lapsea algusega) astma ja eosinofiilne mitteallergiline (mitteatoopiline, hilise algusega) astma. Mõlema fenotüübi korral on T2 immuunsuse regulaatoriteks T abistajarakud (Th2 rakud), nende tsütokiinid nagu interleukiinid 4, 5 ja 13 ja immunoglobuliin E. Samaväärselt olulist osa T2 põletikus kannavad aga ka 2 tüüpi loomuliku immuunsuse lümfoidrakud (*ILC2*), mis ei osale küll klassikalises allergeenspetsiifilises immuunvastuses (atoopiline astma), kuid vahendavad teist tüüpi tsütokiinide tootmist epiteelirakkude poolt vastusena stressile (infektsioon, põletik) ja mängivad olulist rolli astma puhuse koekahjustuse paranemisel ning remodelleerumisel ja seda põhiliselt hilise tekkega eosinofiilse mitteallergilise astma korral (28, 30).

T2 astma markeriks on hingamisteede suurenenud eosinofiilide arv, kuid selle surrogaatmarkerina kasutame me igapäevaselt perifeersete eosinofiilide või röga eosinofiilide arvu, lämmastikmonooksiidi sisaldust väljahingatavas õhus (FeNO), allergeenspetsiifilist immunoglobuliin E (11,31).

T2 astma fenotüübid:

Varase algusega allergiline astma- arheotüüpne astma fenotüüp („extrinsic“), võib oma olemuselt olla nii kerge kui raske, raskeks kujunenud varasemast kergemast vormist või *de novo* raskena tekkinud. T2 mitteallergilisest astmast eristub allergilise sensibiliseerumise alusel, pea 50%-l haigetest on tegemist positiivsete allergiatestidega (28,32).

Hilise algusega eosinofiilne astma- teadmata põhjusel kujunenud steroidresistentse (pea pooltel haigetest) eosinofiilse fenotüübiga mitteatoopiline astma. Olulisel osal haigetest esineb kaasuvana krooniline rinosinusiit ninapolüpoosiga (*ingl k CRSwNP*). Nii perifeerse vere kui ka röga eosinofiilia võivad olla refraktaarsed inhaleeritavale ja suukaudsele glükokortikosteroidile (OKS). Võib esineda röga neutrofiiliat koos eosinofiiliaga, kõrgeid FeNO väärtuseid ja suurenenud seerumi üldise IgE väärtust (millel ilmselt etiopatogeneetilist seost ei ole) (28,33).

Aspiriini poolt ägestatud respiratoorne haigus (ingl k AERD)- on tegelikult hilise algusega mitteatoopilise astma ja kroonilise rinosinusiidi ning ninapolüpoosi alatüüp, mille peamiseks põhjusemehhanismiks on arahhidoonhappe metabolismi düsregulatsioon ning tsüsteinüülleukotrieenide liigtootmine. Kuna lipiidmediaatorid reguleerivad alarmiinide ILC2, IL-5, IL-13 radu, siis on AERDle samuti iseloomulikuks tunnuseks kudede ja vere eosinofiilia ning tervikuna iseloomustub raske ülemiste ja alumiste hingamisteede haigusena (28, 34).

Mitte-T2 astma fenotüübid:

Samal ajal kui T2 astma on hästi uuritud ning kirjeldatud, on mitte T2 astma endiselt veel täies mahus lahti kodeerimata. Valdavalt on tegemist neutrofiilse või pautsigranulotsütaarse (rõga eosinofiilide ja neutrofiilide tase on normivahemikus) põletikuga, mis standardele astma ravile (glükokortikosteroid) hästi ei allu. Mitte T2 astmaga seotud IL-6, Th1 ja Th17 rakud on olulised steroidresistentsuse, raske ja neutrofiilse astma kujunemisel (28,35).

Ülekaaluga seotud astma- prototüübiks on mitteatoopilise (enamasti mitteeosinofiilse) mõõdukalt säilunud kopsufunktsiooniga raskete sümptomitega keskeas naise astma, mille korral on ülekaalus IL-17, IL-22 ja IL-6 tsütokiinid.

Suitsetamisega seotud astma- nagu eelmiseigi mitte-T2 astma alatüübi puhul, on suitsetamisega seotud astma mehhanismid ebaselged, kuid neutrofiilne põletik ja steroidresistentsus iseloomustavad ka seda fenotüüpi (28,37).

