

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekannet pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1401
Kuupäev	11. mai 2020 Täiendatud 19. aprill 2021 Täiendatud 11. oktoober 2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts (edaspidi taotleja) taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekannet pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse raames soovitakse kasutada toimeainet dupilumab, mis on ravimi omaduste kokkuvõtte järgi näidustatud täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav¹. Dupilumabi rahastamist taotletakse patsientidele, kellel esinevad sümptomid vaatamata maksimaalsele medikamentoossele ja korduvale kirurgilisele ravile ning kes seetõttu vajavad korduvaid süsteemse kortikosteroidravi kuure. Taotleja selgituse järgi on suukaudsete kortikosteroidide kasutamine kliinilises praktikas suurem kui ravijuhendites soovitatud. Kirurgilise ravi järgselt taastekivad polüübid ca 48% patsientidest² ja on vajadus korduvaks kirurgiliseks raviks. Teenuse kasutamise eesmärk on vähendada suukaudsete kortikosteroidide kasutamist ja kirurgiliste sekkumiste arvu.

Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete põletik, mille korral esineb ninakinnisus/turse ja/või eritis ninast, lisanduda võib lõhnatundlikkuse vähenemine/kadumine ja/või survetunne/valulikkus nääri piirkonnas. Rinosinusiiti loetakse krooniliseks, kui sümptomid on kestnud kauem kui 12 nädalat³. Kroonilise rinosinusiidi (KRS) puhul eristatakse vastavalt polüüpide esinemisele polüüpidega (KRSwNP) ja polüüpideta (KRSsNP) alavormi⁴. Ninapolüübid on nina limaskestast põletikulised väljasopistused, mis lähtuvad etmoidsiinustest ja eenduvad ninaõõnde ning on enamasti kahepoolised. Polüübid esinevad ca 30% KRS patsientidest⁵. KRSwNP korral on klassikaliselt tegemist Th2-tüüpi põletikuga: 2. tüüpi abistaja-T-lümfotsüüdid ehk Th2-rakud toodavad tsütokiine nagu interleukiin (IL)-4, -5, -9 ja -13. Samu tsütokiine toodavad ka 2. tüüpi loomulikud immuunrakud (ILC2-rakud)⁴.

1.2. Taotletav teenus

Dupilumab on rekombinantne inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis pärsib IL-4 ja IL-13 vahendatud signaaliülekanne¹. Kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltplimedas platseebokontrolliga uuringus LIBERTY NP SINUS-24 ja LIBERTY NP SINUS-52⁶ hinnati dupilumabi efektiivsust ja ohutust kahepoolse raske mitte kontrolli all oleva KRSwNP-ga patsientidel, kel esinesid sümptomid vaatamata intranasaalsete kortikosteroidide kasutamisele ja kes olid kasutanud süsteemseid kortikosteroide eelneva kahe aasta jooksul või saanud eelnevalt sinonasaalset kirurgilist ravi. Uuringus SINUS-24 said patsiendid lisaks standardravile (mometasoonfuroaat 100 µg kumbagi ninasõõrmesse 2 korda päevas) kas 300 mg dupilumabi (n=143) või platseebot (n=133) iga 2 nädala tagant 24 nädalat, uuringus SINUS-52 kas 300 mg dupilumabi (n=150) või platseebot (n=153) iga 2 nädala tagant 52 nädalat või 300 mg dupilumabi iga 2 nädala tagant 24 nädalat ja seejärel ülejäänud 28 nädalat iga 4 nädala tagant (n=145). Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid mõlemas uuringus muutus 24. nädalaks võrreldes lähteväärtusega ninapolüüpide skooris (NPS)^a ja ninakinnisuse/obstruktsiooni skooris^b. Tulemused on toodud tabelis 1. Kõik p-väärtused <0,0001.

Tabel 1. Uuringute SINUS-24 ja SINUS-52 esmaste tulemusnäitajate tulemused¹. LS – vähimruutude keskmine.

