

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	"Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur"
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paberandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserava.</i>	1401
Kuupäev	16.04.2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Siin võiksid olla kirjas hiljem välja toodud konkreetsete patsiendi valiku kriteeriumid:

Soovime dupilumabi lisamist ravimteenuste loetellu raske polüpoosse kroonilise rinosinusiidi raviks patsientidel, järgnevate tunnuste koosinemisel:

1. Patsiendil on raskesti ravile alluv krooniline polüpoosne sinusiit, s.t esineb sümptomaatika vaatama rakendatud maksimaalsele medikamentooslele ravile (intranasaalne steroid + ninaloputus)
2. Viimase 2 aasta jooksul on teostatud vähemalt 2 FESS 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 (retsidiiveeruv polüpoos) ja/või kaasuva haigusena astma

Eelpool kirjeldatud näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse või tervises seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane. Puuduseid võib leida paaris kohas viitamisel, kus viidatud ei ole mitte algallikale, vaid algallika viidet kasutanud artiklile.

Lisada võib, et raske kroonilise polüpoosiga rinosinusiidiga patsientide puhul võib kirjanduse andmetel korduva kirurgilise ravi vajadus ulatuda 37-47% juhtudest.¹⁻² DeConde et al. poolt läbi viidud uuringus vajadis CRSwNP patsientidest 6 kuu jooksul korduvat kirurgilist ravi 40% patsientidest.³ Riskifaktoriteks korduva operatiivse ravi puhul loetakse ulatuslikku polüpoosi, fronaalsiinuse haaratust, eelnevat kirurgilist ravi, kaasuvat astmat ja AERD ning suitsetamist.^{1,4-6}

Ka vaatamata suukaudsele kortikosteroidravile ei saavuta 1/3 CRSwNP kontrolli oma haiguse üle.⁷

Krooniline sinusiit omab olulist negatiivset mõju patsiendi elukvaliteedile, mis on võrreldav bronhiaalastma mõjuga ja kujutab endast ulatuslikku sotsiaalmajanduslikku koormat ühiskonnale.^{8,9} Uuringute põhjal omab eriti olulist mõju inimese elukvaliteedile lõhnatundlikkuse langus.^{10,11}

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

Kuna tegemist on rahvusvaheliselt võrdlemisi uue ravimeetodiga, on randomiseeritud kontrollitud uuringuid antud patsiendigrupil läbi viidud väga vähe ning sellest johtuvalt puuduvad ka metaanalüüsid. Kõik taotluse jaoks sobivad uuringud on taotluses välja toodud.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta.
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta.
Uuringu pikkus	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta.
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta.
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta. Rõhutada võib, et kõigi mõõdetud näitajate väärtused paranesid uuringu käigus statistiliselt olulisel määral ($p < 0,0001$)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Korrektset vormistatud, andmed on esitatud vigadeta. Rõhutada võib, et kõigi mõõdetud näitajate väärtused paranesid uuringu käigus statistiliselt olulisel määral ($p < 0,0001$)
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Esitatud andmed on vigadeta. Puudu on tekstis kirjeldatud joonised 7a ja 7b, mille kohta lisisin samu andmeid kajastava originaalallika joonise. ¹² Rõhutamata on ka joonisel kajastuvad andmed, kus esimeses uuringus SINUS-24 jälgiti patsiente ka 24 nädala jooksul peale ravikuuri lõppu. Jälgimisperioodi lõpuks halvenesid ninapolüüpide skoor NSP ja ninakinnisuse keskmine skoor olulisel määral. Paraku ei ole sarnast ravikuuri lõpujärgset jälgimist teostatud SINUS-52 uuringus ja seega puudub info, kas pikaperioodilise kasutamise järgselt esineb sarnane tagasilangus. Praeguste andmete põhjal võib väita, et dupilumab ei oma TH2 põletikureaktsiooni ravivat, vaid moduleerivat toimet ja adekvaatseks haiguskontrolliks on vajalik pikaajaline pidev ravi dupilumabiga. ¹²

