

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS:  
TEZEPELUMAB

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja)	Eesti Kopsuarstide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Riia 167, Tartu 51014
1.3 Taotleja telefoninumber	Tel: 731 8990, faks: 731 8936
1.4 Taotleja e-posti aadress	eks@eks.org.ee
1.5 Kaastaotleja	-
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	-
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Prof. Alan Altraja Eesti Kopsuarstide Seltsi juhatuse liige
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	+ [redacted]
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	[redacted]

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral.	***R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	„Tüümuse stromaalse lümfopoetiini vastane bioloogiline ravi (anti-TSLP-ravi) astma korral, 4-nädalane ravikuur“
2.3. Taotluse eesmärk	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" 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) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) <sup>1</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust <sup>5</sup>	

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

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

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika“ § 36 lõikele 2<sup>6</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

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

Astma puhul ei ole tegemist mitte ühe haigusega, vaid katusdiagnoosiga, mis hõlmab erinevaid haigustekke mehhanisme ehk endotüüpe ja millel on tekkemehhanismidest tulenevalt erinevaid, kuid selgepiirilisi kliinilisi avaldumisvorme ehk fenotüüpe, millel omakorda põhineb personaliseeritud ravi [1-5]. Astma endotüübid võib jagada kaheks: 2. tüüpi põletikust ja mitte-2. tüüpi põletikust juhitud astma (vastavalt T2-astma ja mitte-T2-astma) [1, 5, 6]. Nn. 2. tüüpi abistaja-T-lümfotsüüdid e. Th2 rakud on põhilised eosinofiilse hingamisteede põletiku põhjustajad varase tekkega allergilise astma korral tootes tsütokiine nagu interleukiin (IL) -4, -5 ja -13 [6], samas kui 2. tüüpi loomuliku immuunsuse rakud (ILC2 rakud) on vastutavad põhiliselt hilise tekkega eosinofiilse mitteallergilise astma eest, kus ILC2-rakkude juhtimisel toodetakse Th2 lümfotsüütidega võrreldes vaid väikeste erinevustega samu tsütokiine (erinevuseks vähesem IL-4 ja suurem IL-9 tootmine) [1, 6]. Kokku võetuna on T2-astmat, atoopilist või mitteatkoopilist eosinofiilset, suhteliselt kerge ära tunda biomarkerite nagu seerumi allergeenrelevantse immunoglobuliin E (IgE), röga või vere eosinofiilia ja lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus (FeNO) [7] järgi. Niisamuti on raske astma ravis kõik 5 senini kasutusel olevat bioloogilist ravimit suunatud T2 astma vastu ning nende efektiivsus on madal puhkudel, kus näiteks perifeerse vere eosinofiilide hulk on  $\leq 150$  rakku/ $\mu\text{L}$  ning mõningatel juhtudel ka vahepealse eosinofiilide hulga 150-300 rakku/ $\mu\text{L}$  juures [8-10]. Isegi T2-astmaga patsientidel, kellele paljud olemasolevatest bioloogilistest ravimitest on näidustatud, võib nende efektiivsus inimeseti erineda [11-14]. Seega esineb ilmselge tarvidus muuta kättesaadavaks bioloogilised ravimid, millel on kõrge efektiivsus kogu raske astma spektri ulatuses. Tezepelumab on immunoglobuliin G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>) klassi kuuluv bioloogiline ravim, mis neutraliseerib inimese epiteliaalsete alarminiinide hulka kuuluva TSLP ja seega temast lähtuvad signaalirajad kõikide astma endotüüpide puhul pidurdades seeläbi nii T2- kui ka seni bioloogiliste ravimitega katmata mitte-T2-tüüpi põletikku [14]. Tezepelumab'i efektiivsus ja turvalisus on tõendatud randomiseeritud ja platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes [15-17] ja vähemalt kahes võrgustikmetaanalüüsis [14, 18]. GINA (The Global Initiative for Astma) 2022. aastal avaldatud konsensusdokument [19] sätestab näidustused (raske astmaga patsientidele alates 12. eluaastast sõltumata allergilisest staatuses, seahulgas) ja pakub välja algoritmi, kuidas valida raske astmaga patsiendile sobivaim bioloogiline ravim. Kuigi tezepelumab on mõnevõrra efektiivsem kõrgema eosinofiilia ja FeNO puhul, on ravi alustamine, erinevalt kasutusel olevatest bioloogilistest ravimitest, näidustatud ka T2-põletiku tunnuste puudumisel [19].

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetoodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
<p>3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</p> <p><b>NB!</b> 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>Taotleme tezepelumab'i (Tezspire®) lisamist ravimiteenuste loetellu eraldi koodina vähemalt 12-aastastele astmaga patsientidele hingamisteede põletiku tüübist sõltumatult (T2- või mitte-T2-põletik).</p>
<p>3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)</p>	J45
<p>3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus Kirjeldada haiguse või terviseseisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</p>	
<p>Käesoleva näidustuse aluseks olev terviseseisund on raske astma, mis võib olla, aga ei pea olema tingitud 2. tüüpi põletikust [14-16, 19].</p> <p>Astma on krooniline haigus, mida põhjustab mitmekomponendiline põletik hingamisteedes, mis tingib hingamisteede ahenemist [19]. Astma ravi koosneb kahest komponendist:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hingamisteede lõõgastamine (lühi- ja pikatoimelised bronhilõõgastid) [19].</li> <li>2. Pikaajalise ja preventiivse efektiga põletikuvastane, haigust modifitseeriv ravi. Põhilised ja efektiivsemad põletikuvastased ravimid on inhaleeritavad glükokortikosteroidid (IKS), mis mõjutavad kõiki astmaatilise põletiku komponente [19].</li> </ol> <p>Astma ravi on astmeline [19] ja selle eesmärgiks on hea kontroll haiguse üle st minimiseerida astma sümptomeid ning vältida ägenemisi [19, 20]. Astma ravimite kasutamine eelpoolnimetatud printsiipidel juhendub eelkõige haiguse raskusest ja kontrollitasemest. Patofüsioloogiliselt on tegemist põhiliselt hingamisteede läbimõõtu ja läbitavust modifitseerivate ravimitega. Astma näol on tegemist heterogeense haigusega, mida iseloomustavad endotüübid ja fenotüübid. Kui astma raviga ei suudeta allasetsevaid immunobioloogilisi protsesse oluliselt mõjutada, on astma ägenemised [21], hingamisteede remodelleerumine, väikeste ja suurte hingamisteede struktuursete muutuste ilmnemine ning süvenemine ja sellele järgneva puuduliku kontrolliga raske haiguskulg vältimatud [22-24].</p>	

Astma alaliikideks astmakontrolli alusel on vastavalt rahvusvaheliselt aktsepteeritud klassifikatsioonile [19, 25-27]:

1. Kontrollimata astma, mida iseloomustab halb sümptomite kontroll ja sagedased ägenemised (2 või rohkem ägenemist aastas, mis nõuavad ravi süsteemsete (tavaliselt suukaudsete) glükokortikosteroididega (SKS) või üks ägenemine, mis nõuab haiglaravi) [19, 25-27].

2. Raskesti ravitav astma, mis moodustab 17,4% [19, 28] astmast üldse ja kujutab endast astmat, mis vajab raviks GINA 4. või 5. raviastet ning mis jääb kontrollimata hoolimata keskmises annuses IKS ja teise kontrolliva ravimi (pikatoimelised  $\beta_2$ -agonistid (LABA)) (GINA aste 4) [19], või suures annuses IKS'i kombinatsioonis LABA'ga ning täiendava kolmanda ravimi (pikatoimeline antimuskarineriline aine (LAMA), antileukotrieen või SKS) lisamisega raviskeemi (GINA aste 5) [19].

Tõeline raske astma (*severe (refractory) asthma*) moodustab kuni 12,0% raskesti ravitavast astmast [29] või 15,2% astmast, mis vajab raviks GINA 4. või 5. raviastet [19, 28] ja annab kokku 1,4% [29] kuni 3,6% [19, 28] täiskasvanuea astmast üldse. Raske astma on astma, mille korral patsient on läbinud nn. süstemaatilise hindamise [25, 27]: kaasuvad haigused on stabiilsed ja kontrollitud ja astma ravimiseks on patsient tarvitatud ravimeid GINA järgse 4.-5. astme ravi kohaselt etteantud maksimaalsetes annustes, on piisava ravisoostumusega ning korrektse inhalatsioonitehnikaga, ning hoolimata sellest ei ole astma endiselt kontrollitud [19, 27].

Astma diagnoosiga soodustingimustel väljakirjutatud retseptide analüüsi alusel on Eestis ligikaudu 545 patsienti (1,2% kõikidest astma ravi saanud üle 18-aastastest patsientidest), kes kasutavad pidevalt suures annuses astma baasravi, kus IKS ja LABA on kombineeritud kolmandate astmat kontrollivate ravimitega ning paralleelselt kasutatakse süsteemseid glükokortikosteroidide (SKS) ja/või lühitoimelisi  $\beta_2$ -agoniste (SABA) [30]. SKS ja SABA kasutus lisaks pidevale kõrges annuses baasravile viitab kontrollimata raskele astmale [30].