Raviteenuse taotluses esitatud haiguse iseloomustus vastab kirjanduses väljatoodule.

3. **Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Käesolevas taotluses on kajastatud kahte 52- nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedat paralleelrühmadega platseebokontrolliga kliinilist uuringut, millesse olid kaasatud raske, ravile halvasti alluva astmaga haiged vanuses 12- 75 aastat, II faasi uuringusse PATHWAY randomiseeriti 550 patsienti 12 riigist, 108 keskusest ning teismelised 12-17.a (kokku 82 uuritavat) ja täiskasvanud 18- 80 aastat randomiseeriti III faasi uuringusse NAVIGATOR (kokku 1061 patsienti 18 riigist, 294 keskusest). Uuringus PATHWAY said uuritavad kolmes erinevas annuses tezepelumabi (70mg, 210mg 4 nädala järel ja 280 mg või platseebot 2 nädala järel) ning uuringus NAVIGATOR 210 mg või platseebot 4 nädala järel.

Uuringus PATHWAY olid kaasatud mõnevõrra kergema haigusega patsiendid-kontrolliva ravimi, inhaleeritava glükokortikosteroidi (IKS) annus uuringule eelnevalt vastavalt steroidi keskmises- kõrges annuses (lisaks teine kontrolliv ravim, pikatoimeline beeta-2 agonist, LABA; patsient, kes kasutas suukaudset glükokortikosteroidi, OKS randomiseeriti kõrge IKS gruppi) ja uuringus NAVIGATOR kaasati haiged, kellel IKS annus vastas kõrgele annusele (lisaks veel vähemalt üks kontrolliv ravim, nt LABA, antileukotrieen, teofülliin koos või OKS). Forsseeritud ekspiiriumi esimese sekundi maht (FEV1) pidi jääma raske- kerge väärtuse piiridesse, FEV1 40 %-80 % eeldavast (PATHWAY) ja olema < 80 % eeldavast uuringus NAVIGATOR. Astma kontrolli küsimustiku (ACQ) skoor pidi olema > 1.5. Mõlemasse uuringusse kaasamise eelduseks oli halvasti kontrollitud raske astma, mille tõttu oli olnud vähemalt kaks ravi muutmist (eskaleerimine süsteemseks glükokortikosteroidiks) tinginud ägenemist (uuringus NAVIGATOR

osalenutest 40% oli olnud isegi kolm vastava raskusega ägenemist) või üks hospitaliseerimine eelneva 12 kuu jooksul. Eelnevalt bioloogilist ravi saanud patsientidel pidi olema ravi lõppenud 4 kuu eest või ravimi 5 poolväärtusaja möödumisel esimeseks visiidiks (NAVIGATOR).

Vere eosinofiilide arvu alusel jagati haiged uuringus PATHWAY ≥ 250 eosinofiili ja ≤ 250 eosinofiili μl gruppi ning uuringus NAVIGATOR jagunesid ainult täiskasvanud uuritavad enamvähem võrdsete suurustega gruppidesse < 300 rakku/ μl ja > 300 rakku/ μl , < 150 rakku/ μl ja > 450 rakku/ μl .

Tulemused:

Astma ägenemise määr: astma ägenemise aastane määr (AAER) uuringus PATHWAY oli erinevate annustega ravitud uuritavate gruppide võrdluses platseeboga statistiliselt oluline ($p < 0.001$). $p < 0.001$ oli ka nendel, kes said ravi kõrge IKS (kõik uuringuravi annused), kuid AAER langus oli vähene võrdluses platseeboga keskmise IKS ravitud uuritavatel (kõik uuringuravi annused). AAER vähenemise tase ületas 20%-40%, mis on oluline langus konkreetse ravimi või interventsiooni tulemuse hindamisel kliinilises uuringus (vastavalt ravigruppides langused 62 %- 70 mg, 71% -210 mg ja 66% -280 mg). Uuringus NAVIGATOR, kus $n = 528$ sai 210 mg 4 nädala järel ja $n = 531$ sai platseeboravimit sama sagedusega, vähendas tezepelumab AAER 52. nädalaks 56 % (RR 0.44: 95% CI; 0.37, 0.53; $p < 0.001$).