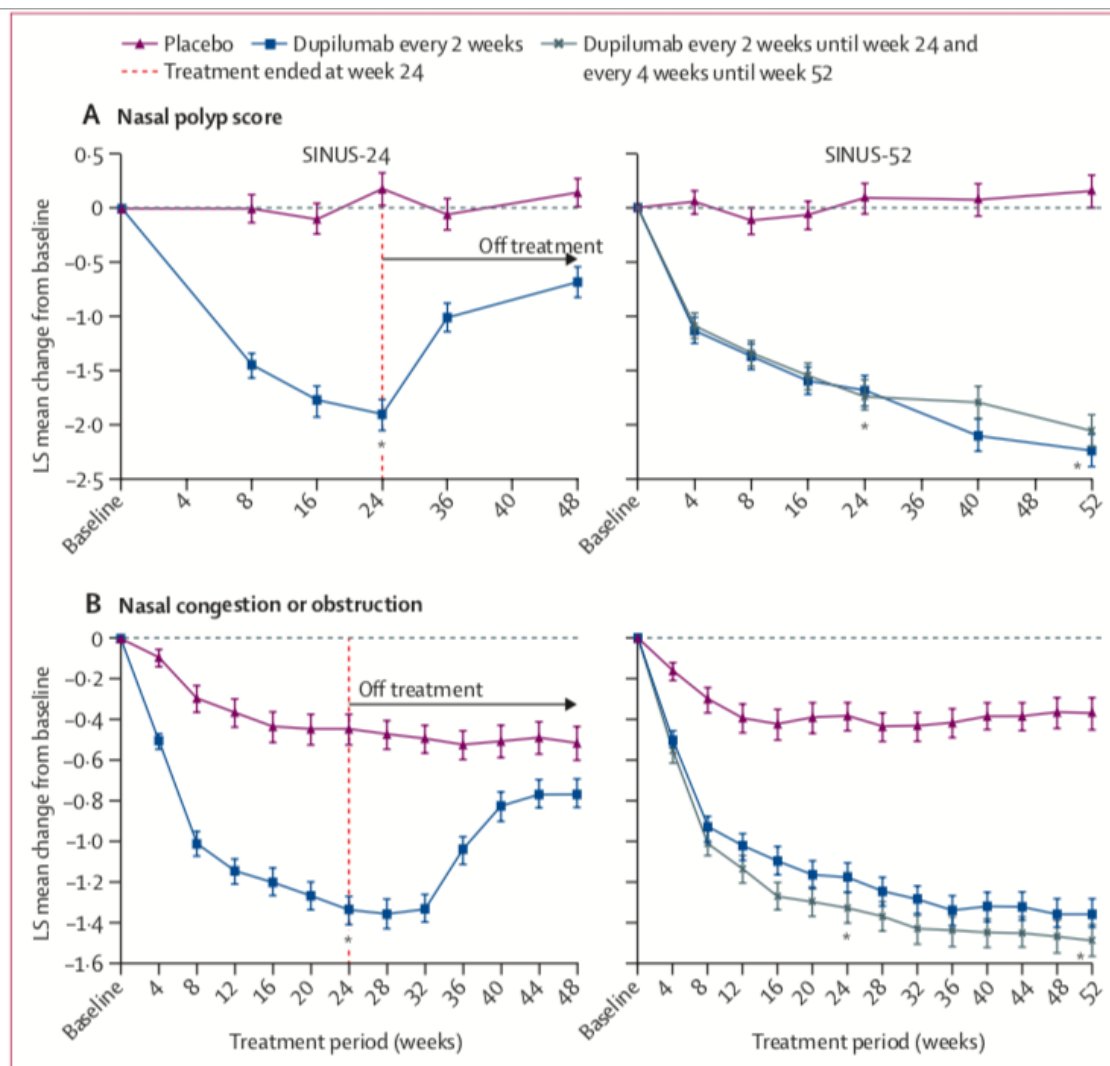


Figure 2: Change from baseline over time in nasal polyp score (A) and nasal congestion or obstruction (B) in SINUS-24 and SINUS-52

Error bars denote SE. LS=least squares. * $p < 0.0001$.