	SINUS -24				SINUS -52					
	Platseebo (n=133)		Dupilumab 300 mg iga 2 nädala järel (n=143)		Platseebo (n=153)		Dupilumab 300mg iga 2 nädala järel (n=295)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	
24-nädala esmased tulemusnäitajad										
Skoorid	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus		Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
Ninakinnisus	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)

Tulemusnäitajate paranemine dupilumab vs platseebo rühmas oli täheldatav juba esimesel hindamisperioodil (4.-8. nädal), paranemine jätkus püsivalt kuni ravi lõpuni. Meditsiinilise eksperdi selgituse järgi ei ole antud skooride puhul minimaalset kliiniliselt olulist muutust defineeritud, kuid eksperdi hinnangul võib esmaste tulemusnäitajate skooride muutused dupilumab-ravi foonil lugeda kliiniliselt olulisteks.

Teiste tulemusnäitajate hinnati muutusi mitmetes KRSwNP sümptomeid arvestavates skoorides 24. nädalaks võrreldes algväärtusega. Ka nende näitajate tulemused paranesid dupilumabi vs platseebo rühmas statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt ning juba ravi alguses. Kahe uuringu kogumis hinnati ka nende patsientide osakaalu vähenemist, kes vajasisid raviperioodi

^aEndoskoopilise NPS jaoks määrati polüübid nina mõlemas sõõrmes skaalal 0=polüüpe ei ole; 1=ninaõõnes polüübid, mis ei ulatu keskmise ninakarbiku alumisest piirist allapoole; 2=polüübid ulatuvad allapoole keskmise ninakarbiku alumist piiri; 3=suured polüübid, mis ulatuvad allapoole alumise ninakarbiku piiri või polüübid keskmisest ninakarbikust mediaalselt; 4=suured polüübid, mis põhjustavad alumise ninakäigu täielikku obstruktsiooni. Koguskoor oli summa parema ja vasema ninaõõne skoorist. Maksimumskoor 8, uuringusse kaasati patsiendid algskooriga minimaalselt 5, kummaski ninasõõrmes minimaalselt 2^{1,6}.

^b Ninakinnisuse muutust hinnati patsientide kuu-keskmise päevaskoori põhjal, uuritavad hindasid ninakinnisust igapäevaselt skaalal raskusastmetega 0 kuni 3: 0=sümptomiteta; 1=kerge sümptomid; 2=mõõdukad sümptomid; 3=rasked sümptomid¹.

jooksul päästeravi süsteemsete kortikosteroididega ja/või sinonasaalset kirurgiat: dupilumabi rühmas oli neid patsiente 9,6% ja platseeborühmas 33,9%, riskitiheduste suhe (HR) 0,243 (95% UI 0,169-0,351, p-väärtus <0,0001). Raviperioodi jooksul vajas süsteemseid kortikosteroide 9,4% vs 30,8% patsientidest (HR 0,261; 95% UI 0,179-0,379) ja kirurgilist ravi 1,1% vs 7,7% patsientidest (HR 0,174; 95% UI 0,066-0,462). Uuringus SINUS-24 hinnati raviefekti püsivust pärast dupilumabi manustamise katkestamist – ravi toime aja jooksul vähenes. Uuringus SINUS-52 paranesid ravitulemused püsivalt kuni 52. nädalani. Eelnevat arvesse võttes on vajalik pidev ravi^{1,6,7}.

1.3. Alternatiiv

EPOS (*European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps*) 2012 soovib ravi valikul lähtuda sümptomite raskuastmest, mida soovitatakse hinnata VAS skaalal ja endoskoopiat kasutades. Ravi alustalad on nina loputamine naatriumkloriidi lahusega (tõenduspõhisuse tase Ib, soovitus tugevus D) ja intranasaalsed kortikosteroidid (Ia, A). Lokaalse ravi ebaefektiivsuse korral soovitatakse lühiajalisi süsteemse kortikosteroidi kuure (Ia, A) või lühiajalist kuuri antibiootikumiga (Ib, C), nende ebaefektiivsuse korral järgnevalt kirurgilist ravi³.

Sarnaseid soovitusi annab ka ICSAR (*International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis*) 2016 ravijuhend, soovitades seejuures suukaudseid kortikosteroide kasutada üks kord kahe aasta jooksul ja tuues välja ka antileukotrieeni montelukast, mida soovitatakse kasutada patsientidel, kes ei talu intranasaalseid kortikosteroide või kel pole need efektiivsed (tõenduspõhisuse tase A)⁸.