Ülalkirjeldatud kontrollimata raske astmaga e. nn. tõelise raske astmaga patsientide leidmiseks on vajalik nn. süstemaatiline hindamine raske astma keskustes vastavate astmaspetsialistide poolt.

Raske astma registrite andmebaasidel põhinenud avaldatud uuringute tulemuste kohaselt esineb enamikul raske astmaga patsientidel kas allergiline või mitteallergiline eosinofiilne astma [31]. Kuid isegi eosinofiilse astmaga (mis on T2-astma oluliseks osaks) patsientidel võib olemasolevate anti-T2 bioloogiliste ravimite (omalizumab'i, benralizumab'i, reslizumab'i, mepolizumab'i ja dupilumab'i) efektiivsus patsienditi erineda ning seda vaatamata professionaalsele eelfenotüpiseerimisele [11-14]. Sageli teadmata põhjustel anti-T2-bioloogilisele ravile puudulikult reageerivatele patsientidele lisandub ilmselge tarvidus katta bioloogilise raviga ka need raske astmaga patsiendid, kellel on mitte-T2-fenotüüp, s.t. on vaja teha kättesaadavaks bioloogilised ravimid, millel on kõrge efektiivsus kogu raske astma spektri ulatuses. Tezepelumab on immunoglobuliin G<sub>2</sub> (IgG<sub>2</sub>) klassi kuuluv bioloogiline ravim, mis neutraliseerib inimese epiteelrakkude alarminide hulka kuuluva TSLP [32]. TSLP sünteesitakse vastusena kõige erinevamatele proinflammatoorsetele mõjuritele (viirused, allergeenid, keemilised, füüsilised ja bioloogilised ärritid) [5]. TSLP on peamine tegur reguleerimaks hingamisteede põletikku üle T- ja B-lümfotsüütide, dendriitrakkude ja teiste loomuliku immuunsuse rakkude aktivatsiooni [33]. TSLP spetsiifiline fenomen seisneb astmaatilise põletiku regulatsioonis tunduvalt laiemas ulatuses ja rohkemate signaaliradade kaudu, kui need, mida blokeerivad seni kliinilises kasutuses olevad raske astma bioloogilised ravimid [5]. Kirjeldatud unikaalsetest

toimemehhanismidest tulenevalt pärssib tezepelumab nii T2- kui mitte-T2-tüüpi põletikurajad [14] mõjutades soodsalt allergilist, eosinofiilset ja mitteeosinofiilset põletikku ning bronhiaalset hüperreaktiivsust [5, 17, 18].

Tezepelumab'i efektiivsus ja turvalisus on tõendatud randomiseeritud ja platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes [15, 16] ning kokku võetud ka vähemalt kahes võrgustikmetanalüüsis [14, 18], milles ilmneb muuhulgas tezepelumab'i soodne efekt [14] astma ägenemistele perifeerse vere eosinofiilide hulkade juures alla 150 raku/ $\mu$ L [18]. GINA (The Global Initiative for Astma) 2022. aastal avaldatud konsensusdokument [19] sätestab näidustused (raske astmaga patsientidele alates 12. eluaastast sõltumata allergilisest staatusest, seahulgas) ja pakub välja algoritmi, kuidas valida raske astmaga patsiendile sobivaim bioloogiline ravim. Kuigi tezepelumab on mõnevõrra efektiivsem kõrgema eosinofiilia ja FeNO puhul, on ravi alustamine, erinevalt hetkel juba kasutusel olevatest bioloogilistest ravimitest, näidustatud ka T2-põletiku tunnuste puudumisel [19].

#### 4. Tervishoiuteenuse tõendus põhisis

##### 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 inglisekeelsed 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).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „*severe asthma*“ ja „*tezepelumab*“, valikukriteeriumiks olid kliinilised uuringud ning täistekstina kättesaadavad artiklid. Otsingu tulemusel leiti kolm kliiniliste uuringute tulemuste publikatsiooni [15-17], millest taotluses on kajastatud kahe uuringu publikatsioonid [15, 16]. Kolmandat, II faasi uuringu publikatsiooni [17] antud taotluses ei kajastata, kuna tegemist oli suhteliselt väikese patsiendi hulgaga (kokku 116 patsienti) tehtud uurimusliku suunaga kliinilise uuringuga, kus vaadeldi biomarkerite tasemete dünaamikat.

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

	Uuring PATHWAY [16]	Uuring NAVIGATOR [15]
4.2.1a Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloomustus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.	<p>PATHWAY oli 52-nädalane II faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles osalesid 12- kuni 75-aastased patsiendid, kellel oli raske, ravile halvasti alluv astma [16].</p> <p>NAVIGATOR oli 52-nädalane III faasi randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega platseebokontrolliga kliiniline uuring, milles osalesid 12- kuni 80-aastased patsiendid, kellel oli raske, ravile halvasti alluv astma [15].</p> <p>Nii uuringus PATHWAY [16] kui NAVIGATOR [15] pidi patsientidel olema eelnevalt anamneesis 2 või enam suukaudset või SKS-ravi vajanud või hospitaliseerimisega lõppenud astma ägenemist viimase 12 kuu jooksul, ACQ-6 (astmakontrolli küsimustik 6, <i>Asthma Control Questionnaire 6</i>) skoor skriiningu ajal 1,5 või suurem ja ravieelselt vähenenud kopsufunktsioon (bronhodilataatori manustamise eelne FEV<sub>1</sub> alla 80% eeldatavast normist täiskasvanutel ja alla 90% eeldatavast normist noorukitel). Patsiendid pidid olema saanud regulaarset ravi keskmises või suures annuses IKS-ga ja vähemalt ühte täiendavat astmaravi koos suukaudsete glükokortikosteroididega või ilma. Kõrge IKS annus oli määratletud kui &gt;500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati või samaväärset ööpäevas. Keskmist IKS annust määratleti kui &gt;250 kuni 500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati või selle ekvivalentannus ööpäevas uuringus PATHWAY [16] ning kui &gt;500 mikrogrammi flutikasoonpropionaati või selle ekvivalentannus ööpäevas uuringus NAVIGATOR [15]. Patsiendid jätkasid uuringute jooksul astma baasravi. Patsiendid stratifitseeriti geograafilise asukoha, vere eosinofiilide arvu</p>	

	<p>(≥250 rakku/μl või &lt;250 rakku/μl) ja inhaleeritava kortikosteroidi annuse alusel.</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Platseebogrupis oli 138 patsienti;</li> <li>• Tezepelumab 70 mg üks kord iga 4 nädala tagant (Q4W) grupis oli 138 patsienti;</li> <li>• Tezepelumab 210 mg üks kord iga 4 nädala tagant (Q4W) grupis oli 137 patsienti;</li> <li>• Tezepelumab 280 mg üks kord iga 2 nädala tagant (Q2W) grupis oli 137 patsienti;</li> </ul> <p>Selleks, et säilitada uuringul topeltpime disain, manustati patsientidele, kes olid määratud 4-nädalase intervalliga gruppi, vahepealsetel visiitidel platseebot.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Platseebogrupis oli 531 patsienti;</li> <li>• Tezepelumab 210 mg üks kord iga 4 nädala tagant (Q4W) grupis oli 528 patsienti.</li> </ul>
4.2.2a Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	<p>Kuna sagedasem annustamisskeem ja kõrgem annus ei andnud lisaefekti, on tezelepumab'i soovitatav annustamisskeem järgmine: manustamine 210 mg tezelepumab'i iga 4 nädala tagant. Käesolevas taotluses esitatakse kinnitatud raviskeemile vastavaid uuringu tulemusi.</p> <p>Andmed on esitatud ravigruppide kohta, kellele manustati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PATHWAY uuringus [16] 210 mg tezelepumab'i iga 4 nädala tagant ning topeltpimeda uuringudisaini säilitamiseks manustati platseebot iga 4 nädala tagant, tezelepumab'i 4 nädalaste manustamiste vahel.</li> <li>• NAVIGATOR uuringus [15] 210 mg tezelepumab'i või platseebot iga 4 nädala tagant.</li> </ul>	
4.2.3a Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 2 nädala tagant	Platseebo manustamine iga 4 nädala tagant
4.2.4a Uuringu pikkus	52 nädalat	52 nädalat
4.2.5a Esmane tulemusnäitaja Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund	<p>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste aastase määra vähenemine 52 nädala jooksul. Raskeid astma ägenemisi määratleti kui astma halvenemist, mis vajas suukaudsete või süsteemsete glükokortikosteroidide kasutamist või annuse suurendamist vähemalt 3 päeva jooksul või glükokortikosteroidide ühekordset depoosüstet ja/või erakorralise meditsiini osakonna külastust suukaudsete või süsteemsete glükokortikosteroidide ja/või haiglaravi vajaduse tõttu.</p>	
4.2.6a Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Nii uuringus PATHWAY [16] kui NAVIGATOR [15] ilmnis tezelepumab'i saavatel patsientidel aastase raskete astma ägenemiste määra oluline vähenemine võrreldes platseeboga: 56% (RR 0,29 [95% usaldusvahemik (CI) 0,16-0,51]; p&lt;0,001) PATHWAY [16] ja 71% (RR 0,44 [95% CI 0,37-0,53]; p&lt;0,001) NAVIGATOR uuringus (vt.</p>	

tabelid 1 ja 2) [15]. Tezepelumab'iga ravitud patsientidel esines ka vähem erakorralise meditsiini osakonna külastust ja/või haiglaravi vajanud ägenemisi võrreldes platseeboga. Uuringutes PATHWAY [16] ja NAVIGATOR [15] vähenes erakorralise meditsiini osakonna külastus ja/või haiglaravi vajanud raskete ägenemiste määr vastavalt 85% ja 79% 210 mg tezepelumab'i subkutaansel manustamisel iga 4 nädala järel.