Bachert C et al. Lancet. 2019

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Lisaks dokumenteeritud kõrvaltoimetele tuleb kõrgenenud tähelepanelikkusega suhtuda juba eelnevalt diagnoositud kõrgenenud eosinofiilide tasemega patsientidesse (nt. eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga).

Ettevaatusega tuleb suhtuda ka sooleparasiitidega patsientidesse, kuna helmintiaasiga patsientide haiguskontroll baseerub Th2 vahendatud immuunvastusel.¹³ Soovitav on enne Dupilumab raviga alustamist viia läbi antihelminiline ravikuur.

FDA andmetel võib esineda ravimite koostoimeid patsientidel, kes kasutavad samaaegselt tsütokroom P450 (CYP450) substraate. Tsütokiinid IL1, IL4, IL6, IL10, IL13, TNF α ja IFN muudavad teadaolevalt CYP450 ensüüme, mistõttu soovitatakse Dupilumab raviga alustamisel ja lõpetamisel määrata patsientidel, kes kasutavad samaaegselt CYP450 substraate (nt. varfariin, tsüklosporiin) ravimi kontsentratsioon veres.¹⁴ Atoopilise dermatiidi patsientidel läbi viidud uuringus hinnati dupilumabi efekti CYP substraatide farmakokineetikale. Uuringu andmetel puudus dupilumabil kliiniliselt oluline toime CYP1A2, CYP3A, CYP2C19, CYP2D6, or CYP2C9 aktiivsusele.¹⁵

Uuringute puudumise tõttu ei ole soovitatav dupilumabi ravi ajal manustada patsientidele elus- ja nõrgestatud elusvaktsiine.

Konjunktiviidi ilmnemisel on vajalik silmaarsti konsultatsioon ja vajadusel ravi. Kergematel juhtudel on sobilikud lokaalsed glükokortikoidtilkad, raskematel juhtudel tsüklosporiin või takroliimus preparaadid.¹⁶

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Dokumendis esitatud andmed on korrektsed.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Patsiendigrupp, kellele Dupilumab ravi taotletakse, on vastavalt valikukriteeriumitele ammendanud alternatiivsed ravivõimalused.

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

Esitatud andmed on korrektsed.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Esitatud andmed on korrektsed. Kuna Dupilumab ei oma TH2 põletikureaktsiooni ravivat vaid moduleerivat toimet, on adekvaatseks haiguskontrolliks vajalik pikaajaline pidev ravi Dupilumabiga.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. *Tervishoiuteenuse osutaja* - andmed on korrektsed

9.2. *Tervishoiuteenuse osutamise tüüp* - Peale vastavasisulist väljaõpet võib ravimi manustamine toimuda kodus.

9.3. *Raviarve eriala* - andmed on korrektsed

9.4. *Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks* - Praeguste uuringute põhjal võib väita, et ravikuuri pikkus peab olema vähemalt 52 nädalat.

9.5. *Personali (täiendava) väljaõppe vajadus* - andmed on korrektsed

9.6. *Teenuseosutaja valmisolek* - andmed on korrektsed

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Esitatud andmed on korrektsed.

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

Esitatud hinnangud aastas lisanduvate patsientide kohta on adekvaatsed. Parandamist vajab ainult lisaandmete dokumendis välja toodud 4. aasta prognoos, kus ravi saajaid on välja toodud 40 asemel tegelikult 50 (10 uut + 40 juba ravil), kui ravikatkestajaid ei ole. Originaaltaotluses välja toodud arvutused on korrektsed.

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

Esitatud andmed on korrektsed.

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

Andmed on korrektsed

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Esitatud andmed on õiged. Kuna tegemist on retseptiravimiga, on võimalik ka koduse manustamise korral täpselt jälgida ja reguleerida ravimi skeemilevastavat annustamist retsepti õigeaegse väljastamisega.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Andmed on korrektsed. Uuringutes ei ole täheldatud ravimi mõju erinevust sõltuvalt soost, vanusest, eluviisidest vms. Ravimidooside kohaldamine ei ole vajalik.¹⁷

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Esitatud kohaldamise tingimused on adekvaatsed ja korrektsed.