EUFOREA (*The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases*) 2019. aasta märtsi (dupilumabi sai KRSwNP ravi näidustuse oktoobris 2019) konsensusdokumendis antakse üldised soovitused bioloogilise ravi kasutamise kohta. Bioloogilist ravi soovitatakse KRSwNP patsientidele, kel esinevad polüübid kahepoolselt ja need on taastekkinud pärast kirurgilist ravi, lisaks peab olema täidetud kolm kriteeriumit järgnevatest: 2. tüüpi põletiku esinemine, vajadus kasutada süsteemseid kortikosteroide viimase 2 aasta jooksul, märkimisväärne elukvaliteedi halvenemine, märkimisväärne lõhnakadu, kaasvalt astma⁹.

Taotleja ja meditsiinilise eksperdi hinnangul on taotletaval sihtgrupil ravivalikud ammendunud ja alternatiivid bioloogilisele ravile puuduvad.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Dupilumabi manustatakse KRSwNP raviks 300 mg igal teisel nädalal. Ravi on pikaajaline. Ravimi müügiloo hoidja esindaja on kinnitanud dupilumabi kättesaadavust KRSwNP näidustusel hinnaga ■■■ eurot 4-nädalase ravikuuri kohta. Ühe patsiendi aastane ravi maksaks ca ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole dupilumabi kasutamise kohta ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral ühtegi rahvusvahelist inglisekeelset eksperthinnangut avaldatud. Hindamine on käsil Inglismaa ekspertidel¹⁰. Saksamaa (IQWiG)¹¹ on hinnanud ravimist saadavat lisakasu, jõudes järeldusele, et dupilumabil lisatuna intranasaalsele kortikosteroidile on võrreldes viimase monoraviga vähemalt arvestatav lisakasu, kuid seda pole võimalik kvantifitseerida.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) esindaja on esitanud haigekassale lihtsustatud majandusliku analüüsi dupilumabi kasutamise kohta KRSwNP näidustusel. Analüüs tugineb punktis 1.2 kirjeldatud uuringute tulemusele, mille järgi väheneb dupilumab-raviga sinonasaalset operatsiooni vajavate patsientide osakaal 83%, ja haigekassa statistikale endoskoopilise sinonasaalse kirurgia teenuste osutamise kohta põhidiagnoosiga J32 (krooniline sinusiit) ja J33 (ninapolüüp) patsientidele 2017.-2018. aastal. Arvutatud on kaheaastane dupilumab-ravi kulu patsientidel, kellele osutati analüüsi järgi kolm või enam kirurgilist teenust (22 patsienti), ja lõikuste ärahoidmisest tingitud sääst. Analüüsi järgi on ühe dupilumab-raviga välditud operatsiooni lisakulu ■ eurot.

Analüüsi puuduseks on tuginemine eeldusele, et iga sinonasaalse kirurgia teenuse osutamise kord tähendab iseseisvat operatsiooni. Haigekassa analüüsi järgi ei ole teenuse osutamise kordade alusel operatsioonide kordade arvu hindamine õige, kuna ühe operatsiooni korral võidakse kodeerida mitut teenust, seejuures ka üht teenust mitu korda. Eelnevast tulenevalt ei saa ka kasutatud ühe operatsiooni maksumust õigeks pidada. Lisaks on arvesse võetud kolme või enama teenusega patsiendid, aga taotletavate rakendustingimuste järgi (vt punkt 4.4.) tuleks aluseks võtta kahe või enama operatsiooniga patsientide arv. Samuti pole kohane eeldus, et 83% patsientidest õnnestub dupilumab-raviga täielikult vältida vaadeldava perioodi operatsioone – kui bioloogilise ravi saamise eelduseks on vähemalt kaks operatsiooni eelneva kahe aasta jooksul, saab arvestada vaid võimalike järgnevate operatsioonide vajaduse vähenemisega. Kuna pole teada, kas ja kui mitu korda on vaadeldava perioodi patsiendid eelnevalt või järgnevalt kirurgilist ravi saanud, ei saa teha usaldusväärseid järeldusi võimalike välditud operatsioonide arvu kohta.