Hospitaliseerimised ja erakorralised visiidid: PATHWAY uuringu post-hoc analüüs näitas, et tezepelumab vähendas hospitaliseerimiste ja erakorralise meditsiiniosakonna visiitide vajadust kõikide raviannuste gruppides. Uuringus NAVIGATOR oli tezepelumabi grupis vähem hospitaliseerimiste vajadust erakorralise meditsiiniosakonna visiite ning erakorralisi arstivisiite.

Mõlemas uuringus vaadeldi lisaks erinevaid astma endo- ja fenotüüpe: alagrupid moodustusid perifeersete eosinofiilide arvu, FeNO ja IgE taseme põhjal.

Patsientidel, keda olid ravitud tezepelumabiga, oli ägenemisi vähem. Uuringus PATHWAY oli ägenemisi eosinofiilide alagruppides võrdluses platseepoga vähem ja kuigi kõrge ja madala FeNO uuringutulemused kattusid, polnud madala FeNo grupil ja platseebol statistilist erinevust. Eosinofiilide arvu ja FeNo langus tekkisid neljandaks nädalaks (varane raviefekt). Uuringus NAVIGATOR olid tulemused vastavalt eosinofiilide arvule > 300 rakku/ μl (70%, RR 0.30; 95% CI: 0.22, 0.40) ja < 300 rakku/ μl (41%, RR 0.59; 95% CI 0.46, 0.75, $p > 0.001$), < 150 rakku/ μl (39%, RR 0.61:95% CI: 0.42, 0.88) ja > 450 rakku/ μl (61%, RR 0.39; 95% CI: 0.32, 0.49). Mõlemas uuringus vaadeldi ka tezepelumabi tõhusust raske ja kontrollimata astma haigetel, kellel kas oli või siis puudus allergia (sensibiliseerimine IgE alusel) aastaringsetele aeroallergeenidele ja kes täitsid kriteeriumi või siis ei täitnud kriteeriumeid omalizumabi ravinäidustuse osas.

Tezepelumab vähendas ägenemiste arvu IgE väärtusest (uuringu ajal aeglane, 12~20 nädalaks tekkiv langus), omalizumabiga ravile sobivusest, eosinofiilide arvust ja ka Fenost sõltumata. PATHWAY uuring demonstreeris seda, et tezepelumab vähendab ägenemisi sõltumata aastaajast (viiruste ja allergeenide ekspositsioonist sõltumatu tulemus)

Kopsufunktsioon: nii PATHWAY (4.nädalast) kui ka NAVGATOR (2. nädalast) uuringute ravigruppides oli täheldatav varane ja püsiv kopsufunktsiooni paranemine ($p < 0.001$)

Ninapolüpoos (NP): PATHWAY *post-hoc* alagruppide analüüs näitas, et tezepelumab vähendab AAER sõltumata sellest, kas patsientidel on või ei ole ninapolüpoosi ning NAVIGATOR uuringu NP või ilma NP uuritavatel oli ägenemise platseebogrupiga võrreldes vähem (NP patsiente vastavalt n=23 PATHWAY ja n=83 NAVIGATOR).

Astmasümptomite kontroll ja elukvaliteet: uuringus PATHWAY vähenes ACQ-6 skoor > 0.5 baasväärtusest kõikides raviannuste gruppides ja uuringus NAVIGATOR paranes patsientide hinnang statistiliselt oluliselt

OKS ravil olevate patsientide raviefektiivsus: uuringus NAVIGATOR kaasatud 100 patsiendi, kes tarvitasid OKS randomiseerimisel ja järgneva 52- uuringunädala jooksul oli astma ägenemise aastane määr võrreldes platseebogrupiga madalam (2.12 vrd 2.94; CI -26, 59; platseeboga vrd ägenemisi vähem 28%)(15,16).

Sarnast aspekti, tezepelumabi toimet OKS annusele on hinnatud veel ühes teises, 48- nädalases III faasi randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus SOURCE, kuhu kaasati 150 patsienti, kellel oli OKS ravist sõltuv astma, kuid kus päevase OKS annuse protsentuaalne vähenemine ilma, et halveneks haiguskontroll (esmane tulemusnäitaja) uuringule seatud ootusi ei täitunud (OR 128, 95% CI 0.69-2.35; p=0.43). Vaatamata sellele, et statistiliselt olulist tulemust ei saadud, suurendas tezepelumab OKS annuse vähenemise šanssi (seega kõrvaltoimete riski) võrreldes platseeboga. (38).