Tabel 1. Raskete ägenemiste määr 52. nädalal uuringus PATHWAY<sup>a</sup> [16].

	Tesepelumab (N=137)	Platseebo (N=138)
<b>Aastane raskete astma ägenemiste määr</b>		
Määr	0,20	0,72
Määrade suhe (95% CI)	0,29 (0,16; 0,51)	
p-väärtus	< 0,001	

<sup>a</sup> Riskiaega määratleti kui kogu järelkontrolli aega. CI, usaldusvahemik

Tabel 2. Raskete ägenemiste määr 52. nädalal uuringus NAVIGATOR<sup>a</sup> [15].

	Tesepelumab (N=528)	Platseebo (N=531)
<b>Aastane raskete astma ägenemiste määr</b>		
Määr	0,93	2,10
Määrade suhe (95% CI)	0,44 (0,37; 0,53)	
p-väärtus	< 0,001	

<sup>a</sup> Riskiaega määratleti kui aja kestus kokku, mille jooksul võib tekkida uus ägenemine (st kogu järelkontrolli aeg miinus aeg ägenemise vältel ja 7 päeva pärast seda). CI, usaldusvahemik

4.2.7a Teised tulemusnäitajad Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati

- Kopsufunktsioon, sealh. esimese sekundi forsseeritud ekspiratoorne maht (FEV<sub>1</sub>)
- Astmasüptomite skoor (ASD)
- Astmakontrolli küsimustiku (ACQ-6), astmaga seotud elukvaliteedi küsimustiku (AQLQ(S)+12) tulemused

4.2.8a Teiste tulemusnäitajate tulemused

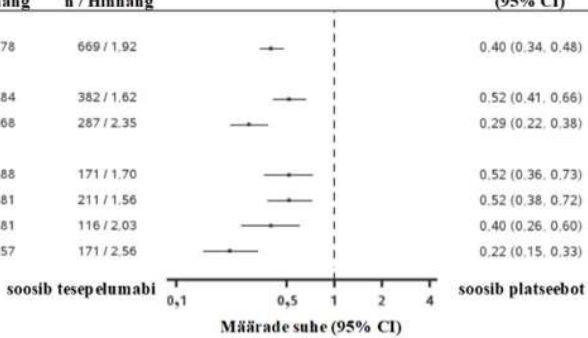
- FEV<sub>1</sub> suurenemine kuni 130 mL võrra: kopsufunktsiooni paranemist täheldati 2 nädala möödumisel pärast esimese annuse manustamist ja see efekt püsis kogu ravi jooksul
- Astmasüptomite (viled-kiuned, köha, hingamisraskus jt.) vähenemine
- Patsientide poolt raporteeritud astma kontrolli ja elukvaliteedi näitajate paranemine
- Raskete astma ägenemiste vähenemine, mis vajasis haiglaravi ja erakorralise meditsiini osakonna visiiti.

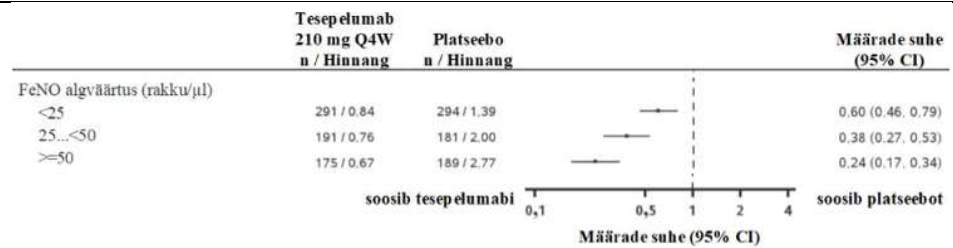
Täpsemalt on uuringu NAVIGATOR teiste tulemusnäitajate tulemused tezepelumab'i ja platseebo gruppides esitatud tabelis 3 [15].

Tabel 3. FEV<sub>1</sub> ja astma sümptomite skoori muutused NAVIGATOR uuringu patsientidel<sup>a</sup> [15].



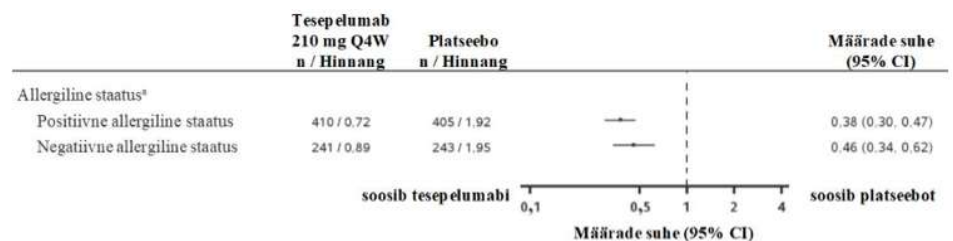
	Tesepelumab	Platseebo
<b>Bronhodilataatori manustamise eelne FEV<sub>1</sub></b>		
N	527	531
LS keskmine muutus algväärtusest (L)	0,23	0,10
LS keskmine erinevus platseebost (L) (95% CI)	0,13 (0,08; 0,18)	
p-väärtus	<0,001	
<b>AQLQ(S)+12 üldskoor</b>		
N	525	526
LS keskmine muutus algväärtusest	1,48	1,14
Erinevus platseebost (95% CI)	0,33 (0,20; 0,47)	
p-väärtus	<0,001	
<b>ACQ-6 skoor</b>		
N	527	531
LS keskmine muutus algväärtusest	-1,53	-1,20
Erinevus platseebost (95% CI)	-0,33 (-0,46; -0,20)	
p-väärtus	<0,001	
<b>ASD</b>		
N	525	531
LS keskmine muutus algväärtusest	-0,70	-0,59
Erinevus platseebost (95% CI)	-0,11 (-0,19; -0,04)	
p-väärtus	0,004	
<sup>a</sup> Väärtused põhinevad korduvmõõtmiste segamudelil (MMRM), mis kasutas kõiki olemasolevaid andmeid patsientidelt, kellel esines vähemalt 1 muutus algväärtusest, sh ravi lõpetamise järgseid andmeid. ACQ-6, astmakontrolli küsimustik 6; AQLQ(S)+12, standardiseeritud astma elukvaliteedi küsimustik 12-aastastele ja vanematele; ASD, astma sümptomite päevik; CI, usaldusvahemik; FEV <sub>1</sub> , forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht; LS, vähimruutude; N, analüüsi (FA) kaasatud patsientide arv, kellel esines vähemalt 1 muutus algväärtusest.		
<b>NAVIGATOR [15] ja PATHWAY [16] uuringute esmase tulemusnäitaja eeldefineeritud alagruppide analüüs</b>		
4.2.1b Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes.	Vt. pt. 4.2.1.a.	
4.2.2b Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	210 mg tezelepumab'i manustamine iga 4 nädala tagant  Välja on toodud vaid kinnitatud raviskeemi saanud patsiendigruppide koondandmed NAVIGATOR [15] ja PATHWAY [16] uuringute tulemustest. Mõlema uuringu andmed eraldiseisvalt kinnitasid sama efekti ägenemise määra vähenemisele ning analüüsitulemused on statistiliselt olulised mõlemas uuringus eraldi.	
4.2.3b Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo manustamine iga 2 nädala tagant	Platseebo manustamine iga 4 nädala tagant