Eelnevast tulenevalt viis haigekassa läbi kordusanalüüsi, kasutades samu sisendeid nagu MLH esindaja analüüsis. Haigekassa hindas mitme operatsiooniga patsientide arvu ravijuhtude ja teenuse osutamise kuupäevade järgi, saades kahe või enama operatsiooniga patsientide arvuks kaheaastase perioodi jooksul 60. Ravijuhtude summaarne arv nende patsientide kohta oli 122, keskmiselt 2 ravijuhtu (operatsiooni) ühe isiku kohta. Ühe ravijuhtu keskmine maksumus oli 807,35 eurot. Lisaks võttis haigekassa välja nende 60 patsiendi sinonasaalse kirurgia teenuseid sisaldavate ravijuhtude arvu pikema perioodi jooksul – aastatel 2015-2019. Selle perioodi jooksul oli patsientide ravijuhtude arv 144, võrreldes eelnevalt vaadeldud 2-aastase perioodiga (2017-2018) lisandus 22 ravijuhtu. Viie aasta jooksul oli üle 2 ravijuhtu 19 patsiendil, keskmiselt 3,3 ravijuhtu isiku kohta, võrreldes algselt vaadeldud 2-aastase perioodiga lisandus ca 1,3 ravijuhtu isiku kohta. Kui võtta arvesse, et dupilumab vähendab operatsiooni vajavate patsientide osakaalu 82,6%, siis väheneks ravi tulemusel kahest operatsioonist enam operatsioone vajavate patsientide arv $19 \cdot 0,174 = 3,31 \sim 3$ patsiendini ehk ca 16 patsiendi võrra. 16 patsiendi kohta hoitakse kolme aasta jooksul ära $16 \cdot 1,3 = 20,8 \sim 21$ operatsiooni, millest tuleneks sääst $21 \cdot 807,35 = 16\,954$ eurot. Samal ajal saaksid dupilumab-ravi tõenäoliselt enamus vähemalt 2 operatsiooniga patsientidest ehk 60 isikut, kelle kolmeaastane ravi dupilumabiga maksaks ■ eurot. 60 patsiendi dupilumab-raviga kaasnev lisakulu kolme aasta kohta oleks ■ eurot, ■ eurot ühe sama perioodi jooksul välditud operatsiooni kohta.

Analüüs ei arvesta suukaudsete glükokortikosteroidide annuse vähenemisest/nende vajaduse kadumisest tingitud ravimikulu vähenemist, kuna selle mõju tulemusele on marginaalne. Lihtsustatud analüüs ei võta arvesse ka dupilumab-ravi elukvaliteeti parandavat toimet¹² ning glükokortikoidide kasutuse langusest tulenevat nendest tingitud kõrvaltoimete ja tüsistuste võimalikku vähenemist, mil võib olla oluline mõju ravimi kulutõhususele dupilumabile soodsas suunas.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on prognoosinud dupilumab-ravi vajavate KRSwNP-ga patsientide arvaks esimesel aastal 20 ja 10 uue patsiendi lisandumist igal järgneval aastal. Tuginedes punktis 3.2 kirjeldatud kahe või enama ravijuhuga patsientide arvu analüüsile ja taotlejalt saadud lisainformatsioonile¹³, võib seda prognoosi kohaseks pidada. 4-nädalaste ravikuuride arvaks alustavatel patsientidel on prognoositud 6 ja jätkavatel patsientidel 13 korda aastas. Dupilumabi hüvitamine KRSwNP näidustusel 20-50 patsiendile tooks kaasa lisakulu ca [redacted] eurot (vt ka tabelist 2). Ravi tulemusel võib väheneda kirurgilise ravi vajadus, kuid kuna puuduvad pikaajalised andmed ravi efektiivsuse kohta ja pole teada, mitu operatsiooni dupilumab taotletaval sihtgrupil võrreldes platseeboga aastate jooksul ära hoiab, ei ole võimalik sellest tulenevat säästu usaldusväärselt hinnata. Samuti on olemasolevatele andmetele tuginedes keeruline hinnata patsientide osakaalu, kes katkestaksid ravi selle ebaefektiivsuse tõttu, ja nende jaotumist aastate lõikes, mistõttu pole ravi katkestamisega eelarvemõju analüüsis arvestatud.

Tabel 2. Dupilumabi KRSwNP näidustusel hüvitamise kulu.