Kokkuvõtvalt saab vaadeldud uuringute põhjal öelda, et TSLP inhibeerimine tezepelumabiga vähendab raske astma haigetel ägenemiste aastast määra, parandab juba ravi varases faasis kopsufunktsiooni (2-4 nädalat vastavalt uuringutele NAVIGATOR ja PATHWAY), põletikuliste mehhanismide kontrolli (põletikumarkerite alusel toime saabumine 2 nädalast, IgE supprimeerimine alates 12 nädalast), elukvaliteeti, vähendab sümptomeid. Ravitulemus ei sõltu põletikumarkerite algsest tasemest, allergia staatusest, IKS annusest, ninapolüpoosist, aastaajast ning vanusest (uuringusse kaasatud teismelistel ja täiskasvanutel olid sarnased tulemused). Kliinilised efektid viitavad sellele, et tezepelumab ei mõjuta mitte ainult omandatud immuunmehhanisme (IgE ja vastavad efektorrakud), vaid samaväärselt ka teisi rakke ja loomuliku immuunsuse mehhanisme (ILC2, nuumrakud, hingamisteede silelihasrakud, neuronid, fibroblastid).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Tezepelumabi uuringutes, PATHWAY ja NAVIGATOR, ei olnud ravimi taluvusega probleeme. Ohutusprofiil oli mõlemas uuringus suhteliselt sarnane. Uuringus PATHWAY oli vähemalt üks kõrvaltoime 65.9% platseebogrupis, 67.4% madala annusega, 65.7% keskmises ja 65% kõrge annusega gruppides.. Samuti registreeriti vastavates gruppides 1 raske kõrvaltoime (SAE) 13.0%, 12.3%, 9,5% ja 13,1%. 3 SAE juhtu seostati ravimiga -kopsupõletik ja insult ühel ja samal haigel madala raviannuse grupis ja üks *Guillain Barre* sündroom keskmise annuse ravigrupis (210 mg 4 nädala järel). I patsient madala raviannuse grupist suri raviga seotud kõrvaltoime tagajärjel 8 nädalat pärast raviperioodi lõppu (insult varem kirjeldust leidnud patsiendil). Sagedasimaks kõrvaltoimeks oli süstekoha valu. Ühtegi anafülaksiat ei registreeritud.. Neutraliseerivaid antikehi ei tekkinud ühelgi uuringus osalenud patsiendil.

NAVIGATOR; ühtegi *Guillan- Barre* juhtu ega insulti ei registreeritud, kuid raskeid infektsioone esines aga seda mõlemas uuritavate grupis võrdselt, 8,7%-l. Oli kaks surma platseebogrupis. Ühel uuritaval tekkisid neutraliseerivad antikehad. Ravimivastaseid antikehi leiti mõlemas uuringus osalenutest < 0.10% (15,16).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Tezpelumabi tõhusust ja ohutust on juba vaadeldud või hinnatakse veel mitmetes uuringutes:

1. 1 faasi randomiseeritud platseebokontrollitud *Proof of Concept* uuring, kuhu kaasati 31 kerge atoopilise stabiilse astma patsienti, kellel hinnati tezpelumabi mõju allergeenprovokatsiooni järgsele varasele ja hilisele astmaatilisele vastusele ning 2.tüüpi astma põletikumarkeritele 42. ja 84. päeval (39);
2. 2 faasi 52- nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga erinevate annustega kliinilises uuringus PATHWAY, kuhu kaasati 550 raske, kontrollimata astma patsienti, hinnati tezpelumabi mõju astma ägenemistele 52. ravinädalal (15);
3. 3-faasi 52- nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus NAVIGATOR, kuhu kaasati 1059 raske, kontrollimata astma patsienti, hinnati tezpelumabi mõju astma ägenemistele 52. ravinädalal (16);
4. 3-faasi 48- nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus SOURCE, kuhu kaasati 150 OKS ravist sõltuva astmaga (OKS annus 7.5- 30 mg > 1 kuu) patsienti hindamaks tezpelumabi efektiivsust OKS annuse vähendamisel ilma, et see viiks haiguskontrolli halvenemisele (38);
5. 3 faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud pikaajalises (104 nädalat) laiendatud uuringus DESTINATION, kuhu kaasati raske, kontrollimata astma patsiendid vanuses 12- 80 aastat eelnevatest uuringutest SAURCE (150 patsienti) ja NAVIGATOR (1059 patsienti) hindamaks tezpelumabi pikaajalist ohutust ja mõju astma ägenemistele (40);
6. 2- faasi 12 nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus UPSTREAM, kuhu kaasati 40 kontrollimata astma ja hingamisteede hüperreaktiivsusega (*ingl k AHR*) patsienti hindamaks tezpelumabi toimet hüperreaktiivsusele (41);
7. 2 faasi 28 nädalat kestnud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus CASCADE, kuhu kaasati 116 mõõduka- raske mittepiisavalt kontrollitud astmaga (IKS ja veel üks kontrolliv ravim) patsienti hindamaks tezpelumabi toimet hingamisteede submukoosale põletikulisele protsessile (42);
8. 3 faasi randomiseeritud avatud uuringus PATH-HOME, kuhu kaasati 216 patsienti, kellel hinnati tezpelumabi eeltäidetud süstla (*accessorized pre-filled syringe, APFS*) ja automaatsüstla koduskasutamist (43);
9. Käimas on 4 faasi ühekeskuselise avatud uuringu PASSAGE (lõpp aprillis 2023) analüüs <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05329194>.

