

Tervishoiu toimetised



Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH53

Tartu Ülikool

2022

Raporti on koostanud:

Eva Juus, Tartu Ülikooli terviseinfo analüüsigrupi analüütik

Oliver Laidroo, Tartu Ülikooli arst-resident otorinolarüngoloogia erialal

Mihkel Plaas, TÜ Kliinikumi arst-õppejõud otorinolarüngoloogia erialal

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Mikk Jürisson, Tartu Ülikooli rahvatervishoiu kaasprofessor

Keeletoimetaja – Merily Šmidt

Viide raportile:

Juus E, Laidroo O, Plaas M, Kiivet R, Jürisson M. Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis. TTH53. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.

Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi ravis:

ISBN 978-9985-4-1293-0 (pdf)

Raport koostati perioodil 18.03.2021—18.05.2022. Raporti koostamist toetas Eesti Haigekassa.

Sisukord

Lühendid ja mõisted	4
Kokkuvõte	5
1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused	7
2. Metoodika.....	8
3. Krooniline rinosiniit ja ninapolüpoos	9
3.1. KRS-i epidemioloogia, patogenees, sümptomaatika ja diagnoosimine	9
3.2. KRS-i haiguskoormus	10
3.3. Ravivõimalused ja meetodid	13
3.4. Ravi Eestis.....	15
4. Bioloogiliste ravimite efektiivsus.....	19
4.1. Dupilumab.....	19
4.2. Omalizumab	23
4.3. Ravijuhendite soovitused	24
4.4. Ravimite efektiivsuse kokkuvõte	26
5. Ravimite kulutõhususe uuringud.....	27
5.1. Kulutõhususe uuringute metoodika.....	27
5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused.....	28
6. Kulutõhususe arvutamise metoodika	29
6.1. Analüüsis kasutatud eeldused ja sisendid.....	29
7. Kulutõhususe analüüsi tulemused	33
7.1. Baasstsenaariumi tulemused	33
7.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused	33
8. Eelarve mõju analüüs	36
8.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid	36
8.2. Ravimikulude prognoos	37
9. Järeldused.....	38
Kasutatud kirjandus.....	40
Lisa 1. Lähteülesanne	51
SUMMARY	53

Lühendid ja mõisted

EPOS – Euroopa seisukohad rinosinusiidi ja nina polüpoosi kohta (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps)

FESS – ingl *endoscopic sinus surgery*; endoskoopiline siinuse operatsioon

ICER – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr, suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega.

KRS – krooniline rinosinusiit

KRSsNP – kroonilise rinosinusiidi polüpoosita vorm, ingl *chronic rhinosinusitis without nasal polyps* (CRSsNP)

KRSwNP – kroonilise rinosinusiidi polüpoosiga vorm, ingl *chronic rhinosinusitis with nasal polyps* (CRSwNP)

NPS – ingl *nasal polyps score*; bilateraalne endoskoopiline ninapolüüpide skoor

QALY – ingl *quality adjusted life year*; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale.

SNOT-22 – ingl 22-item Sinonasal Outcome Test; haigete elukvaliteedi küsimustik

TNSS – ingl *total nasal symptom score*; kogu ninasümptomite skoor

UPSIT – ingl University of Pennsylvania Smell Identification Test; Pennsylvania Ülikooli lõhnatundmise test

VAS – ingl Visual Analogue Test; haigete elukvaliteedi hindamise instrument skaalal 0–10

Kokkuvõte

Krooniline rinosiniit (KRS) on nina- ja ninakõrvalurgete limaskesta põletik, mille mõju tervisele on võrreldav krooniliste südame- ja kopsuhaigustega. Kuna KRS-i levimus ühiskonnas on suur ning enamik haigetest on tööealised, on haigusel ka märgatav sotsiaalmajanduslik mõju. Näiteks USA-s on KRS arvatud kümne enim majanduslikku kahju põhjustava haiguse hulka.

Patofüsioloogiliselt viib KRS-i tekkeni immuunsüsteemi põhjustatud põletik. Sõltuvalt ninapolüüpide esinemisest jagatakse KRS polüpoosiga (KRSwNP) või polüpoosita (KRSsNP) vormiks. KRSwNP sümptomaatika on raskem, haigus on sageli seotud astma ja NSAID-talumatusega ning patsiendid on tihti resistentsed ka glükokortikoidravile. Seetõttu vajavad KRSwNP patsiendid võrreldes polüpoosita haigetega sagedamini ja rohkem operatsioone, sealhulgas suuremahulisi kordusoperatsioone. Hinnanguliselt moodustab polüpoosiga KRS kuni 1/3 KRS-i juhtudest.

