

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	„Bioloogiline ravi mepolizumab`iga EGPA ( eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur“
<b>Taotluse number</b> <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. 1528
<b>Kuupäev</b>	04.05.2023

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga ( EGPA) on harv põletikuline haigus, mida iseloomustab kombinatsioon väikeste-keskmiste veresoonte vaskuliidist ja ülemiste ning alumiste hingamisteede ja teiste organite eosinofiilsest nekrotiseerivast granulomatoosist põletikust. Kuni 40%-l patsientidest esinevad neutrofiilide graanulites paikneva ensüümi, müeloperoksüdaasi vastased perinukleaarsed IgG antikehad, MPO-ANCA (1,2).

Proteinaas-3 vastaste antikehade esinemine EGPA haigetel on väga harv, 1-3 %. Haigusavalduste (astma ja sinonasaalse haiguse harv esinemine) ja suurema ägenemise riski poolest on PR3-ANCA positiivne EGPA sarnane granulomatoosile koos polüangiidiga ( GPA) (3).

ANCA positiivsed EGPA haiged esindavad fenotüübiliselt vaskuliidi avaldustega gruppi samal ajal kui ANCA negatiivsetel domineerivad eosinofiilsed ( allergilised) avaldused, samas esineb neil märksa rohkem südamekahjustust (1,2,4).

Võimalik, et haiguse madal levimus ja üsna unikaalsed patofüsioloogilised mehhanismid on tinginud teatava mahajäämuse, raskused haiguse diagnoosimisel, monitoorimisel ning efektiivsete ravivõimaluste leidmisel võrdluses teiste ANCA vaskuliitidega ( AAV). Ägenemised (relapsid) ning ravile mittetäielik reageerimine (refraktaarsus) on seotud patsiendi suurenenud riskiga püsiva koe- või organkahjustuse tekkes, mistõttu haiguse kontrolli alla saamine ( remissiooni induktsioon) ning selle säilitamine, samas nii, et raviga ei kaasneks kliiniliselt olulisi kõrvalnähte, on ülimalt oluline.

Päris standardset EGPA ravi ei ole (2). Haiguse esmase ravi otsus tuleneb haiguse raskusest, suremusriskist, mille määramisel kasutatakse viie faktori skoori ( FFS). Uuendatud skoori kohaselt suurendavad suremusriski vanus > 65.a, südame- ja seedetrakti haaratus, neerupuudulikkus ja kõrva-, nina- ning kurguhaaratus puudumine (5). Immunosupressandi- glükokortikosteroidi kombinatsioon on näidustatud neile, kellel halvem prognoos, FFS  $\geq 1$  ning neile, kellel kujunenud organkahjustus või tegemist eluohtliku avaldusega nagu eosinofiilne alveoliit,

difuusne alveolaarne hemorraagia (DAH) ja raske perifeerne neuropaatia. Neil, kellel tegemist kerge haiguskuluga (FFS=0) võiks esmaseks valikuks olla glükokortikosteroid (6).

Birmingham'i vaskuliidi aktiivsuse skoor (BVAS) võimaldab hinnata haiguse aktiivsust. EGPA loetakse remissioonis olevaks siis, kui puuduvad haigusele iseloomulikud sümptomid (arvestusse ei lähe astma- ja kõrva-, nina-, kurgunähud) prednisolooni annuse juures < 7.5 mg päevas (7,8).

Ilmselt on senises ravis vajakajäämisi üldise suure ravimikoormuse, glükokortikosteroidide pikaajalise vajaduse vähendamisel, haigusilmingute taastekke (sagedased relapsid) ja mitte-vaskuliitiliste avalduste ( bronhiaalastma, ninapolüpoos, müokardi ja või seedetrakti haaratus) kontrollis ( 9-11).

Patoloogiliste ja kliiniliste fenotüüpide ( ANCA-positiivne ja ANCA-negatiivne) varieeruvus EGPA korral viitab immunoloogilisele düsregulatsioonile (2). Kuigi on tõendust, et haiguse hilises faasis on Th1 ja Th17 rakkudel oluline roll ja nii mõnelgi patsiendil tekib haiguse hilisemas kulus, vaskuliidi faasis, paradoksaalne astma taandumine (6), on klassikaliselt EGPA Th2 vallandatud haigus, mille tõestuseks aktiivse haiguse korral on eosinofiilide spetsiifiliste mediaatorite (eelkõige IL-5) ja eosinofiilide hulga tõus nii bronhoalveolaarlavaazi vedelikus kui ka perifeerses veres (12).

Eosinofiilide vahendatud mehhanismide mõjutamise eesmärgiga on EGPA raames uuritud mitmeid bioloogilisi ravimeid: humaniseeritud monoklonaalset anti- IgE antikeha, mis pärsib IgE vahendatud eosinofiilide degranulatsiooni ja anti-interleukiin-5 monoklonaalset antikeha, mis vähendab eosinopoeesi, eosinofiilide küpsemist, aktivatsiooni ja lühendab nende eluiga (13-15).

Humaniseeritud monoklonaalne IgE antikeha (omalizumab) vähendas kahes retrospektiivses kliinilises uuringus atoopiliste ja mitteatkoopiliste EGPA patsientide astma kontrolliks vajaliku glükokortikosteroidi annust, kuid annuse vähenemisega kaasnesid haiguse ägenemised (13,14).