4.2.4b Uuringu pikkus	52 nädalat																																								
4.2.5b Esmane tulemusnäitaja	<p>Aastane astma ägenemise määrade suhe 52 nädala jooksul võrrelduna platseeboga eelnevalt määratletud algtaseme biomarkerite lõikes, mis stratifitseeriti järgnevalt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vere eosinofiilide arv &lt;150, 150...&lt;300, 300...&lt;450 ja ≥450 rakku/μL</li> <li>• väljahingatava lämmastikmonooksiidi (FeNO) algväärtus &lt;25, 25...&lt;50 ja ≥50 ppb</li> <li>• seerum-spetsiifiline IgE staatus: positiivne või negatiivne</li> </ul>																																								
4.2.6b Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Patsientidel, kellel perifeerse vere eosinofiilide arv oli ≥450 rakku/μL, oli raskete astma ägenemiste hulk aastas tezelepumab'i grupis 0,57 ja platseebogrupis 2,56, määrade suhe 0,22 [95% CI 0,15-0,33].</p> <p>Kliiniliselt olulised ägenemised perifeerse vere eosinofiilide arvu järgi platseebo ja tezelepumab'i gruppides:</p> <table border="1" data-bbox="448 846 1401 1234"> <thead> <tr> <th></th> <th>Teselepumab 210 mg Q4W n / Hinnang</th> <th>Platseebo n / Hinnang</th> <th>Määrade suhe (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Üldiline</td> <td>665 / 0,78</td> <td>669 / 1,92</td> <td>0,40 (0,34, 0,48)</td> </tr> <tr> <td>Eosinofiilide algväärtus (rakku/μl)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt;300</td> <td>379 / 0,84</td> <td>382 / 1,62</td> <td>0,52 (0,41, 0,66)</td> </tr> <tr> <td>≥300</td> <td>286 / 0,68</td> <td>287 / 2,35</td> <td>0,29 (0,22, 0,38)</td> </tr> <tr> <td>Eosinofiilide algväärtus (rakku/μl)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>&lt;150</td> <td>166 / 0,88</td> <td>171 / 1,70</td> <td>0,52 (0,36, 0,73)</td> </tr> <tr> <td>150...&lt;300</td> <td>213 / 0,81</td> <td>211 / 1,56</td> <td>0,52 (0,38, 0,72)</td> </tr> <tr> <td>300...&lt;450</td> <td>127 / 0,81</td> <td>116 / 2,03</td> <td>0,40 (0,26, 0,60)</td> </tr> <tr> <td>≥450</td> <td>159 / 0,57</td> <td>171 / 2,56</td> <td>0,22 (0,15, 0,33)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste arvu vähenemist võrreldes platseeboga täheldati ka gruppides, kus patsientide vere eosinofiilide arv oli 300...&lt;450, 150...&lt;300 või &lt;150 rakku/μL, määrade suhe vastavalt 0,4, 0,52 ja 0,52. Kõikide uuritavate gruppide 95% CI väärtused jäid alla 1,00. Seega vähendab tezelepumab oluliselt astma ägenemiste hulka kõigi perifeerse vere eosinofiilide arvude korral võrreldes platseeboga.</p> <p>Patsientidel, kellel väljahingatava lämmastikmonooksiidi (FeNO) algväärtus oli ≥50 ppb, oli raskete astma ägenemiste hulk aastas tezelepumab'i grupis 0,67 ja platseebogrupis 2,77, määrade suhe 0,24 [95% CI 0,17-0,34].</p> <p>Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste arvu vähenemist võrreldes platseeboga täheldati ka gruppides, kus patsientide väljahingatava lämmastikmonooksiidi (FeNO) algväärtus oli &lt;25 ppb või 25...&lt;50, määrade suhe vastavalt 0,60 ja 0,38. Kõikide uuritavate gruppide 95% CI väärtused jäid alla 1,00. Seega vähendab tezelepumab oluliselt astma ägenemiste hulka kõigi FeNO väärtuste korral võrreldes platseeboga.</p> <p>Kliiniliselt olulised ägenemised väljahingatava lämmastikmonooksiidi (FeNO) järgi platseebo ja tezelepumabi gruppides</p>		Teselepumab 210 mg Q4W n / Hinnang	Platseebo n / Hinnang	Määrade suhe (95% CI)	Üldiline	665 / 0,78	669 / 1,92	0,40 (0,34, 0,48)	Eosinofiilide algväärtus (rakku/μl)				<300	379 / 0,84	382 / 1,62	0,52 (0,41, 0,66)	≥300	286 / 0,68	287 / 2,35	0,29 (0,22, 0,38)	Eosinofiilide algväärtus (rakku/μl)				<150	166 / 0,88	171 / 1,70	0,52 (0,36, 0,73)	150...<300	213 / 0,81	211 / 1,56	0,52 (0,38, 0,72)	300...<450	127 / 0,81	116 / 2,03	0,40 (0,26, 0,60)	≥450	159 / 0,57	171 / 2,56	0,22 (0,15, 0,33)
	Teselepumab 210 mg Q4W n / Hinnang	Platseebo n / Hinnang	Määrade suhe (95% CI)																																						
Üldiline	665 / 0,78	669 / 1,92	0,40 (0,34, 0,48)																																						
Eosinofiilide algväärtus (rakku/μl)																																									
<300	379 / 0,84	382 / 1,62	0,52 (0,41, 0,66)																																						
≥300	286 / 0,68	287 / 2,35	0,29 (0,22, 0,38)																																						
Eosinofiilide algväärtus (rakku/μl)																																									
<150	166 / 0,88	171 / 1,70	0,52 (0,36, 0,73)																																						
150...<300	213 / 0,81	211 / 1,56	0,52 (0,38, 0,72)																																						
300...<450	127 / 0,81	116 / 2,03	0,40 (0,26, 0,60)																																						
≥450	159 / 0,57	171 / 2,56	0,22 (0,15, 0,33)																																						



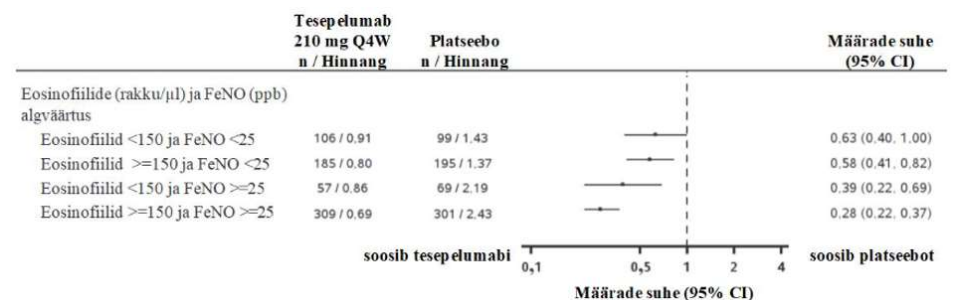
Positiivse allergilise staatusega patsientidel oli raskete astma ägenemiste hulk aastas tezelepumab'i grupis 0,72 ja platseebogrupis 1,92, määrade suhe 0,38 [95% CI 0,30-0,47]. Sarnast kliiniliselt olulist astma ägenemiste arvu vähenemist võrreldes platseeboga täheldati ka allergilise staatusega patsientidel, kus tezelepumab'i grupis oli raskete astma ägenemiste hulk aastas 0,89 ja platseebogrupis 1,95, määrade suhe 0,46 [95% CI 0,34-0,62]. Seega vähendab tezelepumab oluliselt astma ägenemiste hulka olenemata allergilisest staatusest võrreldes platseeboga.

Kliiniliselt olulised ägenemised allergilise staatuse järgi platseebo ja tezelepumab'i gruppides:



Patsientidel, kellel väljahingatava lämmastikmonooksiidi (FeNO) algväärtus oli  $\geq$ 25 ppb ja kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli  $\geq$ 150 rakku/ $\mu$ L, oli raskete astma ägenemiste hulk aastas tezelepumab'i grupis 0,69 ja platseebogrupis 2,43, määrade suhe 0,28 [95% CI 0,22-0,37].

Kliiniliselt olulised ägenemised perifeerse vere eosinofiilide arvude ja FeNO näidu järgi platseebo ja tezelepumab'i gruppides:



Kliiniliselt oluliste astma ägenemiste arvu vähenemist võrreldes platseeboga täheldati ka teiste eosinofiilide arvu ja FeNO näidu kombinatsioonide juures: EOS <150 rakku/ $\mu$ L ja FeNO  $\geq$ 25 ppb; EOS  $\geq$ 150 rakku/ $\mu$ L ja FeNO <25 ppb ning EOS <150 rakku/ $\mu$ L ja FeNO <25 ppb, määrade suhe vastavalt 0,39, 0,58 ja 0,63.

	Tulemustest nähtub, et tezelepumab vähendab astma ägenemiste hulka kõigi perifeerse vere eosinofiilide arvu ja FeNO näidu kombinatsioonide korral võrreldes platseeboga.
--	--

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhisuse andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ esinemissagedus	tüsistuse Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage ( $\geq 1/10$ )	Pole registreeritud
Sage ( $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$ )	Artralgia, farüngiit, lööve, reaktsioon süstekohal
Rasked kõrvaltoimed	Pole registreeritud
Võimalikud tüsistused	Pikaajalises kliinilises uuringus täheldati tezelepumab'iga ravitud patsientidel tõsiste südamega seotud kõrvaltoimete arvulist erinevust võrreldes platseeboga. Põhjuslikku seost tezelepumab'i ja nende juhtude vahel ei ole kindlaks tehtud, samuti ei ole kindlaks tehtud patsientide populatsiooni, kellel on risk nende juhtude tekkeks. Rahvusvaheline konsensusdokument GINA, millest ka Eestis juhendatakse, mainib tezelepumab'i korral süstekoha reaktsioone (mis hinnanguliselt on sarnased ka teiste süstitavate astma bioloogiliste ravimite juures) ja harva esinevat anafülaksiat, kusjuures kõikide kõrvaltoimete esinemine on kliiniliste uuringute andmetel olnud sarnane aktiivravi saanutel ja platseeborühmades [19].
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. <i>Nt: Perifeersete dopaminergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamise ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Sümptomaatiline ravi.	
4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhisuse andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.	
Publitseeritud on 2 metaanalüüsi tezelepumabi ja teiste raske astma bioloogiliste ravimite toimetest [14, 18]. Menzies-Gow jt. poolt teostatud metaanalüüsi [14] kaasati 16 randomiseeritud kontrollitud uuringut. Analüüs teostati MEDLINE, Embase ja Cochrane'i andmebaaside alusel uuringutest, mis olid publitseeritud 2020 a. oktoobri seisuga. 2 uuringut kasutati mepolizumab'i, 2 uuringut reslizumab'i, 3 uuringut dupilumab'i, 5 uuringut omalizumab'i ja 3 uuringut benralizumab'i. Kokku vaadeldi nendes 16 uuringus raske refraktaarse astmaga patsiente vanuses $\geq 12$ aasta.	