Käesolevas taotluses esitatud tervishoiuteenust on saanud raske, kontrollimata astma haigetel osutada väljaspool ravimiuuringuid üsna lühikest aega ja mitte suurel hulgal haigetel. Esmakordne soovitus kasutada tezpelumabi > 12 aastastele raske või kontrollimata astma ravis oli 2022.a konsensusdokumendis *GINA(20)*. Ravim on

heakskiidetud Euroopa Ravimiameti poolt 09/2022 (21) ning Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti poolt 12/2021 (44), kelle poolt on selle aasta algusest ka heakskiidetud ravimi iseseisev koduskasutamine juhul, kui eelnev ravi on kulgenud kõrvaltoimeteta (23).

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Astma bioloogiliste ravimitena on senini Eestis kasutuses olnud raviteenuse koodiga 345R omalizumab allergilise astma, raviteenuse koodiga 242R mepolizumab, reslizumab, benralizumab eosinofiilse astma säilitusravis ja raviteenuse koodiga 271R oleme saanud kasutada dupilumabi, mis pakub laiema toimemehhanismiga ravivõimalust raske teist tüüpi põletikuga eosinofiilse või allergilise astma säilitusravis (1-5). Omalizumab (anti-immunoglobuliin E), mepolizumab ja reslizumab (anti-interleukiin -5), benralizumab (anti-IL-5 retseptor α) ja dupilumab (anti-IL-4 retseptor α) on demonstreerinud raske, kontrollimata astma haigetel aastase ägenemise määra vähenemist 48-59% võrdluses platseeboga, kuid kajastatud efekt on saavutatav peamiselt eosinofiilse (eosinofiilide arv suurem kui 150 rakku/ μ L) ja või allergilise astma korral (45-48). Üksikudel juhtudel võib ravi eelmainitud bioloogiliste ravimitega jääda ebaefektiivseks isegi eosinofiilide arvu juures enam kui 150 rakku/ μ L. Tezepelumab tagab kiire ja püsiva haiguskontrolli sõltumata astma fenotüübist, sealhulgas ka neil, kes on madala eosinofiilide arvuga, või neil, kellele seni pole sobivat bioloogilist ravimit leidunud, kuna neil on mitte-T2 astma või pole astma fenotüüp selgunud (15-18). Ravimi manustamine nelja nädala järel on patsientidele kindlasti sobivam võrreldes omalizumabi ja dupilumabi puhuste skeemidega, kus ravimit manustatakse osadele patsientidest kahe nädalaste intervallidega (4,5). *Global Initiative for Asthma (GINA)* konsensusdokument (20) 2022.a soovitab (tõenduspõhisus A) täiendada bioloogilise ravimina ≥ 12 aasta vanustele raske astma haigetele ja või kellel on eelneval aastal olnud üks raske ägenemine, nahaalusi manustatavat tezepelumabi annuses 210 mg iga nelja nädala järel. Mittebioloogilised ravialternatiivid nagu IKS annuse suurendamine maksimaalse lubatud annuseni (tõenduspõhisus B, eosinofiilse endotüübi korral A), LAMA (tõenduspõhisus A), antileukotrieeni (lisamine on vähetõhus, tõenduspõhisus A) või metüülksantiini (lisamine on vähese efektiga, olulise kõrvaltoimete riskiga, tõenduspõhisus B), immuunmoduleerivas annuses asitromütsiini (tõenduspõhisus B) ja viimase võimalusena OKS lisamine (tõenduspõhisus D) ja või mittefarmakoloogilised alternatiivid nagu kehakaalu alandamine (tõenduspõhisus B), tubakasuitsu (tõenduspõhisus A), hallituse ja teiste hingamisteedele kahjulike ainetega kontakti vältimine (tõenduspõhisus A), aspiriini ja teiste mittesteroidsete põletikuvastaste ainete poolt vallanduva astma korral vastavate ravimite tarvitamisest loobumine (tõenduspõhisus A) ja bronhiaalne termoplastika (tõenduspõhisus B) on selgelt vähemtõhusad ja vähemohutumad alternatiivid (20).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Käesolevas taotluses on kajastatud asjakohast ravijuhendit *GINA(20)*, mis toetab teenuse kasutamist taotletaval näidustusel.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Tervishoiuteenuse taotluses esitatud andmed ja tegevused on kohased ja teostatavad.