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises uuringus (MIRRA), kus uuritavatele manustati 300 mg meplizumabi või platseebot nahaalusi iga nelja nädala järel lisaks standardsele EGPA ravile ( va tsüklofosfamiid ja bioloogiline ravi), viis mepolizumab vähemalt kuus kuud kestnud ägenemiste või ravirefraktaarse organkahjustuse ja eluohtlike avaldusteta haiguse korral suurema hulga patsiente remissiooni, vähendas perifeerset eosinofiiliat ja hoidis ära rohkem haiguse ägenemisi kui seda juhtus platseebo grupis (15). Ka teised IL-5 või IL-5 retseptori inhibiitorid ( reslizumab, benraliumab) on pilootuuringutes näidanud mepolizumabiga sarnaseid tulemusi, kuid randomiseeritud uuringuid ei ole veel publitseeritud (16,17).

Euroopa Raviamet on kinnitatud näidustuse, mille kohaselt on mepolizumabi võimalik kasutada >6 aastastel polüangiidiiga eosinofiilse granulomatoosi täiendavaks raviks, kui on tegemist ägenemiste (retsidiveeruv-remiteeriv) ja varasemale ravile mittereageeriva (refraktaarne) haigusega (18).

Sarnaselt teistele bioloogilistele ravimitele (omalizumab, benralizumab, dupilumab) on ka mepolizumabil juba varasemast ajast Euroopa Ravimimeti heakskiit, mille kohaselt võib patsient eelnevalt kõrvaltoimeteta kulgenud ravi korral jätkata ravi endale ise ravimit süstides (19-22).

Käesoleva tervishoiuteenuse taotluse eesmärgiks on pakkuda EGPA-t põdevatele haigetele tõhusat ja ohutut ravi (2,6,8,10,11). Hindan näidustusi bioloogilisele ravile interleukiin -5 vastase antikeha, mepolizumabiga > 6 aasta vanustel EGPA haigetel remissiooni induktsiooniks või remissiooni säilitusravis põhjendatuks ning asjakohaseks.

### **Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus**

Eosinofiilne granulomatoos koos polüangiidiga on krooniline multisüsteemse (sagedamini haaratud kops, nahk) avaldusega harv haigus (vaid 10% kõikidest vaskuliitidest), mis esineb enam-vähem võrdsel hulgal nii meestel kui naistel, on väga harv lastel ja teismelistel (kuid kui esineb, siis enamasti raske vormina) ning enam kui 65-aasta vanustel ja on levimuselt regionaalse varieeruvusega (metanalüüsi põhjal 15.27 juhtu miljoni inimese kohta). Iga-aastaselt lisandub kuni 2.66 uut haigusjuhtu miljoni inimese kohta (23-28).

EGPA võib kulgeda limiteeritud vormina, vaid ühe organi haaratusena- siis on diagnoos enamasti histoloogiliselt kinnitatud (6). Haigusele on iseloomulik kolme faasiline kulg. Sagedasimaks esmaseks avalduseks on täiskasvanu ea algusega (hilise algusega) bronhiaalastma, mis esineb 95-100% EGPA patsientidest ja mis võib tekkida aastaid enne süsteemseid haiguse avaldusi (29).

Erinevalt klassikalisest astmast, ei ole EGPA puhusele iseloomulikud hooajalised ägenemised, allergia skriininganalüüsid on sageli negatiivsed ja puudub spuutumi eosinofiilia (30).

Lisaks esineb haiguse prodroomina sageli kroonilist retsidiveeruva kuluga rinosinusiiti ja ninapolüpoosi, keskkõrva põletikku (serooset ja mädast) ning sensorineuraalset kuulmislangust ja näonärvi halvatus (31).

Kopsuinfiltraadid (migreeruvad) esinevad pea 40-70% EGPA haigetest, samal ajal kui eluohtlikku haiguse manifestatsiooni, difuusset alveolaarset hemorraagiat ja ägedat respiratoorse distressi sündroomi esineb õnneks vaid 3-4 %-l. (6,32).

Südame haaratus (kardiomüopaatia, koronariit), mis on halb prognostiline marker, esineb EGPA puhul võrreldes teiste AAV märksa enam, isegi kuni kahel kolmandikul ANCA negatiivsetel EGPA haigetel (3, 33-34).

Rasket EGPA-t tähistab ka seedetrakti haaratus (20-50% EGPA haigetest), mis on peamiselt eosinofiilse gastroenteriidina, kuid võib põhjustada sooleperforatsiooni, peritoniiti, pankreatiiti sooleisheemiat mesenteriaalse vaskuliidi alusel (10,23, 35-36).

50-75% haigetest esineb vaskuliidi faasis perifeerse närvisüsteemi haaratus (avalduseks perifeerne sensomotoorne neuropaatia) (29,37).

Neeru haaratus on EGPA korral kergema kuluga ja esineb 25-30%-l, seega märksa harvem, kui võrrelda teiste vaskuliitidega (granulomatoos koos polüangiidiga GPA mikroskoopiline polüangiit MPA)(38).

EGPA nahamanifestatsioon, purpura, kujuneb valdavalt vaskuliidi faasis. Nahanähte on kuni 50% haigetest ja need on tüüpiliselt hemorraagilised lesioonid (palpeeritav purpura, ekhümoos, petehhia, hemorraagilised villid) ning nahasisesed või nahaalused sõlmeksed (peanahal ja jäsemete sirutuspiirkondadel)(6,39).