Aasta	Patsientide arv		Teenuse osutamise kordade arv	Dupilumab-ravi kulu (€)
	Alustavad	Jätkavad		
I	20		120	[redacted]
II	10	20	320	[redacted]
III	10	30	450	[redacted]
IV	10	40	580	[redacted]

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni teenuse rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja on välja pakkunud järgmised rakendustingimused:

Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab polüpoosiga raske rinosinusiidi käsitlemises pädev keskus kas kesk- või piirkondliku haigla tasandil. Vajalikud on kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsused. Juhul kui patsiendil esineb kaasvalt mõni muu 2. tüüpi põletik (astma, dermatiit), kaasatakse vajadusel konsiiliumisse kas pulmonoloog, immunoloog/allergoloog ja/või dermatoloog.

Ravi dupilumabiga alustatakse kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosesinemise korral:

- 1) patsiendil on raskesti ravile alluv krooniline polüpoosne sinusiit, s.t esineb sümptomaatika vaatama rakendatud maksimaalsele medikamentoosle ravile (intranasaalne steroid + ninaloputus);
- 2) viimase 2 aasta jooksul on teostatud vähemalt 2 endoskoopilist operatsiooni kroonilise polüpoosse sinusiidi tõttu;
- 3) patsiendil on süsteemse steroidi vajadus vähemalt kahel korral aastas viimase 2 aasta jooksul;
- 4) patsiendil on 2. tüüpi põletiku tunnused (retsidiveeruv polüpoos) ja/või kaasuva haigusena astma.

16. nädalal hinnatakse patsiendi ravivastust 3 kriteeriumi alusel:

1. SNOT-22 skoori püsimine samal tasemel või kliiniliselt oluline tõus võrreldes ravieelse tasemega.
2. Endoskoopiliselt hinnatud polüüpide püsimine samal tasemel või suurenemine võrreldes ravieelse tasemega.
3. Antibiootikumi või süsteemse steroidi vajadus viimase 3 kuu jooksul, mis on seotud kroonilise rinosinusiidi ägenemisega.

Ravivastus loetakse puuduvaks kui esineb vähemalt kaks tingimust kolmest. Puuduva ravivastuse korral ravi lõpetatakse. Ravivastuse hindamine peaks toimuma vähemalt üks kord aastas.

Haigekassa hinnangul võiks kaaluda SNOT-22 skoori käsitlevas ravivastuse hindamise tingimuses seada kriteeriumiks, et SNOT-22 skoor pole vähenenud kliiniliselt oluliselt ehk vähemalt 8,9 punkti võrra.

5. Täiendused 2021

EPOS2020

2020. aastal ilmus uus *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS2020)¹⁴, milles on võrreldes 2012. aasta juhiseiga muutunud KRS-i käsitlus. Uus ravijuhis soovib jagada KRS-i enam mitte vastavalt fenotüübile st polüüpidega või ilma, vaid lokaliseeritud (enamasti unilateraalne) ja difuusseks (bilateraalne) haiguseks ning mõlemad jagunevad omakorda vastavalt patoloogilise mehhanismile (endotüüp), kas 2. tüüpi või mitte 2. tüüpi KRS-iks.

Lähtuvalt uuest kliinilisest jaotusest on muutnud ka ravisoovitused. Difuusse kahepoolse KRS-i puhul on standardraviks endiselt lokaalsed glükokortikosteroidid ja soolalahusega ninaloputus, kaaluda võib suukaudsete steroidide kasutamist, alternatiiviks on kirurgiline ravi. Võrreldes 2012. aasta juhendiga ei soovitata 2. tüüpi KRS-i puhul enam kasutada antibiootikume. Eelneva ravi ebaefektiivsuse korral on 2. tüüpi KRS-i puhul järgmised ravivalikud bioloogiline ravi, aspiriinravi pärast desensitiseerimist, kordusoperatsioon või pikem ravi suukaudsete steroididega.

Bioloogilise ravi dupilumabiga tõendus põhise tase on juhendis Ia. Juhendi järgi on bioloogiline ravi näidustatud patsientidele, kellel esineb kahepoolne polüpoosne KRS ja keda on eelnevalt opereeritud või kes ei ole operatsiooniks sobivad ning kellel esineb kolm järgmistest tunnustest:

- 2. tüüpi põletiku tunnused (koe eosinofiilide tase ≥ 10 /hpf (*per high-power field*) või eosinofiilide tase veres ≥ 250 rakku/ μ l või kogu IgE ≥ 100 RÜ/ml);
- vajadus süsteemseks kortikosteroidraviks (SKS) või süsteemne ravi kortikosteroididega on vastunäidustatud (≥ 2 SKS kuuri aasta jooksul või pikaajane, rohkem kui 3 kuud kestev ravi madalas annuses SKS-ga);
- märkimisvaarselt langenud elukvaliteet (SNOT-22 skoor ≥ 40);

- märkimisvaarne lõhnataju kaotus (anosmia);
- kaasuva diagnoosina astma (astma, mis vajab regulaarset ravi inhaleeritavate kortikosteroididega).

