

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Riia 142 Tartu

19.09.2024 nr 9

Algus kell 13.00, lõpp kell 13.20

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Liis Rooväli (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit) (*edastas seisukohad kirjalikult*)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Protokollija: Kati-Riin Võsaste (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Mepolizumab (Lisa 1. OY Berlin-Chemie Menarini Eesti OÜ taotlus ravimi **Nucala** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused).

### 1. MEPOLIZUMAB

**Taotlus:** 100%, täiendava ravina koos intranasaalsete kortikosteroididega raske kroonilise rinosinusiidi koos nina polüüpidega (KRSwNP) täiskasvanud patsientide raviks, kelle puhul ravi süsteemsete kortikosteroididega ja/või operatsioon ei taga piisavat haiguse kontrolli

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete põletik, mille korral esineb ninakinnisus/turse ja/või eritis ninast, lisanduda võib lõhnatundlikkuse vähenemine/kadumine ja/või survetunne/valulikkus näo piirkonnas. Kroonilise rinosinusiidiga on tegu, kui sümptomid on kestnud kauem kui 12 nädalat. Kroonilise rinosinusiidi korral eristatakse vastavalt polüüptide olemasolule polüüpidega (KRSwNP) ja polüüpideta (KRSsNP) alavormi.

Haigusele iseloomulikud peamised sümptomid on ninakinnisus, ninaeritis, lõhnatajuhäired, näopiirkonna valud või survetunne. Lisaks esineb patsientidel tihti unehäireid ja uneapnoed ning patsientide jaoks on suureks probleemiks ka varajane ärkamine ja väsimus. Polüübid on nina limaskesta põletikulised väljasopistused ning need esinevad umbes 30% kroonilise rinosinusiidi haigetest. Polüübid on põhjus, miks kroonilise rinosinusiidi patsiendid vajavad tihti kirurgilist või korduvat kirurgilist ravi. Kirurgiline ravi aga ei mõjuta haiguse patofüsioloogilisi protsesse ning seetõttu võivad polüübid ja sellest tingitud probleemid korduda.

Taotleja on toonud välja, et KRSwNP uuringud on teatanud levimusest üldpopulatsioonis vahemikus 0,2-4,4% ning eosinofiilset KRSwNP-i esineb 84-91%-l KRSwNP-ga patsientidest Euroopas.

### Alternatiivne ravi:

Kroonilise rinosinusiidi ravi eesmärk on saavutada hea sümptomaatiline kontroll. Ravis on esindatud nii konservatiivne kui kirurgiline pool. Konservatiivses ravis kasutatavad ravimid on intranasaalsed ja süsteemsed kortikosteroidid. Suukaudsetel kortikosteroididel on efekt polüüpide suuruse vähendamisel ja sümptomite leevendamisel, kuid neid kasutatakse ainult lühiajaliselt just süsteemsete kõrvaltoimete tõttu.

Lisaks on kasutusel bioloogilised ravimid. Rahvusvahelised ravijuhised näevad ette, et kui KRSwNP kirurgiline ravi kombinatsioonis senise sobiva medikamentoosse raviga jääb ebapiisavaks, on järgmiseks sammuks vajalik kaaluda bioloogilist ravi. Eestis on praegu kättesaadav soodustingimustel dupilumab (IL-4/IL-13 vastane monoklonaalne antikeha) vastavate bioloogilise ravi alustamise kriteeriumite olemasolul. Taotleja on toonud välja, et senistel andmetel ~40% patsientidest, kes saavad dupilumabi, ei saavuta soovitud ravivastust.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga paralleelgruppidega III faasi uuringus SYNAPSE, kuhu kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel esines korduv refraktoorne ja tõsine kahepoolne ninapolüpoos koos sümptomaatikaga, kellel oli teostatud vähemalt 1 ninaoperatsioon 10 aasta jooksul, kellel esines vajadus korduva ninaoperatsiooni järele (üldine VAS skoor  $>7$ , endoskoopiline ninapolüüpide skoor  $\geq 5$ ), kellel esines vähemalt kaks ninapolüpoosile iseloomulikku sümptomit ning kui patsient oli olnud stabiilsel säilitusravil intranasaalse vahendiga vähemalt 8 nädalat. Patsiendid ( $n=407$ ) randomiseeriti suhtes 1:1 saama iga 4 nädala järel subkutaanselt 100mg mepolizumabi või platseebot 52 nädala jooksul. Lisaks said kõik patsiendid uuringu ajal standardravi (intranasaalsed kortikosteroid, ninaloputus, süsteemsed kortikosteroidid, antibiootikumid). Esmased kaastulemusnäitajad olid endoskoopilise ninapolüüpide skoori (NPS) muutus algväärtusest 52. nädalaks ning nina obstruktsiooni skoori muutus algväärtusest 49-52. nädalaks. Teised tulemusnäitajad olid ninaoperatsioonini kulunud aeg, süsteemsete kortikosteroidide vajadus, komposiit-VAS skoori muutus, lõhnataju kaotuse VAS skoori muutus, SNOT-22 (*sino-nasal outcome test*) testi üldskoori muutus algtasemest, vere eosinofiilide taseme muutus ning ohutus.