Üks Ameerika Ühendriikides läbiviidud uuring näitas, et EGPA haigete 5-aasta elulemus on 96%, vaskuliidi taasteket esineb rohkem esimesel kahel diagnoosimise järgsel aastal, astmasümptomid ja rinosinusiidi sümptomid jäävad pikemalt püsima, haiguse ägenemised on sagedased ja neid esineb enamal kui 40% haigetest (40).

Prantsuse vaskuliidi uuringu kohaselt on vanus > 65.a seotud suremusriskiga. Haiguse ägenemise risk on antud uuringu tulemuste põhjal suurem neil, kes on MPO-ANCA positiivsed ja kelle algne eosinofiilia on  $<3 \times 10^9/l$  (41).

354 patsiendiga uuritavate grupis (USA) oli suremus 4% ning ainult 12,6% patsientidest sai ravist priiks (42).

Retrospektiivse kohortuuringu andmete kohaselt on EGPA haigete tervishoiukulutused 2.5 korda kõrgemad võrreldes sarnaste demograafiliste ja kindlustusnäitajatega astma haigete kuludega(43).

Hispaania süsteemse vaskuliidi registri (REVAS) andmetel on EGPA haigete suremus ja haigestumus vähenenud alates 2000.a. Seletuseks on EGPA ravimite ja annuste muutused- haiguse raskusele ja aktiivsusele vastavalt on kasutatud märksa vähemtoksilisi ravimeid ning ka glükokortikosteroidide ja tsüklofosfamiidi kumulatiivsed annused on ajaga oluliselt kahanenud (44).

On enam kui kindel, et eelpoolmainitud ravitrendid jätkuvad. Eelduseks on muidugi see, et suudaksime võimalikult täpselt haiguse diagnoosida, määrata fenotüübi, raskuse ja aktiivsuse ning seejärel alustada võimalikult efektiivse raviga. Bioloogilised ravimid, sh mepolizumab on EGPA haigetele uus võimalus saavutamaks ja hoidmaks haigust tõhusalt ja väiksema ravimikoormusega kontrolli all. Raviteenuse taotluses esitatud EGPA haigete iseloomustus vastab kirjanduses välja tooduga.

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

Mepolizumab on näidustatud täiendava ravina 6- aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeruv või refraktaarne EGPA (18). Ravinäidustuse aluseks EGPA haigetele on randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 52-nädalane 3. faasi kliiniline uuring MIRRA (15), milles osales üheksast riigist ja 31 keskusest 136 EGPA-ga täiskasvanud patsienti (mehi 38% mepolizumabi grupis ja 44% platseebo grupis) vanuses 18.a (keskmine vanus  $49 \pm 12$  mepolizumabi ja  $48 \pm$  platseebo grupis), kellel esines taastekivate sümptomitega (75% mepolizumabi ja 72% platseebo grupis) või ravile vähereageeriv (refraktaarseks oli haigust loetud 50% mepolizumabi ja 59% platseebo grupis) EGPA, mis oli kestnud vähemalt 6 kuud ( $5.2 \pm 4.4$ .a mepolizumabi ja  $5.9 \pm 4.9$ .a platseebo grupis) ja kes said stabiilset suukaudset kortikosteroidravi (OKS)  $\geq 7,5$  kuni  $<50$  mg prednisolooni/prednisooni ööpäevas koos immunosupressiooniga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või sellela. 60% mepolizumabi grupis ja 46% platseebo grupis oli neid, kes uuringut alustades said samaaegselt stabiilset immunosupressiivset ravi ( 82 % mepolizumabi ja 72% platseebo grupis olid saanud immunosupressiivset ravi alates haiguse diagnoosist) ning keskmine OKS annus oli mõlemas grupis 12 mg päevas. Patsiendid (n=68) jagunesid kahte ravigruppi ja neile manustati kas 300 mg mepolizumab'i või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala tagant lisaks prednisoloonile/prednisoonile koos immunosupressiivse raviga või sellela.

Kalkuleeritud oli, et 130 uuritavat ( 65 kummaski grupis) võimaldaks hinnata gruppide vahelist olulist erinevust.

OKS annust vähendati vastavalt seisundile uurija äranägemisel ning OKS vähendamine oli ka üks uuringu tulemusnäitajatest.

EGPA diagnoosi eelduseks oli astma, perifeerse vere eosinofiilia tase 10% või absoluutarv 1000 rakku mm<sup>3</sup> ja kahe või enama EGPAle iseloomuliku kriteeriumi olemasolu (eosinofiilse vaskuliidi histoloogiline leid, perivaskulaarsed eosinofiilsed infiltraadid või eosinofiilide rikas põletik, neuropaatia, kopsuinfiltraadid, sinonasaalne haigus, kardiomiopaatia, glomerulonefriit, alveolaarne hemorraagia, palpeeritav prurpura või ANCA positiivsus). Kõikidel osalenud haigetel oli tegemist eosinofiilse astmaga ja peaaegu kõigil oli lisaks ka sinonasaalne haigus, 15% oli anamneesis kardiomiopaatia, 41% neuropaatia ja 19% olid olnud oma haiguse mingil perioodil ANCA positiivsed (uuringut alustades 10% mepolizumabi ja 9% platseebo grupis, varasemas anamneesis ANCA positiivsust 19%-l mõlemas grupis). BVAS skoor oli enamusel osalenud haigetest enam kui 0 (54% mepolizumabi grupis ja 71% platseebo grupis), keskmine vaskulaarse kahjustuse indeksi skoor 4.6, mis kajastab olulist vaskuliitilist aktiivsust ja koekahjustuse olemasolu varasemalt. 20% osalenud uuritavatest olid ägenemised, mida klassifitseeriti vaskuliidi ägenemistena ja 54% ägenemised vaskuliidi ja astma või sinonasaalne haiguse ägenemisega. Patsiendid, kellel oli skriiningul tegemist garnulomatoosiga koos polüangiidiga (GPA) või mikroskoopilise polüangiidiga (MPA), jäeti uuringust välja.