Juhendis on toodud ka bioloogilise ravi edukuse hindamise kriteeriumid:

- polüüpide suuruse vähenemine;
- vähenenud süsteemsete steroidikuuride vajadus;
- paranenud elukvaliteet;
- paranenud lõhnataju;
- vähenenud mõju kaasuvatele haigustele.

Juhendi järgi tuleks ravivastust hinnata pärast 16 nädalat ja seejärel pärast üht aastat. Ravi tuleks lõpetada, kui ravivastust pole ilmnenud ühegi nimetatud kriteeriumi lõikes.

Rakendustingimused

Kuna EPOS2020 juhendi järgi pole antibiootikumid enam 2. tüüpi KRS-i pöhiravina näidustatud, siis tegi taotleja ettepaneku muuta antibiootikumi kasutamist puudutavat ravi jätkamise kriteeriumi „antibiootikumi või süsteemse steroidi vajadus viimase 3 kuu jooksul, mis on seotud kroonilise rinosinusiidi ägenemisega“. Haigekassaga koostöös muudeti tingimuse sõnastust järgmiselt: „kaks või enam lühiajalist süsteemse kortikosteroidi kuuri viimase ravivaasta jooksul, 16. nädalal süsteemse kortikosteroidi kasutamise püsimine samal tasemel või kasutamise suurenemine võrreldes ravieelse perioodiga“.

Kulutõhususe analüüs

Võrreldes 2020. aastaga ei esitanud ravimi müügiloa hoidja (MLH) 2021. aastal taotluse kohta täiendavaid farmakoökonomilisi andmeid. MLH selgituse järgi ei õnnestu KRSwNP sihtgrupile tõenäoliselt dupilumabi kulutõhusust tõestada. Sel põhjusel on MLH jätnud hüvitamise taotluse esitamata ka NICE`ile¹⁵. MLH hinnangul ei saa taotletaval sihtgrupil pidada kirurgilist ravi bioloogilise ravi alternatiiviks, sest ravivalikud on ammendunud ja alternatiivid bioloogilisele ravile puuduvad.

Haigekassa on tellinud Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt tervishoiutehnoloogiate hindamise raporti teemal „Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis“.

6. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur
Ettepaneku esitaja	Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts
Teenuse alternatiivid	-
Kulutõhusus	Pole võimalik usaldusväärset hinnata
Omaosalus	ei
Vajadus	patsientide arv Eestis: 1. a - 20; 2. a – 30; 3. a - 40; 4. a - 50

	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1. a - 120; 2. a – 320; 3. a - 450; 4. a - 580
Teenuse piirhind	██ eurot (4-nädalane ravikuur)
Kohaldamise tingimused	<p>Ravi dupilumabiga võib osutada kesk- või piirkondlikus haiglas kõrva-ninakurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel, kaasuva 2. tüüpi põletiku esinemisel kaasatakse konsiiliumisse vajadusel pulmonoloog, immunoloog/allergoloog ja/või dermatoloog.</p> <p>Ravi võib alustada järgmiste tingimuste koosinemise korral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) patsiendil on raskesti ravile alluv krooniline polüpoosne sinusiit, s.t esineb sümptomaatika vaatama rakendatud maksimaalsele medikamentoosle ravile (intranasaalne steroid + ninaloputus); 2) viimase 2 aasta jooksul on teostatud vähemalt 2 endoskoopilist operatsiooni kroonilise polüpoosse sinusiidi tõttu; 3) patsiendil on süsteemse steroidi vajadus vähemalt kahel korral aastas viimase 2 aasta jooksul; 4) patsiendil on 2. tüüpi põletiku tunnused (retsidiveeruv polüpoos) ja/või kaasuva haigusena astma. <p>Ravivastust hinnatakse 16. nädalal ja edaspidi vähemalt 1 kord aastas. Ravi lõpetatakse, kui täidetud on kaks tingimust järgnevatest:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. SNOT-22 skoori püsimine samal tasemel või kliiniliselt oluline tõus (haigekassa soovitus: puudub minimaalne kliiniliselt oluline SNOT-22 skoori langus) võrreldes ravieelse tasemega. 2. Endoskoopiliselt hinnatud polüüpide püsimine samal tasemel või suuremine võrreldes ravieelse tasemega. 3. Kaks või enam lühiajalist süsteemse kortikosteroidi kuuri viimase raviaasta jooksul, 16. nädalal süsteemse kortikosteroidi kasutamise püsimine samal tasemel või kasutamise suuremine võrreldes ravieelse perioodiga.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	██ eurot
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Uuringute SINUS-24 ja -52 järgi leevendab dupilumab lisatuna intranasaalsele kortikosteroidile KRSwNP patsientidel haiguse sümptomeid ning vähendab suukaudsete glükokortikosteroidide kasutamist ja vajadust sinonasaalseks kirurgiaks. Ravimi kulutõhusust pole võimalik lihtsustatud kujul usaldusväärset hinnata. Dupilumabi hüvitamisega kaasneks märkimisväärne eelarvemõju.</p>