Kõik uuritud bioloogilised ravimid omasid sarnast efektiivsust nii aastase ägenemise määra vähenemisele kui raskete ägenemiste määra vähenemisele, mis vajasis haiglaravi või EMO visiiti. Siiski seostati tezelepumab'i arvuliselt väiksema aastase ägenemise määraga teiste uuringusse kaasatud bioloogiliste ravimite ees. Sarnane trend esines mõlemat tüüpi ägenemiste osas ning oli alarühma ja tundlikkuse analüüsid püsiv.

Ando jt. võrgustikmetaanalüüsi kaasati 8 randomiseeritud kontrollitud uuringut ning võrreldi viie raske astma bioloogilise ravimi (tezelepumab, dupilumab, benralizumab, mepolizumab ja platseebo) efektiivsust kogu uuringugrupi ulatuses ja alarühmades, mis põhinesid 2. tüüpi põletiku biomarkeritel (perifeerse vere eosinofiilide arv ja FeNO) [18]. Esmasteks tulemusnäitajateks olid astma ägenemise hulk aastas ja kõik kõrvaltoimed. SUCRA analüüs reastas tezelepumab'i kõrgeimale kohale nii üldiselt kui ka alarühmade lõikes. Olulist erinevust täheldati tezelepumabi ja dupilumabi vahel patsientide seas, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv oli <150 rakku/μL ning tezelepumabi ja benralizumabi vahel uuringus üldiselt ja patsientidel, kellel perifeerse vere eosinofiilide arv oli ≥150 rakku/μL. Astma ägenemiste esinemissageduste osas ei olnud olulist erinevust ühegi ravimi vahel [18].

## 5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

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

Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Kui esineb raske IgE-vahendatud astma ja perifeerse vere eosinofiilide arv on <300 rakku/μL	Sellistel puhkudel on seni kasutatud anti-IgE vastast bioloogilist ravi omalizumab'iga [34] (ravi koodiga 345R) [35].	Ravi manustamise tingimused sarnased, sõltuvalt seerumi IgE sisaldusest võib tarvilik olla ravimi manustamine iga 2 nädala tagant (iga 4 nädala tagant manustamise asemel). Ravi võib olla ebaefektiivne, mistõttu peab jääma võimalus bioloogilise ravi vahetamiseks anti-TSLP ravi vastu. Teadaolevalt ei kata ravi omalizumab'iga mitte-T2-põletikust tingitud astmat.
2. Kui esineb raske eosinofiilne astma	Sellistel juhtudel on võimalik alustada ravi IL-5 või IL-5 retseptori vastaste bioloogiliste ravimitega	Ravi manustamise tingimused sarnased, sõltuvalt ravifaasist ja ravimist võib olla võimalik

		(anti-IL-5/5R) (ravi koodiga 242R) [35].	manustamine iga 8 nädala tagant (benralizumab'i korral) või iga 4 nädala tagant (mepolizumab'i korral). Ravi efektiivsus võib olla madalam väiksema eosinofiilide hulga juures, kuna on teada, et anti-IL-5/5R ravi efektiivsuse tõenäosus kasvab sedamööda, mida suurem on perifeerse vere eosinofiilide arv [9-12, 36-38]. Üksikutel juhtudel võib jääda ravi mepolizumab'i ja benralizumab'iga ebaefektiivseks isegi perifeerse vere eosinofiilide arvu juures $\geq 300$ rakku/ $\mu$ L, mis kuulub anti-IL-5/5R ravi klassikalise näidustuse hulka. Seetõttu peab jääma võimalus bioloogilise ravi vahetamiseks anti-TSLP ravi vastu. Samuti ei kata anti-IL-5/5R ravi mitte-T2-põletikust tingitud astmat.	
	3. Kui esineb raske T2-põletikust tingitud astma (FeNO on olnud vähemalt 25 ppb eelneva 12 kuu jooksul ja/või eosinofiilide arv perifeerses veres on olnud vähemalt 150 rakku/ $\mu$ L eelneva 12 kuu jooksul) [35]	Ravi dupilumab'iga (IL-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori $\alpha$ -ahela vastase antikehaga, kood 271R) [35].	Ravi manustamise sagedus on iga 2 nädala tagant (iga 4 nädala tagant manustamise asemel tezepelumab'i korral). Ravi võib olla ebaefektiivne, mistõttu peab jääma võimalus bioloogilise ravi vahetamiseks anti-TSLP ravi vastu. Teadaolevalt ei kata dupilumab'iga ravi mitte-T2-põletikust tingitud astmat.	
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 soovituse aluseks oleva tõendus-põhisuse tase
		Soovitused taotletava teenuse osas		
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas		

1. GINA 2022 [19]	2022	Soovitused ravijuhises: Näidustatud raske astmaga (sh. rasked ägenemised viimase 12 kuu jooksul) patsientidele alates 12. eluaastast (sealhulgas sõltumata allergilisest staatusest); ravi alustamine, erinevalt kasutusel olevatest bioloogilistest ravimitest, on näidustatud ka T2-põletiku tunnuste puudumisel või kui astma fenotüüpi ei ole õnnestunud välja selgitada.	Tõendus- põhisus A [14-16, 18] (kõrgeim võimalik tõendus- põhisus, definitsioon vt. GINA 2022 [19])
		Soovitused taotletava teenuse osas: GINA poolt on välja pakutud algoritm, kuidas valida raske astmaga patsiendile esmasobivaim bioloogiline ravim [19].	
		Soovitused alternatiivse raviviisi osas: bioloogilistest ravimitest selgeid alternatiive välja pakutud ei ole, kuigi katseline tagasipöördumine olemasoleva bioloogilise ravi (eeskätt anti-IL-4/IL-13 ravi) juurde ei ole keelatud. Kui ravi tezepelumab'iga ei ole kättesaadav ja ravi olemasolevate raske astma bioloogiliste ravimitega on osutunud ebaefektiivseks, kui astma fenotüüp ei ole selgunud või tegemist on mitte-T2-põletikust tingitud astmaga, tuleb kasutada mittebioloogilisi (konventsionaalseid) alternatiive (IKS suures annuses(kui seni ei ole rakendatud), antileukotrieenid, LAMA, teofülliin, asitromütsiin, süsteemsed glükokortikosteroidid, mittefarmakoterapeutilised strateegiad (k.a. uus süstemaatiline hindamine, bronhiaalne termoplastika – ei ole Eestis kättesaadav) jne.), mille efektiivsus on paraku palju madalam ja kõrvaltoimete profiil ebasoodsam [19].	
<p>5.3 Kokkuvõtte tõenduspõhisusest võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega</p> <p>Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.</p> <p>Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.</p> <p>Tezepelumab on IgG<sub>2</sub>-klassi monoklonaalne antikeha (IgG<sub>2</sub>, λ-ahel), mis neutraliseerib inimese epiteliaalsete alarminide hulka kuuluva TSLP, takistades selle koostoimet heterodimeerse TSLP retseptoriga [5, 39]. Astma korral indutseerivad TSLP tootmist nii allergilised kui ka mitteallergilised tegurid. TSLP blokeerimine tezepelumab'iga vähendab paljude selliste biomarkerite ja tsütokiinide taset, mis on seotud hingamisteede põletikuga (nt vere eosinofiilid, hingamisteede submukoossed eosinofiilid, IgE, FeNO, IL-5 ja IL-13) [5]. Tezepelumab on ainuke anti-TSLP raviklassi esindaja.</p>			

Ravi Tezelepumab'iga vähendab oluliselt astma ägenemisi olenemata astma fenotüübist, parandab oluliselt kopsufunktsiooni ning elukvaliteeti. Astma ägenemiste hulk aastas väheneb ning see vähenemine ei sõltu ravieelsest perifeerse vere eosinofiilide arvust, väljahingatava lämmastikmonooksiidi hulgast ega allergilisest staatusest. Siiski võimaldab suurem perifeerse vere eosinofiilide hulk ning FeNO näit ravieelsetes analüüsides prognoosida paremat ravivastust.