Samuti jäeti uuringust välja haiged, kellel oli viimase kolme kuu jooksul olnud elundit ohustav või eluohtlik EGPA.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli saavutatud remissioon ja selle kestus nädalates. Remissioon oli defineeritud BVAS alusel ( versioon 3 skaala 0-63)(7), kus kõrgemad punktid tähistavad haiguse aktiivsust. Samuti oli esmaseks ja teiseseks tulemusnäitajaks prednisolooni/prednisooni annus 4 mg ja vähem päevas, mida loeti remissiooni indikaatoriks uuringuperioodi 52- nädala vältel ning remissioonis olevate haigete arv 36. ja 48. nädalal. Mainitud kriteeriumi, prednisolooni/prednisooni annus 4 mg ja vähem päevas kohaselt ei olnud uuringu alguses ühtegi haiguse remissioonis patsienti, kuid uuringus kaasamisel kasutati tegelikult EULARi soovitusi kliinilisteks uuringuteks, mille kohaselt remissioonis olevaiks sai lugeda patsiendid, kellel BVAS =0 ja prednisolooni/prednisooni annus 7.5 mg või vähem igapäevaselt (7,8, 45, 46).

Relapsiks loeti aktiivset vaskuliiti BVAS > 0, aktiivseid astma sümptomeid, astma kontrolli küsimustiku (skoor 0-6 punkti) kõrgemaid punkte (tähistavad halvemat haiguse kontrolli), aktiivset sinonasaalset haigust, mille tõttu tuli suurendada OKS annust suuremaks kui prednisolooni annus 4 mg päevas, alustada või suurendada immuunosuprimeerivat ravi või oli vajalik hospitaliseerimine. Uuringu ( aktiivne faas 52 nädalat ja jälgimisperiood 8 nädalat) lõpetas platseebo grupis vastavalt 63 ja 61 patsienti ( jälgimisperioodil langes välja kaks haiget) ning mepoliumabi grupis 65/ 65 patsienti.

Mepolizumabi grupis saavutati märksa rohkematel haigetel remissioon 24 nädalaks ( p<0.001) ja suurem oli remissioonis olevate uuritavate hulk ka 36. ja 48. nädalal ( p<0.001), relapse oli vähem (p< 0.001) ning OKS annus väiksem (p< 0.001). Uuringusse olid kaasatud steroidi kasutavad patsiendid, kellel aktiivset vaskuliiti ( seega rasket haigust) ei olnud. Sellele vaatamata saavutati remissioon vaid 53% meplizumabi tarvitavatel ja pea pooltel neist oli 52- nädalaks olnud taaskord haiguse avaldusi ( relaps). Ägenemiste aastane määr oli 50% madalam mepolizumabi grupis

vrd platseeboga (1.14 vs 2.27, RR, 0.50; 95% usaldusvahemik 0.36-0.70;  $p < 0.001$ ) ning raskete ägenemiste aastane määr oli 44% madalam mepolizumabi grupis vrd platseeboga (0.12 vs 0.21, RR, 0.56, 95% usaldusvahemik 0.28-1.14,  $p=0.11$ ). Vaskuliidga ägenemisi oli 43% mepolizumabi ja 65% platseebo grupis, astma ägenemisi vastavalt 37% ja 60% ning sinonasaalse haiguse ägenemisi 35% 51% osalenutel.

Sellesse randomiseeritud kontrollitud EGPA uuringusse kaasatud EGPA haiged olid hoolikalt valitud ja kliinilistelt parameetritelt sarnased. Uuring fookuseeriti neile patsientidele, kelle haiguse sümptomeid on raske kontrollida kas ägenemiste või ravile mittepiisava reageerimise tõttu. Kontrollgrupi põhjal, kus 19% haigetest saavutasid remissiooni, saaks väita, et mingi osa 53%st mepolizumabi grupi haigetest oleks ilmselt kontrollgrupiga sarnaselt saavutanud remissiooni ka mepolizumabita. Relapsidega või refraktaarse haigusega haigete seas on seega neid, kellel standardse raviga võiks teatud aja möödudes remissioon siiski saabuda, kuid me ei ole veel suuteliselt neid täpselt identifitseerima. EGPA ravitulemusi mõjutavad kindlasti mitmed tegurid- vaskuliidiga ägenemisi on sagedamini esimeste ravivastuste jooksul, haigus on oma mehhanismidelt heterogeenne ja osad haiguse avaldused ei ole eosinofiilide poolt vahendatud, kaua kestnud haiguse puhul võib kujuneda teatud refraktaarsus IL-5 ravile, osadel haigetest võib haiguse kontrolli alla saamiseks vaja minna suuremaid mepolizumabi annuseid ning pikaajaline OKS võib neerupeatuste funktsiooni mõjutamise läbi välistada remissiooni saavutamise mingil hulgal patsientidest.