Osad raske astma patsiendid on sünstunud väljaõppe järgselt bioloogilisi ravimeid kodus. Analoogne praktika on aktsepteeritav ka tezepelumabi puhul ja rakendatav kohe, kui selleks on olemas Euroopa Raviameti soovitus.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: Ravi alustamise otsustab ja ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pdeva regionaal- või piirkondliku haigla ekspertkomisjon, kuid ravi jätkamine peaks olema tagatud elukohajärgse kopsuarsti juures

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp- ambulatoorne

9.3. Raviarve eriala: kopsuarst, allergoloog-immunoloog, pediaater

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks- ei ole asjakohane

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus- arvestades astma bioloogilise ravi läbiviimise kogemust Eestis, ei peaks täiendav väljaõppe olema vajalik

9.6. Teenuseosutaja valmisolek- teenuse osutamiseks on kõik vajalik olemas ja lisainvesteeringuid ette näha ei ole

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teenust ei ole seni Eestis osutatud.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta hindan adekvaatseks, patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes, esitatud prognoos järgmise viie aasta kohta on asjakohane.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule-kaasneda võivad kopsuarsti ja e vastuvõtud

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule- sama, mis eelnevas punktis, kaasneda võivad kopsuarsti ja e vastuvõtud

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?- teenus asendab osaliselt olemasolevaid teenuseid 345R, 242R, 271R

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? pakutud selgitused on asjakohased

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.- täiendavaid teenuseid ei lisandu

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.- täiendavaid teenuseid ei lisandu

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele- on eeldada, et parem haiguskontroll ja elukvaliteet vähendavad töölt eemal viibimist haiguspäevade tõttu

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Ravi tezepelumabiga tohib alustada ja läbi viia kopsuarst, pediaater või kliiniline immunoloog-allergoloog ekspertkomisjoni positiivse otsuse alusel. Ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata esmalt nelja kuu möödumisel ja hiljem vähemalt kord aastas haiguse raskusastme (kopsufunktsioon, päevased ja öised sümptomid) ja ägenemiste sageduse, elukvaliteedi, süsteemse glükokortikosteroidi (suukaudne) vajaduse põhjal. Tervishoiuteenuse väärkasutamine ei ole mainitud tingimustel tõenäone.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei mõjuta

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Tezepelumab vähendab veenvalt raske astma ägenemiste aastast määra, parandab elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni, vähendab mõnevõrra ravimikoormust (suukaudse glükokortikosteroidi annuse vähenemine), on väheste kõrvaltoimetega ja sobib astma bioloogilise ravi valikuna raske, kontrollimata astma haigetele 12. eluaastast hingamisteede põletiku tüübist sõltumatult ja ka neile, kellel eelneva bioloogilise raviga ei ole saavutatud piisavat haiguskontrolli. Ravi tezepelumabiga on hinnatud ICER`i alusel kulutõhusaks (49).

Toetan tezepelumabi lisamist Eesti HK poolt tasustavate raviteenuste hulka teenuse taotluses esitatud rakendustingimustel.