### **Tulemused:**

- mepolizumabi rühmas saavutati statistiliselt oluline paranemine mõlemas esmases kaastulemusnäitajas, vähenesid ninapolüüpide suurus ja nina obstruktsioon;
- NPS skoor paranes mepolizumabi rühmas 52. nädalaks oluliselt rohkem võrreldes platseeborühmaga (-0,73; 95% UV -1,11...-0,34;  $p<0,0001$ );
- nina obstruktsiooni VAS skoor paranes oluliselt 49-52. nädalaks mepolizumabi grupis võrreldes platseebogrupiga -3,14 punkti võrra (95% UV -4,09...-2,18;  $p<0,0001$ );

**Tabel 1. Teiseste tulemusnäitajate tulemused**

	Placebo (n=201)			Mepolizumab (n=206)			Treatment effect (95% CI); p value
	Median change from baseline	Mean (SD) change from baseline	Proportion of patients, n (%)	Median change from baseline	Mean (SD) change from baseline	Proportion of patients, n (%)	
<b>Coprimary endpoints</b>							
Change from baseline in total endoscopic nasal polyp score at week 52*	0.00	-0.1 (1.46)	..	-1.00	-0.9 (1.90)	..	-0.73 (-1.11 to -0.34)†; p<0.0001‡
Change from baseline in nasal obstruction VAS score during weeks 49-52*	-0.82	-2.5 (3.15)	..	-4.41	-4.2 (3.42)	..	-3.14 (-4.09 to -2.18)†; p<0.0001‡
<b>Secondary endpoints</b>							
Proportion of patients having nasal surgery up to week 52 (time-to-first nasal surgery)	..	..	46 (23%)	..	..	18 (9%)	0.43 (0.25 to 0.76)‡; p=0.0032
Change from baseline in overall symptom VAS score during weeks 49-52*	-0.90	-2.5 (3.08)	..	-4.48	-4.3 (3.43)	..	-3.18 (-4.10 to -2.26)†; p=0.0032‡
Change from baseline in SNOT-22 total score at week 52*	-14.00	-15.7 (23.93)	..	-30.00	-29.4 (24.67)	..	-16.49 (-23.57 to -9.42)†; p=0.0032‡
Proportion of patients requiring systemic corticosteroids (≥1 course) for nasal polyps until week 52	..	..	74 (37%)	..	..	52 (25%)	0.58 (0.36 to 0.92)‡; p=0.020
Change from baseline in composite** VAS score during weeks 49-52*	-0.89	-2.2 (2.82)	..	-3.96	-3.8 (3.19)	..	-2.68 (-3.44 to -1.91)†; p=0.020‡
Change from baseline in loss of smell VAS symptom score during weeks 49-52*	0.00	-1.4 (2.65)	..	-0.53	-2.8 (3.61)	..	-0.37 (-0.65 to -0.08)†; p=0.020‡

- peamised kõrvaltoimed mepolizumab grupis olid nasofarüingit, peavalu, epistaksis, sinusiit. Uurija poolt uuringuravimitega seotud kõrvaltoimeid oli mepolizumabi grupis 30 (15%) ja platseebogrupis 19 (9%).