### **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Mepolizumab on eosinofiilste haiguste (raske astma, krooniline rinosiniit, hüper eosinofiilne sündroom, atoopiline dermatiit) ravis põhjalikult ja paljude aastate jooksul uuritud (randomiseeritud uuringud, jätku-uuringud, haigusjuhupõhised teatised) (18, 47). Ei ole alust arvata, et EGPA haiged reageerivad kuidagi teistmoodi mepolizumabile ja et ravi ajal avalduvad uued, seni teadmata/teatamata kõrvaltoimed. Ka MIRRA(15) uuringus avaldusid varasemates, peamiselt raske astma kliinilistes uuringutes kajastatud kõrvaltoimed ning kõik MIRRA uuringus esinenud olulised kõrvaltoimed on kajastatud käesolevas taotluses. Lisaks esines kõrvaltoimeid, mis polnud otse ravimi, vaid haiguse kontrolli halvenemisega (ägenemisega) seotud, neist astma ägenemine sagedasim (3% mepolizumabi ja 6% platseebo grupis). Uuringu ajal suri üks, varasema teadaoleva koronaarhaigusega 47-aastane mees südame äkksurma. Ühelgi uuringus osalenud haigel mepolizumabi grupist ei leitud mepolizumabi neutraliseerivaid antikehi (15,18). Taotluses esitatud andmed on piisavad ja ei vaja täiendamist.

### **4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Mepolizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis inhibeerib IL-5 seondumist vastava retseptoriga ning hoiab seeläbi ära eosinofiilide küpsemise ja nende eluea pikendamise, mis omakorda aitab vältida eosinofiilide poolt vahendatud kudede ja organite kahjustust (48). Mepolizumab on näidanud tõhusust EGPA haigete ravis ja on oluliseks ravitüanduseks sellele haigete grupile (46,49,50). Ravinäidustuse aluseks EGPA haigete ravis on randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 52-nädalane 3. faasi kliiniline uuring MIRRA (15). Mepolizumab on aktsepteeritud

Ameerika Ühendriikide Toidu-ja Ravimiameti poolt täiskasvanud EGPA haigete raviks 2017.a detsembrist ning mepolizumabi on Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud näidustuse kohaselt võimalik kasutada alates 2021.a täiendava ravina 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeriv või refraktaarne EGPA (18, 51).

Tervishoiuteenust konkreetsel näidustusel on saanud väljaspool ravimiuuringuid osutada Euroopas üsna lühikest aega ja tulenevalt EGPA levimusest, mitte väga suures hulgas patsientidel.

Taotluses esitatule midagi enamata lisada ei ole.

## **5. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**

Glükokortiksteroidid on EGPA ravi oluline komponent haiguse kontrolli alla saamisel, kontrolli säilitamisel ja ägenemiste ravis nii üksi kui ka kombineerituna antimetaboliitide, tsütotoksiliste ravimite ning bioloogiliste ravimitega. Viimasesse gruppi on nüüd lisandunud rituksimabi, mida kasutatakse remissiooni induktsiooniks ja reinduktsiooniks kõrvale valitud haigete ravis remissiooni induktsiooniks ja säilitamiseks IL-5 ravim, mepolizumab (46,49,50). Andmeid selle kohta, millisel juhul kasutada mepolizumabi organi- või elu ohustava EGPA ägenemiste või uute aktiivsete EGPA haigusjuhtude korral, jääb veel vajaka, kuid viimases, täiendatud EULAR dokumendis on mepolizumabi soovitatud nii remissiooni induktsiooniks kui remissiooni säilitamiseks järgmistel juhtudel (46):

- remissiooni induktsiooniks mitte raske kuluga ägenemiste ja või refraktaarse EGPA korral
- remissiooni säilitamiseks mitte raske kuluga EGPA korral
- remissiooni säilitamiseks raske kuluga ( organkahjustus või eluohtlik haigus ) EGPA korral

Teiste eosinofiilse toimega ravimite ( benralizumab ja reslizumab) osas on läbi viidud edukad, kuid väikeste uuritavate arvuga pilootprojektid. Randomiseeritud uuringute tulemusi tuleb veel oodata (16,17).

Võrdlevaid uuringuid mepolizumabi ja teiste ravimite, sh monoklonaalsete antikehade vahel EGPA ravis publitseeritud ei ole (52).

Taotluses on esitatule muud täiendavat infot lisada ei ole.

## **6. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

EGPA haigete ravijuhiseid otse ei ole, on olemas ANCA assostiseeritud vaskuliitide (AAV) ravisoovitused lastel ja täiskasvanutel, mis käsitlevad ka EGPA ravi. Käesolevas taotluses on kajastatud EGPA ravi põhimõtted vastavalt EULAR 2016.a ja ACR 2021.a ja laste AAV konsensusdokumentidele ( 45, 49, 50).

## **7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Tervishoiuteenuse taotluses esitatud andmed ja tegevused on kohased ja teostatavad

Raske astma ja atoopilise dermatiidi patsiendid süstivad pärast väljaõpet ravimit kodus. Analoogne praktika EGPA ravis on aktsepteeritav ja rakendatav.