Ravi tezepelumab`iga alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist, kliinilisest immunoloogist-allergoloogist ja või pediaatrist koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:

- 1) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses (väljendatud budesoniidiekvivalendina vastavalt the *Global Initiative for Asthma* kehtivale definitsioonile) inhaleeritava glükokortikosteroidi (IKS) ja pikatoimelise β 2- agonisti kooskasutamisele;
- 2) astma kontroll on jäänud puudulikuks vaatamata sellele, et eelmises punktis nimetatud ravile on lisatud kolmas astmat kontrolliv ravim, milleks võib olla pikatoimeline antikolinergiline aine või antileukotrieen. Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
- 3) patsient vajab regulaarset ravi süsteemse GKS-ga, või patsiendil on olnud vähemalt kaks astma ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mille puhul vajas patsient kas hospitaliseerimist, erakorralist tervishoiuteenuse osutaja poole pöördumist ja/või

süsteemse GKS-ravi kuuri vähemalt 3-1 järjestikusel päeval või patsient, kellele näidustatud süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid jt.) või kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud;

4) patsient on haigust vallandavat tegurit (nt allergeen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud;

5) patsient ei suitseta;

6) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud ning ravisoostumus on hinnatud piisavaks.

Kui vähemalt 4 kuu möödumisel ravi alustamisest tezepelumab'iga ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni 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, lõpetatakse ravi selle preparaadiga.

17. Kasutatud kirjandus

1. European Medicines Agency. FASENRA® (benralizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>
2. European Medicines Agency. NUCALA® (mepolizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>
3. European Medicines Agency. CINQAERO® (reslizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinqaero>
4. European Medicines Agency. XOLAIR® (omalizumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>
5. European Medicines Agency. DUPIXENT® (dupilumab)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>
6. Xiong XF, Zhu M, Wu HX *et al.* Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of uncontrolled asthma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Respir Res.* 2019, 31;20(1):108
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6544936/>
7. Farne HA, Wilson A, Milan S C, *et al.* Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Jul12;7
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010834.pub4/epdf/full>
8. Normansell R, Walker S, Milan SJ, *et al.* Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 13;1
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003559.pub4/full>
9. Allakhverdi Z, Comeau MR, Jessup HK, *et al.* Thymic stromal lymphopoietin is released by human epithelial cells in response to microbes, trauma, or inflammation and potently activates mast cells. *J Exp Med.* 2007 Feb 19;204(2):253-258
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2118732/>

10. Kurihara M, Kabata H, Irie M *et al*, Current summary of clinical studies on anti-TSLP antibody, Tezepelumab, in asthma, *Allergology International*,2023;72(1):4-30 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36470789/>
11. Parnes JR, Molfino NA, Colice G, *et al*. Targeting TSLP in Asthma. *J Asthma Allergy*. 2022 Jun 3;15:749-765
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9172920/>
12. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, *et al*. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2008 Aug 15;181(4):2790-2798 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18684970/>
13. Ziegler SF, Roan F, Bell BD, *et al*. The biology of thymic stromal lymphopoietin (TSLP). *Adv Pharmacol*. 2013;66:129-155
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23433457/>
14. Corren J, Ziegler SF. TSLP: from allergy to cancer. *Nat Immunol*. 2019 Dec;20(12):1603-1609 <https://www.nature.com/articles/s41590-019-0524-9>
15. Corren J, Parnes JR, Wang L, *et al*. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):936-946
PATHWAYhttps://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704064?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov
16. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A *et al*. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-1809 NAVIGATOR
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2034975?articleTools=true>
17. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, *et al*. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ* 2022; 25(1): 679-690.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35570578>
18. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells*. 2022 Feb 26;11(5) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8909778/>
19. Upham JW, Jurak LM. How do biologicals and other novel therapies effect clinically used biomarkers in severe asthma? *Clin Exp Allergy*. 2020 Sep;50(9):994-1006 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32569412/>
20. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma and management and prevention. Revised 2022 <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
21. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire>
22. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tezspire-epar-product-information_et.pdf
23. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/tezspire-approved-for-self-administration-in-the-us-with-a-new-pre-filled-pen.html>
24. To T, Stanojevic S, Moores G *et al*. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*,