Tezepelumab'i põhilisteks eelisteks teiste bioloogiliste ravimite, mepolizumab'i, omalizumab'i, dupilumab'i, reslizumab'i ja benralizumab'i, ees on ulatuslikum toime erinevatele astma fenotüüpidele. Tezepelumab'i eelis dupilumab'i ja omalizumab'i (osadel patsientidel) ees on kaks korda harvem manustamine, iga 4 nädala tagant, mis on patsientidele vähem koormav. Reslizumab'i ees (reslizumab'i hetkel kättesaadavat formulatsiooni manustatakse intravenoosselt) on eeliseks ka lihtsam manustamise viis (tezelepumabi nagu ka benralizumab'i, mepolizumab'i ja omalizumab'i manustatakse subkutaanselt). Eestis ei ole reslizumab'i kunagi kellelegi manustatud.



<b>6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus</b>	
<b>6.1 Teenuse osutamise kirjeldus</b>	
<p>210 mg tezelepumab'i manustatakse subkutaanse süstena iga 4 nädala tagant. Tezelepumab tuleb manustada käsivarre ülaossa, reide või kõhupiirkonda. Manustada ei tohi õrna nahaga, verevalumitega, erütematoossetesse või kõvenenud piirkondadesse.</p> <p>Ravi peab alustama arst, kes on kogenud bioloogiliste ravimite kasutamises. Patsient võib tezelepumab'i süstida endale ise või võib seda manustada ka patsiendi hooldaja, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane.</p> <p>Tezelepumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Pärast ravi esmakordset ordineerimist antud patsiendile on vajalik raviefekti hindamine vähemalt 4-kuuse esmasraviperioodi (GINA soovitus) [19] järel pulmonoloogidest või kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni poolt võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi ja astmakontrolli taset (päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis) võrreldes ravieelse perioodiga. Ravi jätkamise edasised otsused tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi ja astmakontrolli taset.</p>	
<b>7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks</b>	
7.1 Tervishoiuteenuse osutaja Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)	Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi ja ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev ekspertkomisjon, mis koosneb vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilistest immunoloogist-allergoloogist. Patsiendile parema ravi kättesaadavuse huvides ei peaks teenuse osutamist haiglati piirama.
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Ambulatoorselt
7.3 Raviarve eriala Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.	Pulmonoloogia
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks	Ei ole asjakohane.
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus 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).	

Ravi saab määrata vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel. Hõlmatud tervishoiuteenuste pakkujate juures töötavad juba praegu õed, kes on raske astma bioloogilise ravi tehniliseks läbiviimiseks ja patsientide juhendamiseks juba koolitatud.

#### 7.6 Teenuseosutaja valmisolek

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.

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	2024
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei ole asjakohane.
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Ei ole asjakohane.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole asjakohane.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole asjakohane.

9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.1 Keskmise teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta		1	
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta (2024)	15 uut + kuni 18 bioloogilise ravi muutmist vajavat patsienti (ümberlülitumine teiselt raske astma bioloogiliselt ravimilt)	Keskmiselt esimesel raviaastal 6...7 manustamist (13 korda aastas /2)	Keskmiselt 198-231 manustamist esimesel raviaastal kokku (33 patsienti × 6...7 manustamist aastas /2)
2. aasta (2025)	Selleks ajaks olemasolevad (33) +	Keskmiselt teisel raviaastal (33 × 13 manustamist + kuni	465...471 manustamist (33 ×

	2 uut ja kuni 4 ravi muutmist vajavat patsienti	$6 \times 6...7$ manustamist)/39=11,9...12,1 manustamist	13 manustamist + kuni $6 \times 6...7$ manustamist)
3. aasta (2026)	Selleks ajaks olemasolevad (39) + 2 uut ja kuni 4 ravi muutmist vajavat patsienti	Keskmiselt kolmandal raviaastal ( $39 \times 13$ manustamist + kuni $6 \times 6...7$ manustamist)/45=12,1...12,1 manustamist	543...549 manustamist ( $39 \times 13$ manustamist + kuni $6 \times 6...7$ manustamist)
4. aasta (2027)	Selleks ajaks olemasolevad (45) + 0-1 uus ja kuni 4 ravi muutmist vajavat patsienti	Keskmiselt neljandal raviaastal ( $45 \times 13$ manustamist + kuni $5 \times 6...7$ manustamist)/50=12,3...12,4 manustamist	615...620 ( $45 \times 13$ manustamist + kuni $5 \times 6...7$ manustamist)
5. aasta (2028)	Selleks ajaks olemasolevad (50) + 0-1 uus ja kuni 3 ravi muutmist vajavat patsienti	Keskmiselt neljandal raviaastal ( $50 \times 13$ manustamist + kuni $4 \times 6...7$ manustamist)/54=12,5...12,6 manustamist	674...678 ( $50 \times 13$ manustamist + kuni $4 \times 6...7$ manustamist)

### 9.3 Prognoosi aluse selgitus

Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Ajavahemikus oktoober 2015 kuni september 2017 astma diagnoosiga väljaostetud soodusretseptide analüüsile tuginedes on Eestis ligikaudu 545 astmaga patsienti, kellele on välja kirjutatud ja kes on välja ostnud suures annuses IKS ja LABA kombinatsioonpreparaate ning lisaks kolmandat astmat kontrollivat ravimit ja/või olulises koguses suukaudseid glükokortikosteroide (vähemalt 180-päevaseks tarvitamiseks aastas ja/või olulises koguses SABA ning keda võib seetõttu vaadelda kui võimalikke kontrollimata raske astmaga patsiente) [30]. Need patsiendid peavad enne tõelise raske astma diagnoosi saamist ning mingi bioloogilise ravi saajaks kvalifitseerumist läbima süstemaatilise hindamise [25, 27]. Taotluse ettevalmistamisel (15.11.2022) oli Eestis raske astma bioloogilisel ravil 119 patsienti, kõik arusaadavalt T2-astma vastasel ravil [40]. Arvestades seda, et umbes 92% raske astma patsientidest on eosinofiilse astmaga e. tegelikult T2-astmaga ning vaid väike osa allergilise, kuid mitte-eosinofiilne astmaga (selline variant on väga harv) [31], siis ravijuhiste kohaselt tuleks siia juurde liita veel ligikaudu 8% sellest e. 10 patsienti, kellel on mitte-T2-astma ning kes võiksid kvalifitseeruda ainult ravile tezepelumab'iga (vt. punktis 10.4 kirjeldatud esimene alagrupp). Siia juurde lisanduks uutest, bioloogilisele ravile lisanduvatest patsientidest 10% e. ca 2 patsienti aastas (vt. punktis 10.4 kirjeldatud teine alagrupp). Seega võiks tezepelumab'i turuletulek *per se* suurendada bioloogilise ravi saajate koguarvu ca 9-10%. Kui lisanduvad uued patsiendid, kellel vaatamata kvalifitseerumisele anti-T2-bioloogilisele ravile otsustatakse viimase asemel tezepelumab'i kasuks (vt. punktis 10.4 kirjeldatud kolmas alagrupp) ja olemasolevatest, juba praegu anti-T2-bioloogilisel ravil olevatest patsientidest tezepelumab'ile ümberviivadavad patsiendid (vt. punktis 10.4 kirjeldatud neljas alagrupp), tõuseb tezepelumab'iga ravitavate patsientide arv ligikaudu 33-54 patsiendini aastatel 2024-2028. Olgu märgitud, et bioloogilise ravi saajate koguarv punktis 10.4 kirjeldatud kolmanda ja neljanda segmendi arvel ei suurene ning seega raske astma kogukulu ei kasva eeldusel, et ajaühiku ravi maksumus tezepelumab'iga on samaväärne anti-T2-ravi hindadega.

On realistlik, et järgnevatel aastatel võib Eestis bioloogilise ravi saajate koguhulk tõusta ca 20% aastas, arvestades senist kogemust [31]. Ent lõpuks võiks see arv siiski jõuda platoole, milleks on ligikaudu 190-220 bioloogilise ravi saajat (kui tugineda raske astma bioloogilise ravi saajate arvule Taanis, milleks on 174 patsienti miljoni elaniku kohta), mistõttu raske astma bioloogilist ravi saajate juurdekasvu protsent edaspidi langeb.