## **8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

Taotluses esitatud andmed on piisavad.

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja- ravi alustamise otsustab ja ravi jätkamise vajadust hindavad EGPA käsitlemises pädeva regionaalse- või piirkondliku haigla spetsialistid (pulmonoloogid, reumatoloogid, pediatrid või kliinilised immunoloogid-allergoloogid). Eduka ning probleemideta ravi, soodsa haiguskulu korral võib ravi jätkuda elukohajärgse eriarsti (eelpoolnimetud erialad) juures.

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp-ambulatoorne

8.3. Raviarve eriala- sama nimistu, mis punkti 8.1

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

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus- Arvestades bioloogilise ravi kogemust Eestis ( nt raske astma ravi > 10 .a), täiendava väljaõppe, uute ruumide või inventari soetamise vajadus puudub

8.6. Teenuseosutaja valmisolek:teenuse osutamiseks kõik vajalik on regionaal-ja piirkondlikes haiglates olemas

## **9. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Bioloogilise ravi kogemus EGPA ja raske astma haigetega on olemas regionaal-ja piirkondlikes haiglates. Seni ravi saanud EGPA haigete ( need haiged on ravi saanud raske astma raviskeemi kohaselt) hulk on väike < 10 patsiendi.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, esitatud selgitused on õiged ja asjakohased.

## **11. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusle**

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta

## **12. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile (organi- ja või elu ohustav kahjustus) ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud. Patsiendi poolset on ette näha lisakulutusi seoses raviasutuse külastusega esimesel kolmel kuul. Juhul, kui patsient on valmis iseseisva ravimi manustamisega ning saab sellega ka hakkama, on edaspidised lisakulud seotud kontrolliks- ja ravimi kättesaamiseks vajalike visiitidega.

## **13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**



Kui EGPA ravi näidustus mepolizumabiga kinnitatakse pädevatest spetsialistest koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel, ei ole taotletava tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamine tõenäone.

#### 14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi

#### 15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Ravi mepolizumabiga tohib alustada ja läbi viia üksnes ekspertkomisjoni positiivse otsuse alusel. Ka ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas ja hinnata ravi jätkamine haiguse raskusastme ja ägenemiste sageduse ning raskuse, kujunenud organkahjustuse esinemise või puudumise, EGPA ravi üldise ravimkoormuse ja esinevate kõrvaltoimete põhjal.

#### 16. Kokkuvõte

Vaatamata sellele, et mepolizumab ei tööta perfektselt mitte kõikidel EGPA haigetel, on mepolizumab valitud haigetele tõhus täiendav ravim ja aitaks siiski pea pooltel saavutada ja hoida haigust remissioonis ning vähendada haiguskontrolliks vajaliku glükokortikosteroidi annust(15).

Taotletav teenus ei ole samaväärne alternatiivsete raviviisidega. Eelistussituatsioonid on teenuse taotlusel kasutatud põhidokumentide *EULAR/ERA-EDTA 2016 (45)*, *ACR/VF Guideline for ANCA associated Vasculitis ( GPA/MPA/EGPA)2021(49)* ja käesolevaks ajaks avaldatud uuringute põhjal täiendatud *EULAR 2022* dokumendis (46) mõnevõrra erinevad ( esmavalik, alternatiivne ravim remissiooni induktsiooniks, retsidiivide ravi):

- 1) Remissiooni induktsiooniks organit- või elu ohustavate avaldustega esmashaigestumise või ägenemistega EGPA korral soovitatakse kombinatsioonravi suures annuses glükokortikosteroidi ja tsüklofosfamiidiga. Alternatiivina võiks kaaluda kombinatsiooni suures annuses glükokortikosteroidi ja rituksimabiga (Tõendustase 2b/Soovituse tugevus B).
- 2) Remissiooni induktsiooniks organit- või elu mitteohustavate avaldustega esmashaigestumise või ägenemistega EGPA korral soovitatakse ravi glükokortikosteroidiga (Tõendustase 2b/Soovituse tugevus B).
- 3) Remissiooni induktsiooniks ägenemistega või ravile mittereageeriva EGPA korral kui ei ole tegemist aktiivse organit või elu ohustava haigusega, soovitatakse ravi mepolizumab'iga (Tõendustase 1b/Soovituse tugevus B)
- 4) Remissiooni säilitamiseks ägenemistega EGPA korral organit- või elu mitteohustavate avaldustega ägenemise remissiooni induktsiooni järgselt soovitatakse ravi mepolizumab'iga (Tõendustase 1b/Soovituse tugevus A)
- 5) Remissiooni säilitamiseks organit või elu ohustava EGPA korral tuleks remissiooni induktsiooni järgselt kaaluda ravi metotreksaadi (Tõendustase 2b/Soovituse tugevus B), asatiopriini (Tõendustase 4/Soovituse tugevus C), mepolizumabi (Tõendustase 4/Soovituse tugevus C) või RTX-ga (Tõendustase 4/Soovituse tugevus C)(46).