2012; 12(1):1-8

<https://bmcpublikealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-204>

25. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204- 1222
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930925-9>
26. Chung KF, *et al*. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43: 343–373
<http://erj.ersjournals.com/content/erj/43/2/343.full.pdf>
27. Hekking PW, Wener RR, Amelink M, *et al*. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Apr;135(4):896-902
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25441637/>
28. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):219-233 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30206782/>
29. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, *et al*. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Sep;160(3):1001-1008 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471631/>
30. Hirose K, Iwata A, Tamachi T, Nakajima H. Allergic airway inflammation: key players beyond the Th2 cell pathway. *Immunol Rev*. 2017 Jul;278(1):145-161 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28658544/>
31. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J*. 2021 Jan 21;57(1):2000528
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32586877/>
32. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jan;113(1):101-108
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713914/>
33. Peters MC, Kerr S, Dunican EM *et al* National Heart, Lung and Blood Institute Severe Asthma Research Program 3. Refractory airway type 2 inflammation in a large subgroup of asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):104-113.e14
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29524537/>
34. Liu T, Kanaoka Y, Barrett NA, Feng C, Garofalo D, Lai J, Buchheit K, Bhattacharya N, Laidlaw TM, Katz HR, Boyce JA. Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease Involves a Cysteinyl Leukotriene-Driven IL-33-Mediated Mast Cell Activation Pathway. *J Immunol*. 2015 Oct 15;195(8):3537-45
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592820/pdf/nihms714579.pdf>
35. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med*. 2016 Jul;4(7):574-584. doi:

- 10.1016/S2213-2600(16)30048-0. Epub 2016 Jun 6. *Erratum in: Lancet Respir Med.* 2018 Mar;6(3):e10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27283230/>
36. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Apr;141(4):1169-1179 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29627041/>
37. Takahashi K, Pavlidis S, Ng Kee Kwong F, *et al*; Sputum proteomics and airway cell transcripts of current and ex-smokers with severe asthma in U-BIOPRED: an exploratory analysis. *Eur Respir J.* 2018 May 3;51(5):1702173 <https://erj.ersjournals.com/content/51/5/1702173>
38. Wechsler, M E, Menzies-Gow, A, Brightling, CE *et al.* Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet Respir Med*, 2022 Jul;10: 650-660 [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(21\)00537-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(21)00537-3/fulltext)
39. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, *et al.* Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2102-10. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24846652/>
40. Menzies-Gow A, Wechsler M, Brightling C, *et al* DESTINATION: tezepelumab long-term safety and efficacy versus placebo in patients with severe, uncontrolled asthma *The Lancet Respir Med* 2023 May;11: 425-438 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260022004921>
41. Sverrild A, Hansen S, Hvidtfeldt M, *et al.* The effect of tezepelumab on airway hyperresponsiveness to mannitol in asthma (UPSTREAM). *Eur Respir J.* 2021;59(1): 2101296 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34049943/>
42. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, *et al.* CASCADE study investigators. Effect of tezepelumab on airway inflammatory cells, remodelling, and hyperresponsiveness in patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma (CASCADE): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(11):1299–1312 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34256031/>
43. Alpizar S, Megally A, Chen C, *et al.* Functionality and performance of an accessorized pre-filled syringe and an autoinjector for at-home administration of tezepelumab in patients with severe, uncontrolled asthma. *J Asthma Allergy.* 2021;14:381–392 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33907423/>
44. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-maintenance-treatment-severe-asthma>
45. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, *et al.* Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3(5):355–366 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213260015000429?via%3Dihub>
46. Bleeker 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.

Lancet.2016;388(10056):2115–2127

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609408/>

47. Pavord ID, Korn S, Howarth P, *et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial.

Lancet.2012;380(9842):651–659

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22901886/>

48. Castro M, Corren J, Pavord ID, *et al.* Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29782217/>

49. Langley PC. Mapping Impossible Utilities: The ICER Report on Tezepelumab for Severe Asthma. *Innov Pharm*. 2022 Dec 12;13(2):10.24926/iip.v13i2.4455.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9836758/>

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	
Taotluse number	
Kuupäev	

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

- 1.1. Ülevaade taotluse sisust
- 1.2. Taotletav teenus
- 1.3. Alternatiiv

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

3. Kulutõhususe analüüs

- 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
- 3.2. Kulutõhusus Eestis

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

- 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele
- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

5. Kokkuvõtte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid	jah/ei	
Kulutõhusus		
Omaosalus	jah/ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	jah/ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku		
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta		

6. Kasutatud kirjandus