Kindlasti peab rõhutama, et kaugeltki mitte kõik meditsiiniliselt kvalifitseeruvad patsiendid ei hakka saama astma ravi bioloogiliste ravimitega. Seda erinevatel põhjustel:

- Paljudel niisugustel patsientidel (ca 80-85%-l sellest grupist) ei olegi tegemist tõelise raske astmaga, vaid nn. alaravitud astmaga, kusjuures tavaravi (mittebioloogilise ravi) efektiivset toimimist takistavad arvukad muud asjaolud: ebaõige diagnoos või ebaõigesti määratud astma fenotüüp, takistused astma ravis (halb kooperatsioon, ebaõige inhalatsioonitehnika jne.), astma vallandajate ebaõnnestunud vältimine, olulised kaasuvad haigused, mis raskendavad astmat või vähendavad ravimite toimivust jne.
- Hetkel kasutatav ravi (põhimõtteliselt maksimaalne võimalik mittebioloogiline astma ravi) kontrollib osadel patsientidel haigust piisavalt
- Paljud patsiendid ei jõua erinevatel põhjustel raske astmaga tegelevate spetsialistideni
- Bioloogiline astmaravi on osadel potentsiaalsetel patsientidel vastunäidustatud
- Patsient ei nõustu bioloogilise raviga erinevatel põhjustel
- Patsient on juba ravil bioloogilise astma preparaadiga läbi ravimiuuringute

#### 9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel

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

9.4.1 Raviasutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviasutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
SA Tartu Ülikooli Kliinikumi Kopsukliinik	Pulmonoloogia	30%
SA Põhja Eesti Regionaalhaigla pulmonoloogiakeskus	Pulmonoloogia	35%
SA Tallinna Lastehaigla	Pulmonoloogia, pediaatria	5%
AS Ida-Tallinna Keskhaigla	Pulmonoloogia	10%
SA Pärnu Haigla	Pulmonoloogia	5%
SA Ida-Viru Keskhaigla	Pulmonoloogia	10%
Teised haiglad	Pulmonoloogia	5%

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule  
Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.

Kaasneda võivad kopsuõe vastuvõtt (kood 3035) ja eriarsti vastuvõtt (kood 3004). Kumbki teenus kodeeritakse eraldi, maksimaalselt üks kord ühe tezepelumab'i manustamiskorra kohta, ning ei ole vältimatult vajalik igal antud ravimiteenuse osutamise korral.

	<p>Sellele võib kaasneda kopsuõde vastuvõtt (kood 3035, kodeeritakse eraldi), kui ravimit manustatakse raviasutuses; hilisem kodus manustamine patsiendi poolt on võimalik. Teenuse osutamise kaasnab eriarsti vastuvõtt (kood 3004) ning see kodeeritakse eraldi – patsiendi konsultatsioon, bioloogilisele ravile eelneva ravi korrigeerimine, fenotüpiseerimine, töö ekspertkomisjoni(de)s, esialgse ravi ordineerimine, raviefekti hindamine vähemalt 4 kuu pikkuse prooviravi perioodi järel [19], regulaarsed kontrollid ravil püsivate patsientide puhul.</p>
<p>10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</p>	<p>Kuna alternatiivseteks teenusteks on teiste raske astma bioloogiliste ravimite manustamine, siis ühtib selgitus punktis 10.1 tooduga.</p>
<p>10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? 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).</p>	<p>Teenus asendab osaliselt olemasolevaid teenuseid 345R, 242R ja 271R. Lähemalt vt. järgmine punkt 10.4.</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>Esiteks, täiesti uute ravijuhtudena raviks tezepelumab'iga prognoosime 8% raske astmaga patsientidest – selle protsendi moodustavad patsiendid, kellel on mitte-T2-põletiku-tekkene astma (tüüpiliselt mitte-eosinofiilne astma) [31] ning kes seetõttu ei kvalifitseeru ühelegi olemasolevale bioloogilisele ravile.</p> <p>Teise grupi moodustavad uued patsiendid raske astmaga, mille fenotüüpi ei õnnestu määrata ning kes seetõttu siirduksid muude sobivuskriteeriumite ja -tingimuste täitumisel ravile tezepelumab'iga. Neid patsiente on ligikaudu 20% raske astmaga patsientidest, ent vähemalt pooltele neist oleks ekspertkomisjoni otsusega võimalik määrata ja tõenäoliselt määratakski anti-T2-bioloogiline ravi (teenused 345R, 242R või 271R) (selle subsegmendi arvelt taotletava teenuse saajate hulk ei suurene).</p>

	<p>Kolmanda grupi moodustavad raske astmaga uued patsiendid, kes kvalifitseeruksid ravile ka olemasolevate (anti-T2-) bioloogiliste ravimitega (teenused 345R, 242R või 271R), kuid kellel otsustatakse ravi kasuks tezepelumab'iga (kuni 10% sellistest patsientidest). Selle grupi arvel bioloogilist ravi saajate arv puhtalt tezepelumab'i turuletulekust tingituna ei kasva.</p> <p>Neljandaks näeme ette kuni 15% ulatuses ravi vahetusi mõnelt teiselt astma bioloogiliselt ravilt (teenused 345R, 242R või 271R) ravile tezepelumab'iga. Selle grupi arvel bioloogilist ravi saajate arv puhtalt tezepelumab'i turuletulekust tingituna samuti ei kasva.</p>
<p>10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.</p> <p>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.</p> <p>Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</p>	<p>Täiendavaid teenuseid ei lisandu, kuna rutiinselt tehakse kõikidel raske astmaga patsientidel raske astma süstemaatiliseks hindamiseks vajalikud uuringud ja analüüsid [25, 27].</p>
<p>10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal.</p> <p>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</p>	<p>Vastavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu.</p>
<p>10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju</p>	<p>Otseseid andmeid töövõimetuse kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi tezepelumab'iga vähendab oluliselt astma ägenemisi nii T2-tüüpi põletiku</p>

töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?	poolt juhitud raske astma (allergiline ja/või eosinofiilse) kui ka mitte-T2-astma korral (sealh. hospitaliseerimisi), parandab oluliselt kopsufunktsiooni ja elukvaliteeti [14-18], on kaudne efekt läbi nimetatud muutuste selgelt tuntav.
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole andmeid töövõimetusel viibimise kohta taotletava teenuse korral.

<b>11. Kulud ja kulutõhusus</b>		
11.1 Taotletava ravimi või tehnoloogia maksumus Esitada ravimi või tehnoloogia maksumus koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“, „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“ või „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“		
Taotletava ravimiteenuse lõplik hind koosneb ravimi ühiku maksumusest haiglaapteegile koos käibemaksuga.		
11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte Kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, palume esitada koostöös ravimi müügiloahoidjaga kokkuvõtte ravimi majanduslikust analüüsist, mis on koostatud vastavalt Sotsiaalministeeriumi veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks <sup>7</sup> , välja arvatud juhul, kui selle mitteesitamiseks esineb mõjuv põhjus. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik ka uue tehnoloogia lisamisel loetellu.		
Palun pöörduda ravimi hinna küsimustes ravimi müügiloa hoidja poole. Kontaktandmed: [Redacted] AstraZeneca Eesti OÜ Tallinn Email: [Redacted]		
11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse näidustuse lõikes Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat ( <i>life year gained</i> , LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat

<sup>7</sup> [https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid\\_ja\\_tegevused/Tervis/Ravimid/balti\\_juhis\\_ravimite\\_farmakooekonomiliseks\\_hindamiseks.pdf](https://www.sm.ee/sites/default/files/content-editors/eesmargid_ja_tegevused/Tervis/Ravimid/balti_juhis_ravimite_farmakooekonomiliseks_hindamiseks.pdf)

		( <i>quality adjusted life year, QALY</i> ) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tuisistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?
The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) [41]	2021	Ravi tezepelumab'iga on hinnatud kulutõhusaks. ICER'i andmetel on tervisekasu hinna võrdlusalus ( <i>health-benefit price benchmark, HBPB</i> ) tezepelumab'i jaoks vahemikus 9000–12 100 USA dollarit aastas [41].

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

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

Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda;

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele;

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.

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

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

12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus  
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.

Ravi tezepelumab'iga tohib ordineerida üksnes pulmonoloog või kliiniline immunoloog-allergoloog vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni positiivse otsuse alusel. Pärast ravi esmakordset ordineerimist antud patsiendile on vajalik raviefekti hindamine vähemalt 4-kuuse esmasraviperioodi järel (GINA soovitus) [19] analoogilise ekspertkomisjoni poolt võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi ja astmakontrolli taset (päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis) võrreldes ravieelse perioodiga. Ravi jätkamise edasises otsused tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi ja astmakontrolli taset.



<p>12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei l�opetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</p>	<p>Tezepelumab'iga ravi alustamise kriteeriumid on selgelt m�aratletud, kergesti järgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi v�aart�lgendusteks.</p>
<p>12.3 Patsiendi isikup�ara ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</p>	<p>Ei mõjuta</p>
<p>12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine</p>	<p>Jah, koodile ***R („T�uumuse stromaalse l�mfopoetiini vastane bioloogiline ravi (anti-TSLP-ravi) astma korral, 4-nädalane ravikuur“) kehtestatud rakendustingimused on asjakohased.</p>
<p>12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</p>	
<p>Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab raske astma käsitlemises pädev keskus; vajalikud on vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsused. Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla, keskhaigla või �ldhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.</p> <p>Ravi tezepelumab'iga alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosesinemise korral:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses (väljendatud budesoniidiekvivalendina vastavalt the Global Initiative for Asthma kehtivale definitsioonile) inhaleeritava glükokortikosteroidi (GKS) ja pikatoimelise <math>\beta_2</math>-agonisti kooskasutamisele;</li> <li>2) astma kontroll on j�anud puudlikuks 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;</li> <li>3) patsient vajab regulaarset ravi süsteemse GKS-ga, mis kumulatiivselt moodustab vähemalt 180 viie milligrammist annust aastas; või patsient, kellel on olnud vähemalt kaks astma ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mille puhul vajas patsient kas hospitaliseerimist, erakorralist tervishoiuteenuse osutaja poole p�ordumist ja/või süsteemse GKS-ravi kuuri vähemalt 3-l järjestikusel päeval [15]; või patsient, kellele näidustatud süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid jt.) või kõrvaltoimete tõttu vastunäidustatud;</li> <li>4) patsient on haigust vallandavat tegurit (nt allergeen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud;</li> <li>5) patsient ei suitseta;</li> <li>6) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud ning ravisoostumus on hinnatud piisavaks.</li> </ol>	

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.