Vastavalt Euroopa Ravimiameti poolt kinnitatud näidustusele on mepolizumab soovitatav täiendava ravina 6- aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiiveeruv-remiteeruv (ägenemistega kulg, ägenemised tekivad remissiooni foonilt) või refraktaarne (ravile piisavalt mittereageeriv) EGPA (18). Ravi

mepolizumabiga tohiks alustada kolmest spetsialistist koosneva (pulmonoloogid, reumatoloogid, pediaatrid või kliinilised immunoloogid-allergoloogid) piirkondliku haigla ekspertkomisjoni otsuse alusel. Patsiendi ravitulemusi ja ravi jätkamise vajadust tuleks samuti hinnata ekspertide poolt. Ravimi manustamist võivad läbi viia piirkondliku haigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla või kohaliku haigla tasandil.

## 17. Kasutatud kirjandus

1.Radice A, Bianchi L, Sinico RA. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies: methodological aspects and clinical significance in systemic vasculitis. *Autoimmun. Rev.*2013;12:487–495

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997212001723?via%3Dihub>

2.Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019;68(4):430-436

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893019300814?via%3Dihub>

3.Papo M, Sinico RA, Teixeira V *et al.* Significance of PR3 ANCA positivity in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ( Churg-Strauss). *Rheumatology*, 2021;60(9):4355-4360

<https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/9/4355/6043197?login=true>

4. Sinico RA, Di Roma LA, Maggiore U *et al.* Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-2935

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.21250>

5. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R *et al.* The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*, 2011;90:19–27

[https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2011/01000/The\\_Five\\_Factor\\_Score\\_Revisited\\_\\_Assessment\\_of.2.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2011/01000/The_Five_Factor_Score_Revisited__Assessment_of.2.aspx)

6. Vaglio A, Buzio C, Zverina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis ( Churg-Strauss): state of the art. *Allergy*, 2013;68:261-273

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12088>

7. Mukhtyar C, Lee R, Brown D *et al.* Modification and validation of the Birmingham Vasculitis activity score ( version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1827-1832

<https://ard.bmj.com/content/68/12/1827.long>

8. Groh M, Pagnoux C, Baldini C *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med* . 2015;26(7):545-553

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620515001442?via%3Dihub>

9. Ramirez AG, Cariddi A, Noviello S et al. Real life efficacy and safety of mepolizumab for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Clinical Immunology Communications* 2, 2022; 23-29

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2772613422000026?token=51E64AD026E58B6E11E1165E18CC5558275919FFED29B7CBBE6977434F4AAEB808BBE3AEFFC0C29B39845CF1784F61C5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230429193826>

10. White JPE, Dubey S Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: A review. *Autoimmunity Rev*, 2023;22(1) 103219

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1568997222001896?token=4383CB017112087739B30968324F582ABCB00FC206047A02DBF4AC1EF32C9BB1EE2517DE4E49658D889408D6CEBC15B6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20230429194149>

11. Springer JM, Kalot MA, Husainat NM et al. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Test Accuracy and Benefits and Harms of Common Treatments. *ACR Open Rheum*.2021;3(2):101-110

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7882521/>

12. Jakiela B, Szczeklik W, Plutecka H et al. Increased production of IL-5 and dominant TH2- type response in airways of Churg-Strauss syndrome patients. *Rheumatology*, 2012;51:1887-1893

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22772323/>

13. Jachiet M, Samson M, Cottin V et al. Anti IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): data on seventeen patients. *Arthritis Rheum*. 2016; 68:2274-2282

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.39663>

14. Sozener ZC, Gorgulu B, Mungan D et al. Omalizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): single-center experience in 18 cases. *World Allergy Org.J*. 2018;11:39

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276141/pdf/40413\\_2018\\_Article\\_217.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6276141/pdf/40413_2018_Article_217.pdf)

15. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, et al. Mepolizumab or placebo for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1921-1932

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548295/pdf/nihms889797.pdf>

16. Guntur VP, Manka LA, Denson JL et al. Benralizumab as a steroid-sparing treatment option in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*.2021;9:1186-1193

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213219820311041?via%3Dihub>

17. Kent BD, d'Ancona G, Fernandes M, *et al.* Oral corticosteroid-sparing effects of reslizumab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Eur. Respiratory Soc. J. Open Res.*, 2020; 6(1):.00311-02019

<https://openres.ersjournals.com/content/erjor/6/1/00311-2019.full.pdf>

18. European Medicines Agency. NUCALA® (mepolizumab)  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nucala>

19. European Medicines Agency. XOLAIR® (omalizumab)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xolair>

20. European Medicines Agency. CINQAERO® (reslizumab)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cinqaero>

21. European Medicines Agency. FASENRA® (benralizumab)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasenra>

22. European Medicines Agency. DUPIXENT® (dupilumab)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent>

23. Baldini C, Talarico R., Rossa AD *et al.* Clinical manifestations and treatment of Churg–Strauss syndrome. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 2010;36:527–543

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889857X10000426?via%3Dihub>

24. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg–Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture–recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51:92–99

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20077>

25. Sinico RA, Bottero P. Churg–strauss angiitis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2009;23:355–366.

<https://www.sciencedirect.com/sdfe/reader/pii/S1521694209000254/pdf>

26. Piram M, Maldini C, Mahr A. Effect of race/ethnicity on risk, presentation and course of connective tissue diseases and primary systemic vasculitides. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24:193–200

[https://journals.lww.com/co-rheumatology/\\_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trckng\\_src\\_pg=ArticleViewer&an=00002281-201203000-00013](https://journals.lww.com/co-rheumatology/_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trckng_src_pg=ArticleViewer&an=00002281-201203000-00013)