7. Täiendused 2022

Kulutõhususe analüüs

Valminud on Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervishoiutehnoloogiate hindamise raport TTH53 „Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis“¹⁶.

Analüüsi eesmärk oli hinnata bioloogiliste ravimite dupilumabi ja omalizumabi efektiivsust ja kulutõhusust ninapolüpoosi ravis.

Kulutõhususe arvutamisel tehti lihtsustatud analüüs, milles arvestati dupilumabi ja omalizumabi katkestamismääradega raviefekti puudumise või kõrvaltoimete tekkimise tõttu, elukvaliteedi hinnangutega ning ravimite hindade ja teiste raviga seotud kuludega. Võib eeldada, et bioloogiliste ravimite efektiivsus polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis hakkab ühel hetkel ajas vähenema, kuid pole teada, millise aja jooksul see juhtuks ja kui palju efektiivsus väheneks. Seetõttu lähtuti kaudselt tõendatud kolme aasta efektiivsuse andmetest ning kulutõhususe analüüs koostati kolme aasta perspektiivis. Bioloogiliste ravimite kulutõhususe hindamise aluseks võeti populatsioon, kes on varem saanud vähemalt kaks korda kirurgilist ravi. Kõik kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 5% määraga aastas.

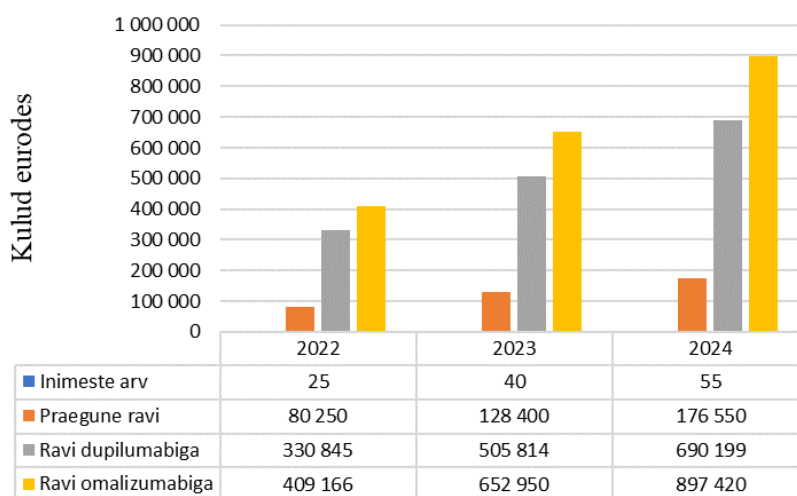
Baasstsenaariumis leiti, et dupilumabi ja omalizumabi raviga võidetakse kolme aasta jooksul vastavalt 0,55 ja 0,45 kvaliteetset eluaastat rohkem kui praeguse ravipraktikaga. Võrreldes praeguse raviga on kolme aasta perspektiivis dupilumabi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 48 620 eurot ja omalizumabi kasutamisel 82 158 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

Raportis hinnati ka polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis bioloogiliste ravimite kasutuselevõtuga kaasnevat rahalist mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Nagu ka kulutõhususe analüüs koostati eelarve mõju analüüs kolme aasta perspektiivis.