### 13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid. Nt: Pouwer F *et al.* Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. Godar M, Blanchetot C, de Haard H, Lambrecht BN, Brusselle G. Personalized medicine with biologics for severe type 2 asthma: current status and future prospects. *Mabs* 2018; 10(1): 34-45. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19420862.2017.1392425>
2. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, Gaga M, Kellermeyer L, Khurana S, Knight S, McDonald VM, Morgan RL, Ortega VE, Rigau D, Subbarao P, Tonia T, Adcock IM, Bleecker ER, Brightling C, Boulet LP, Cabana M, Castro M, Chanez P, Custovic A, Djukanovic R, Frey U, Frankemolle B, Gibson P, Hamerlijnck D, Jarjour N, Konno S, Shen H, Vitary C, Bush A. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2019. <https://erj.ersjournals.com/content/early/2019/09/19/13993003.00588-2019>
3. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nat Immunol* 2015; 16(1): 45-56. <https://www.nature.com/articles/ni.3049>
4. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, Cullinan P, Custovic A, Ducharme FM, Fahy JV, Frey U, Gibson P, Heaney LG, Holt PG, Humbert M, Lloyd CM, Marks G, Martinez FD, Sly PD, von Mutius E, Wenzel S, Zar HJ, Bush A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet* 2018; 391(10118): 350-400. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617308796?via%3Dihub>
5. Gauvreau GM, Sehmi R, Ambrose CS, Griffiths JM. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets* 2020; 24(8): 777-792. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32567399>
6. Kuruvilla ME, Lee FEH, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2019; 56(2): 219-233. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12016-018-8712-1>
7. Hinks TSC, Levine SJ, Brusselle GG. Treatment options in type-2 low asthma. *Eur Respir J* 2021; 57(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32586877>
8. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018; 378(26): 2486-2496. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804092>

9. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, Ortega H, Chanez P. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380(9842): 651-659.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901886>
10. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkstrom V, Goldman M, investigators Ss. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016; 388(10056): 2115-2127.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27609408>
11. McDonald VM, Maltby S, Reddel HK, King GG, Wark PA, Smith L, Upham JW, James AL, Marks GB, Gibson PG. Severe asthma: Current management, targeted therapies and future directions-A roundtable report. *Respirology* 2017; 22(1): 53-60.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=27905186](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=27905186)
12. McDowell PJ, Diver S, Yang F, Borg C, Busby J, Brown V, Shrimanker R, Cox C, Brightling CE, Chaudhuri R, Pavord ID, Heaney LG, Medical Research Council: Refractory Asthma Stratification P. The inflammatory profile of exacerbations in patients with severe refractory eosinophilic asthma receiving mepolizumab (the MEX study): a prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(10): 1174-1184.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33971168>
13. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, Harrison T, Jackson DJ, Price D, Lugogo N, Kreindler J, Burden A, de Giorgio-Miller A, Padilla K, Martin UJ, Garcia Gil E. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. *Lancet Respir Med* 2022; 10(1): 47-58. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34619104>
14. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton A. 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>
15. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist A, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021; 384(19): 1800-1809. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33979488>
16. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 936-946.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877011>
17. Diver S, Khalfaoui L, Emson C, Wenzel SE, Menzies-Gow A, Wechsler ME, Johnston J, Molfino N, Parnes JR, Megally A, Colice G, Brightling CE, investigators Cs. 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://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34256031>
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; 11(5).  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35269440>

19. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma and management and prevention. Revised 2022. <http://www.ginasthma.org>.
20. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018; 391(10122): 783-800.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673617333111?via%3Dihub>
21. Busse WW. Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int* 2019; 68(2): 158-166.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893019300139?via%3Dihub>
22. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: From benchside to clinical practice. *Canadian Respir J* 2010; 17(4): E85-E93.  
<https://www.hindawi.com/journals/crj/2010/318029/abs/>
23. Domingo C. Overlapping Effects of New Monoclonal Antibodies for Severe Asthma. *Drugs* 2017; 77(16): 1769-1787.  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40265-017-0810-5>
24. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma - present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol* 2015; 15(1): 57-65. <https://www.nature.com/articles/nri3786>
25. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, Wagener AH, Wagers SS, Sterk PJ, Compton CH, Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome Consortium CG. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011; 66(10): 910-917. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21106547>
26. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleeker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014; 43(2): 343-373.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=24337046](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=24337046)
27. Porsbjerg C, Ulrik C, Skjold T, Backer V, Laerum B, Lehman S, Janson C, Sandstrom T, Bjermer L, Dahlen B, Lundback B, Ludviksdottir D, Bjornsdottir U, Altraja A, Lehtimaki L, Kauppi P, Karjalainen J, Kankaanranta H. Nordic consensus statement on the systematic assessment and management of possible severe asthma in adults. *Eur Clin Respir J* 2018; 5(1): 1440868. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29535852>
28. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(4): 896-902.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441637>
29. von Bülow A, Backer V, Bodtger U, Soes-Petersen NU, Vest S, Steffensen I, Porsbjerg C. Differentiation of adult severe asthma from difficult-to-treat asthma - Outcomes of a systematic assessment protocol. *Respir Med* 2018; 145: 41-47.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30509715>
30. Altraja A, Thetloff M, Kuusk K, Jõgi R. Astmapatsientide ravimikasutus ja raske astma esinemissagedus Eestis: üleriigiline retseptiandmebaasil põhinev uuring. *Eesti Arst* 2020; 99(4): 207-222. <https://eestiartst.ee/astmapatsientide-ravimikasutus-ja-raske-astma-esinemissagedus-eestis-uleriigiline-retseptiandmebaasil-pohinev-uuring/>
31. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, Christoff GC, Cosio BG, FitzGerald JM, Heffler E, Iwanaga T, Jackson DJ, Menzies-Gow AN, Papadopoulos NG, Papaioannou AI, Pfeffer PE, Popov TA, Porsbjerg CM, Rhee CK, Sadatsafavi M, Tohda Y, Wang E, Wechsler ME, Alacqua M, Altraja A, Bjermer L, Bjornsdottir US, Bourdin A, Brusselle GG, Buhl R, Costello RW, Hew M, Koh MS, Lehmann S, Lehtimaki L, Peters M, Taille C, Taube C, Tran TN, Zangrilli J, Bulathsinhala

- L, Carter VA, Chaudhry I, Eleangovan N, Hosseini N, Kerkhof M, Murray RB, Price CA, Price DB. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021; 160(3): 814-830. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33887242>
32. Varricchi G, Pecoraro A, Marone G, Criscuolo G, Spadaro G, Genovese A, Marone G. Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer. *Front Immunol* 2018; 9: 1595. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30057581>
33. Liu S, Verma M, Michalec L, Liu W, Sripada A, Rollins D, Good J, Ito Y, Chu H, Gorska MM, Martin RJ, Alam R. Steroid resistance of airway type 2 innate lymphoid cells from patients with severe asthma: The role of thymic stromal lymphopoietin. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1): 257-268 e256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28433687>
34. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in Severe Allergic Asthma Inadequately Controlled With Standard Therapy A Randomized Trial. *Ann Int Med* 2011; 154(9): 573-582. <https://annals.org/aim/fullarticle/746947/omalizumab-severe-allergic-asthma-inadequately-controlled-standard-therapy-randomized-trial>
35. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. 14.07.2022. <https://www.riigiteataja.ee/akt/105072022004>. <https://www.riigiteataja.ee/akt/128062019011>
36. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016; 150(4): 789-798. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27056586>
37. Ferguson GT, FitzGerald JM, Bleecker ER, Laviolette M, Bernstein D, LaForce C, Mansfield L, Barker P, Wu YP, Jison M, Goldman M. Benralizumab for patients with mild to moderate, persistent asthma (BISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(7): 568-576. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S221326001730190X?via%3Dihub>
38. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med* 2018; 6(1): 51-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28919200>
39. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, FitzGerald JM, Boedigheimer M, Davis BE, Dias C, Gorski KS, Smith L, Bautista E, Comeau MR, Leigh R, Parnes JR. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370(22): 2102-2110. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846652>
40. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenuste kasutus 2022. aastal. Viimati vaadatud 15.11.2022. <https://www.haigekassa.ee/koik-teenused>.
41. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER). ICER Publishes Evidence Report on Tezepelumab for Severe Asthma. <https://icer.org/news-insights/press-releases/icer-publishes-evidence-report-on-tezepelumab-for-severe-asthma/>.

Taotluse esitamise kuupäev	28. november 2022
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri	Alan Altraja (allkirjastatud digitaalselt)