Fokkens *et al* viisid läbi SYNAPSE uuringu *post hoc* analüüsi, mille eesmärk oli detailselt hinnata mepolizumabi mõju kirurgilise ravi kasutamisele. Leiti, et mepolizumab vähendas korduva, refraktaarse, raske KRSwNP-ga patsientidel oluliselt edasiste ninakõrvalurgete operatsioonide riski ja sagedust võrreldes platseeboga. Ninakirurgia ootejärjekorda lisati 16% patsiente mepolizumabi rühmas ja 30% patsiente platseebo rühmas (HR 2,46; 95% UV 1,59 – 3,79; p<0,001).

Wu Q *et al* (2021) läbiviidud võrgustik-metaanalüüsis hinnati uuringuid, mis võrdlesid dupilumabi/omalizumabi/mepolizumabi platseeboga. Kokkuvõtlikult hinnati, et mepolizumab on dupilumabi järel efektiivsuselt teisel kohal, ent tema kõrvaltoimete risk oli teistest suurem.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluneutraalsuse analüüsi, mille eesmärk on hinnata mepolizumabi kulutõhusust võrreldes dupilumabiga KRSwNP ravis Eesti Tervisekassa perspektiivist. Mõlemad ravimid on näidustatud täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega KRSwNP raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav. Mõlemat ravimit saab patsient manustada iseseisvalt, seega manustamiskulusid ei kaasne. /.../

Tervisekassa leiab, et kuigi taotletav ravim täiendaks KRSwNP-ga patsientide ravimivalikut uue toimeainega (mepolizumab), ei ole tegemist täiesti katmata ravivajadusega, kuna konkreetseid kliiniliselt olulisi eeliseid alternatiivse preparaadi, dupilumabi, ees ei ole kliinilistes uuringutes näidatud. Üleüldiselt on leitud, et bioloogiliste ravimite hulgast pakub KRSwNP ravis suurimat kliinilist kasu dupilumab. Taotleja hinnangul on ca ...% patsiente, kes ei saavuta dupilumabiga ravivastust ning seetõttu on oluline alternatiivsete bioloogiliste ravivõimaluste kättesaadavus. Kahjuks aga puuduvad efektiivsusuuringud mepolizumabi kohta dupilumabi kasutuse järgselt. /.../

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotluses on välja toodud, et Tervisekassa päringu andmetel on Eestis bioloogiliseks raviks sobivaid kandidaate 165-176 aastas. Analüüsis on eeldatud, et prognoositud bioloogilise ravi kasutajate arvuni (165 inimest) jõutakse kolmandaks aastaks, alustades 50 kasutajast esimesel aastal. Kolmanda aasta lõpuks on osa bioloogilise ravi saajaid ravi katkestanud ja uued kasutajad peaks lisanduma raviga lõpetanute arvelt. Mepolizumabi turuosaks bioloogilisest ravist on arvestatud ...%. Esimesel aastal on ravijuhtude arvuks isikute kohta arvestatud ... manustamist, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest. Järgnevatel aastatel on arvestatud maksimaalse ... annusega patsiendi kohta aastas.

**Tabel 2. Nucala jaemüügi mahu prognoos KRSwNP näidustusel järgnevat kolmeks aastaks**

	I aasta	II aasta	III aasta
Isikute arv bioloogilisel ravil	50	100	165
Mepolizumabi ravil (50%)			
Pakendite arv 1 isiku kohta			
Pakendeid kokku			
Jaemüük			

### Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. KRSwNP patsientidele on alates 2024. aasta jaanuarist kättesaadav toimeaine dupilumab, mida on 8 kuu jooksul kasutanud 20 patsienti. Tõdeti, et kuigi mepolizumab laiendaks patsientide ravivalikut ning on teatud hulk patsiente, kes ei saavuta dupilumabiga raviefekti, ei ole kliinilistes uuringutes mepolizumabi eeliseid näidatud ning puuduvad uuringud, mis käsitleksid mepolizumabi efektiivsust dupilumabi kasutuse järgselt. Arvestades alternatiivseid ravivõimalusi hindab komisjon ravivajaduse tagasihoidlikuks.

Arutati majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud kuluneutraalsuse analüüsi võrreldes dupilumabiga. /.../ Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata ravivajadus ning samaväärne alternatiiv on kättesaadav, peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks ca ... % säästu saavutamise.

### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse mepolizumabi rahastamiseks rahuldada tingimusel, et ravimi lisamisega kaasneb Tervisekassa eelarvele teatav sääst.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Võsaste

Protokollija