Bioloogiliste ravimite kasutajate arvu prognoosimiseks kasutati Haigekassa andmeid 150 isiku kohta, kellele oli ajavahemikus 2016–2020 tehtud vähemalt kaks operatsiooni ninapolüpoosi tõttu. 150 isikust 121-le oli tehtud kaks operatsiooni ja eksperdihinnangu järgi on teise operatsiooniga saavutatud remissioon ligikaudu 2/3 juhtudest. Seega 40 inimesel 121-st teise operatsiooni läbinust ei teki remissiooni ja nad vajaksid bioloogilist ravi. 150 isikust 29-le oli tehtud üle kahe operatsiooni (3–5 operatsiooni) ja nemad on kõik potentsiaalsed bioloogilise ravi saajad. Selliselt oleks kokku 69 potentsiaalset bioloogilise ravi saajat. Nendest omakorda kõik ei ole bioloogiliseks raviks sobilikud (nt puudub ravi alustamise kriteeriumiks olev eosinofiilia ja/või IgE tõus) või nad ei soovi seda saada. Eksperdihinnangu järgi ei klassifitseeru 20–25% potentsiaalsetest bioloogilist ravi vajavatest isikutest sellele ravile või ei soovi bioloogilist ravi isiklikel põhjustel. Seega jääb lõplikuks bioloogilise ravi sihtrühmaks 55 inimest.

Analüüsis on eeldatud, et prognoositud kasutajate arvuni (55 inimest) jõutakse kolmandaks aastaks, igal aastal lisandub ligikaudu 15 uut kasutajat. Kolmanda aasta lõpuks on osa bioloogilise ravi saajaid ravi dupilumabi või omalizumabiga katkestanud ja uued kasutajad peaks lisanduma raviga lõpetanute arvelt.

Joonis 1. Bioloogiliste ravimite kasutamise ja mittekasutamise kaasnev kulu ninapolüpoosi ravis kolme aasta jooksul:



Kirjeldatud majandusanalüüsi põhjal peaks 20 000 € ICER/QALY saavutamiseks 300mg dupilumabi hind olema ■ eurot, mille saavutamiseks peaks hind langema ■%. Kuigi taotlus hõlmab vaid dupilumabi, siis kirjeldab TTH raport ka omalizumabi kasutamist ninapolüpooside ravis. Omalizumabi puhul peaks 20 000 € ICER/QALY saavutamiseks 1mg hind olema ■ eurot, mis tähendaks ravimi hinna langetamist (teistel näidustustel kehtivast hinnatasemest) ca ■%. Kulutõhusal hinnatasemel kaasneks dupilumabi hüvitamisega 50 patsiendile kulu ■ eurot.

8. Kasutatud kirjandus

-
- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_et.pdf
- ² DeConde, A. S. *et al.* (2017). Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 127(3), 550-555.
- ³ Fokkens, W. J. *et al.* (2012). EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*, 50(1), 1-12.
- ⁴ Kucuksezer, U. C. *et al.* (2018). Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 19(16), 1805-1815.
- ⁵ Stevens, W. W., Schleimer, R. P. & Kern, R. C. 2016. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 4(4), 565-572.
- ⁶ Bachert, C. *et al.* (2019). Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*, 394(10209), 1638-1650.
- ⁷ Supplementary appendix to: Bachert, C. *et al.* (2019). Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*, 394(10209), 1638-1650.
- ⁸ Orlandi, R. R. *et al.* (2016). International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *International Forum of Allergy and Rhinology*, 6 (Suppl1), S22-209.
- ⁹ Fokkens, W. J. *et al.* (2019). EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*, 74(12), 2312-2319.
- ¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10450>
- ¹¹ <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/dupilumab-for-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyposis-proof-of-added-benefit.12883.html>
- ¹² Bachert, C. *et al.* (2020). Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*, 75(1), 148-157.
- ¹³ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2020/1401_lisaandmed_avalik.pdf
- ¹⁴ Fokkens, W. J. *et al.* (2020). EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 58(Supplement 29), 1-464.
- ¹⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta648/resources/dupilumab-for-treating-chronic-rhinosinusitis-with-nasal-polyps-terminated-appraisal-pdf-82609144907461>
- ¹⁶ Juus E, Laidroo O, Plaas M, Kiiwet R, Jürisson M. Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis. TTH53. Tartu Ülikooli premeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.