17. Kokkuvõte

Ravi dupilumabiga (interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikehaga) taotletakse kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsuse järgselt patsientidele, kellel esineb järgmiste tingimuste koosesinemine:

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 FESS 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 (retsidiiveeruv polüpoos) ja/või kaasuva haigusena astma

Juhul kui patsiendil esineb kaasuvalt mõni muu 2. tüüpi põletik (astma, dermatiit) kaasatakse vajadusel konsiiliumisse kas pulmonoloog, immunoloog/allergoloog ja/või dermatoloog

Patsiendigrupp, kellele dupilumab ravi taotletakse, on vastavalt valikukriteeriumitele ammandanud alternatiivsed ravivõimalused.

Dupilumabiga läbi viidud III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringud (SINUS-24 ja SINUS-52) demonstreerisid uuringuperioodil kõikides esmastes (ninapolüüpide skoorile ja ninakinnisusele) ning teistes tulemusnäitajates (Lund MacKay skoor, sümptomite koguskoor, Pennsylvania Ülikooli lõhnatunde test, igapäevane lõhnakaudu ja SNOT-22 küsimustik) statistiliselt olulist paranemist ($p < 0,0001$).

Olulist ninakinnisuse vähenemist ja igapäevase lõhnataju paranemist täheldati juba esimesel hindamisel, 4. nädalal. Uuringutes täheldati ka anosmiaga patsientide osakaalu vähenemist. Vastavalt 74% ja 79% patsientidest oli lähteväärtusena anosmia, mis vähenes

24. nädalal tasemele 24% uuringus SINUS-24 ja tasemele 30% uuringus SINUS-52, võrreldes muutuste puudumisega platseeborühmas. Patsientidest, kelle rinosinusiidi visuaalse analoogskaala (VAS) skoor oli lähteväärtusena >7, saavutas dupilumabi rühmas suurem protsent patsientidest VAS-skoori ≤ 7 võrreldes platseeborühmaga (83,3% versus 39,4% uuringus SINUS-24 ja 75% versus 39,3% uuringus SINUS-52) 24. nädalal.

Kahe uuringu eelnevalt määratletud, arvukusele kohandatud koondanalüüsi kohaselt vähenes dupilumabiga ravi tulemusel märkimisväärselt süsteemse kortikosteroidi manustamine ja vajadus FESS operatsiooniks võrreldes platseeboga. Süsteemseid kortikosteroidide vajanud patsientide osakaal vähenes 74%. Süsteemsete kortikosteroidide ravikuuride koguarv aastas vähenes 75%. Operatsiooni vajavate patsientide osakaal vähenes 83%.

Dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele, ninapolüüpide skoorile ja ninakinnisusele, ning peamisele teisele tulemusnäitajale, Lund MacKay skoorile, oli eelneva kirurgilise raviga ja ravita patsientidel ühetaoline.

Kaasuva astmaga patsientidel täheldati FEV1 (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) ja astma kontrolli küsimustiku (ACQ-6) olulist paranemist 24. nädalal, sõltumata vere eosinofiilide lähteväärtusest. Mõlemas uuringus täheldati ACQ-6 paranemist kaasuva astmaga patsientidel.

Aspiriin/MSPVA põhjustatud hingasmitteede haigusega patsientidel oli dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele - ninapolüüpide skoor ja ninakinnisus, ning peamisele teisele tulemusnäitajale - siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoor, vastavuses ninapolüüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kogupopulatsioonis täheldatule.

Dupilumabi kõrvaltoimed on tagasihoidlikud ja harvad. Raskeid või surmaga lõppevaid kõrvaltoimeid uuringutes esinenud ei ole. Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) on süstekoha punetus ja turse, eosinofiilide kõrgeenenud tase veres (mis uuringute põhjal taandub ravieelsel tasemele 52. nädalaks) ja konjunktiviit.