27. Jakes RW, Kwon N, Nordstrom B, *et al.* Burden of illness associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a systematic literature review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021;40(12):4829-4836

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34159493>

28. Mohammad AJ. An update on the epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*.2020;59(Suppl 3):iii42-iii50

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348522/>

29. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M *et al.* Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.*2013;65(1):270-281

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.37721>

30. Bottero P, Bonini S, Veccio F *et al.* The common allergens in the Churg-Strauss syndrome. *Allergy*; 2007;62(11):1288-1294

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1398-9995.2007.01486.x>

31. Bacciu A, Bacciu S, Mercante G. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol.*2006;126(5):503-509

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00016480500437435?scroll=top&needAccess=true&role=tab&aria-labelledby=full-article>

32. Cottin V, Belt B, Bottero P *et al.* Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Eur Respir J.* 2016;48(5):1429-1441

<https://erj.ersjournals.com/content/erj/48/5/1429.full.pdf>

33. Garcia-Vives E, Rodriguez-Palomares JF, Harty L *et al.* Heart disease in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EPGA) patients: a screening approach proposal *Rheumatology*,2021;60(10): 4538–4547

<https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/10/4538/6119396?login=true>

34. Neumann T, Manger M, Schmid M *et al.* Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis *Medicine*,2009;88(4):236-243

[https://journals.lww.com/md-journal/\\_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trekng\\_src\\_pg=ArticleViewer&an=00005792-200907000-00007](https://journals.lww.com/md-journal/_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trekng_src_pg=ArticleViewer&an=00005792-200907000-00007)

35. Ito Y, Yoshida M, Sugiyama T *et al.* Multiple ulcerations and perforation in the small intestine after steroid treatment in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a case report and literature review. *Cardiovasc.Pathol.*47,2020;107193

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054880719303588>

36. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P *et al.* Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-

Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis *Medicine*,2005; 84(2):115-128

[https://journals.lww.com/md-journal/\\_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trekng\\_src\\_pg=ArticleViewer&an=00005792-200503000-00006](https://journals.lww.com/md-journal/_layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?trekng_src_pg=ArticleViewer&an=00005792-200503000-00006)

37. Cattaneo L, Chierici E, Pavone L *et al.* Peripheral neuropathy in Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome and microscopic polyangiitis *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*,2007;78(10):1119-1123

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2117551/pdf/1119.pdf>

38. Durel CA, Sinico RA, Teixeira V *et al.* Renal involvement in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA): a multicentric retrospective study of 63 biopsy-proven cases *Rheumatology*,2021;6(10): 2718–2721

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8484126/pdf/main.pdf>

39. Marques CC, Fernandes EL, Miquelin GM *et al.* Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: key to diagnosis. *An. Bras. Dermatol.*2017;92(5 Suppl 1):56-58

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726678/pdf/abd-92-05-s1-0056.pdf>

40. Puéchal X, Pagnoux C, Baron G *et al.* Non-severe eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: long-term outcomes after remission-induction trial. *Rheumatology*,2019; 58(12):2107-2116

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056661/>

41. Samson M, Puéchal X, Devilliers H *et al.* Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials *J. Autoimmun.*2013;43:60-69

<https://www.sciencedirect.com/sdfe/reader/pii/S0896841113000401/pdf>

42. Doubelt I, Cuthbertson D, Carette S, *et al.* Vasculitis clinical research consortium. clinical manifestations and long-term outcomes of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in North America *ACR Open Rheumatol.*2021;3(6):404-412

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8207688/pdf/ACR2-3-404.pdf>

43. Bell CF, Blauer-Peterson C, Mao J. Burden of illness and costs associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: evidence from a managed care database in the United States *J. Manag. Care Spec. Pharm.*2021;27(9): 1249-1259

<https://www.jmcp.org/doi/epdf/10.18553/jmcp.2021.21002?role=tab>

44. Solans-Laqué R, Fraile G, Rodriguez-Carballeira M *et al.* Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity *Medicine (Baltimore)*2017;96(8): e6083

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5569416/pdf/medi-96-e6083.pdf>

45. Yates M, Watts RA, Bajema IM, *et al.* EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(9): 1583-1594

<https://ard.bmj.com/content/75/9/1583.long>

46. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH *et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;0:1-18 Published Online First:16 March 2023

<https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2023/03/16/ard-2022-223764.full.pdf>

47. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z *et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*,2000;356(9248):2144-2148

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673600034966?via%3DiHub>

48. Emma R, Morjaria BA, Fuochi V, Polosa R *et al.* Mepolizumab in the management of severe eosinophilic asthma in adults: current evidence and practical experience *Ther Adv Respir Dis*.2018;12

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204623/pdf/10.1177\\_1753466618808490.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6204623/pdf/10.1177_1753466618808490.pdf)

49. Chung SA, Langford CA, Maz M *et al.* 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8): 1366-1383

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34235894>

50. Morishita KA, Wagner-Weiner L, Yen EY *et al.* Rheumatology Research Alliance Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis W. Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74(9): 1550-1558

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33675161>

51. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-eosinophilic-granulomatosis-polyangiitis-rare-disease-formerly-known-churg>

52. ClinicalTrials.gov Efficacy and Safety of Benralizumab in EGPA Compared to Mepolizumab. (MANDARA)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04157348>

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	
<b>Kuupäev</b>	

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

## 6. Kasutatud kirjandus