Kuna esimene bioloogiline preparaat sai KRSwNP puhul ravinäidustuse 2019 oktoobris, on dupilumabi kajastus ravijuhendites hetkel veel puudulik. Üldised suunised bioloogiliseks raviks, ilma konkreetseid preparaate mainimata annab 2019 märtsis publitseeritud konsensusdokument *EUFORA (The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases) consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma*. Selle kohaselt on bioloogiliseks raviks sobilik KRSwNP patsient, kellel esineb eelneva kirurgilise ravi korral kolm allpool nimetatud kriteeriumit, kirurgilise ravi puudumisel 4 nimetatud kriteeriumit.:

1. Tõendatud tüüp 2 põletikureaktsioon
2. Vajadus süsteemse kortikosteroidravi jaoks 2 või enam korda viimase aasta jooksul
3. Oluliselt langenud elukvaliteet
4. Oluliselt langenud lõhnatundlikkus
5. Kaasuv astma

Tagamaks, et tervishoiuteenuse kasutamine oleks optimaalne, on vajalik 16. nädalal hinnatakse patsiendi ravivastust 3 kriteeriumi alusel: Ravivastus loetakse puuduvaks kui esineb vähemalt kaks tingimust kolmest:

1. SNOT-22 skoori püsimine samal tasemel või kliiniliselt oluline tõus võrreldes ravieelse tasemega.

2. Endoskoopiliselt hinnatud polüüpide püsimine samal tasemel või suurenemine võrreldes ravielse tasemega.
3. Antibiootikumi või süsteemse steroidi vajadus viimase 3 kuu jooksul, mis on seotud kroonilise rinosinusiidi ägenemisega (s.t antibiootikum ravi vajadus ei tulene mingist muust infektsioonist).

Puuduva ravivastuse korral ravi lõpetatakse. Ravivastus loetakse olemas olevaks, kui esineb üks või vähem nimetatud tingimustest. Ravivastuse hindamine peaks toimuma vähemalt üks kord aastas.

18. Kasutatud kirjandus

- 1) Wynn R et al. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *Laryngoscope*. 2004, May;114:811–813.
- 2) Mendelsohn D et al. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2011 Mar;120:162–166.
- 3) DeConde AS et al. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope*. 2017, Mar;127(3): 550-555
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321782/>
- 4) Wu AW et al. Factors affecting time to revision sinus surgery for nasal polyps: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2014, Jan;124:29–33.
- 5) Friedman WH et al. Intranasal and transantral ethmoidectomy: a 20-year experience. *Laryngoscope* 1990, Apr;100: 343-8.
- 6) Lawson W. The intranasal ethmoidectomy: an experience with 1,077 procedures. *Laryngoscope* 1991, Apr;101:367-71.
- 7) Dudvarski Z et al. Influence of asthma on quality of life and clinical characteristics of patients with nasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngology*. 2013, Mar;270(4):1379-1383.
- 8) Sahlstrand-Johnson P et al. The effect of endoscopic sinus surgery on quality of life and clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis - a multi-centre study. *Rhinology*. 2017, Sep;55(3)251-261.
- 9) Hummel T et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl*. 2016, Jan;56(1):1-30.
https://www.rhinologyjournal.com/Documents/Supplements/supplement_26.pdf
- 10) Toma S et al. Stratification of SNOT-22 scores into mild, moderate or severe and relationship with other subjective instruments. *Rhinology*. 2016, Jun;54(2):129-133.
- 11) Ren L et al. Biologics for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: state of the art. *World Allergy Organ J*. 2019, Aug;12(100050)1-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700446/>
- 12) Bachert C et al. 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*. 2019, Nov;394(10209):1638-1650.
- 13) Zakeri A et al. Immunomodulation by Helminths: Intracellular Pathways and Extracellular Vesicles. *Front Immunol*. 2018, Oct; 9: 2349.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194161/pdf/fimmu-09-02349.pdf>
- 14) FDA Dupixent® (Dupilumab) Injection, for Subcutaneous Use: US Prescribing Information. 2017. US Food and Drug Administration.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/7610551bl.pdf
- 15) Davis JD et al. Evaluation of Potential Disease-Mediated Drug-Drug Interaction in Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis Receiving Dupilumab. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Dec;104(6):1146-1154.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6282936/>

16) Aszodi N et al. Management of dupilumab-associated conjunctivitis in atopic dermatitis. J Dtsch Dermatol Ges. 2019 May;17(5):488-491

17) Dupilumab Ravimi omaduste kokkuvõte

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_et.pdf