KRS on nagu ka astma väljaravimatu haigus, mille puhul on ravi eesmärk saavutada hea sümptomaatiline kontroll. KRS-i raviks rakendatakse nii konservatiivset kui ka kirurgilist ravi. Konservatiivseks raviks kasutatakse valdavalt intranasaalseid ja süsteemseid kortikosteroide, kirurgiliseks raviks endoskoopilist ninaõõne kirurgiat. Mõni KRS-i patsient allub ravile raskesti ja senised ravimeetodid ei anna soovitud tulemust. Raskelt haigetele on uue meetodina näidustatud bioloogiline ravi – monoklonaalsed terapeutilised antikehad, mis mõjutavad otseselt immunoloogilisi põletikumediaatoreid. Praegu on ninapolüpoosi raviks näidustatud dupilumab (IL-4-vastane antikeha, Sanofi-Aventis) ja omalizumab (IgE-vastane antikeha, Novartis).

Olemasoleva tõenduse alusel on mõlemad ravimid KRS-i raviks efektiivsed. Nii dupilumab kui ka omalizumab on kolmanda faasi uuringutes näidanud head ohutusprofiili ning kliinilist toimet kõikides primaarsetes ja sekundaarsetes tulemusnäitajates. Kõrvaltoimete esinemissagedus on väiksem kui platseebot saanud uuritavatel.

Tõendus ravimite kulutõhususe kohta on piiratud. Dupilumabi kulutõhususe kohta on avaldatud vaid kaks uuringut, mille tulemused varieeruvad. Ühes uuringus oli dupilumab võrdluses kirurgilise raviga kallim ja vähem efektiivne, teises uuringus võrreldi dupilumabi kasutamist kirurgilise ning sellele järgneva medikamentoosse raviga. Dupilumab osutus võrdlusravist

efektiivsemaks, kuid täiendkulu tõhususe määr (ICER) oli 273 181 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta. Omalizumabi kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei leitud.

Bioloogiliste ravimite kulutõhususe arvutamiseks Eesti andmetel tehti lihtsustatud analüüs, milles arvestati dupilumabi ja omalizumabi elukvaliteedi hinnangutega, ravimite hindade ja teiste ravikuludega ning katkestamismääradega raviefekti puudumise või kõrvaltoimete tekkimise tõttu. Kulutõhususe hindamise aluseks võeti populatsioon, kes oli varem vähemalt kahel korral saanud kirurgilist ravi.

Kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemuste järgi võidetakse kolme aasta jooksul võrreldes praeguse raviga dupilumabi kasutamisega 0,55 ja omalizumabi kasutamisega 0,45 QALY-t inimese kohta. Dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel kolme aasta perspektiivis on lisanduv kulu patsiendi kohta vastavalt 27 000 ja 37 000 eurot, ICER on dupilumabi kasutamisel 48 620 eurot ja omalizumabi kasutamisel 82 158 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis jääb dupilumabi kasutamisel ICER vahemikku 33 301 – 50 278 ja omalizumabi kasutamisel vahemikku 57 586 – 82 936 eurot lisanduva QALY kohta, kusjuures kõige enam mõjutab analüüsi tulemusi bioloogiliste ravimite hind.

Eelarve mõju analüüs koostati sarnaselt kulutõhususe analüüsiga kolme aasta perspektiivis eeldusel, et bioloogilise ravi kasutajate sihtrühm Eestis on 55 KRS-i haiget. Esimesel aastal alustab neist ravi 25 patsienti ja igal järgneval aastal lisandub veel 15 patsienti. Praeguse ravipraktika korral oleks kolme aasta kumulatiivne kulu kõigi ravisaajate kohta 177 000 eurot, dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel oleks kumulatiivne lisakulu vastavalt 514 000 eurot ja 720 000 eurot.

1. Raporti eesmärk ja uurimisküsimused

Kroonilise rinosinusiidiga patsientidest kolmandikul esinevad polüübid. Kui haigus ei allu ravile ninasiseste kortikosteroididega, on alternatiiviks kirurgiline ravi, kuid pärast kirurgilist ravi tekivad polüübid taas pooltel haigetel. Dupilumab ja omalizumab on bioloogilised ravimid, mis on näidustatud täiendava ravimina ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel.

Analüüsi eesmärk on hinnata bioloogiliste ravimite dupilumabi ja omalizumabi efektiivsust ja kulutõhusust ninapolüpoosi ravis. Lähteülesandest (lisa 1) tulenevad järgmised uurimisküsimused:

1. Milline on tõendus dupilumabi ja omalizumabi efektiivsuse kohta võrreldes olemasolevate ravimeetoditega? Mida ütlevad uuringutes tulemusnäitajatenä kasutatud skoorid (ninakinnisuse skoor, ninapolüüpide skoor, sümptomite koguskoor jpt) ravimite kliinilise kasu kohta?
2. Milline on dupilumabi ja omalizumabi kasutajate sihtrühm, kus ravim oli kõige efektiivsem?
3. Milline on olemasolev tõendus dupilumabi ja omalizumabi kulutõhususe kohta?
4. Milline on dupilumabi ja omalizumabi kulutõhusus Eestis?

Raporti alguses kirjeldatakse lühidalt kroonilise rinosinusiidi ja ninapolüpoosi kulgu, epidemioloogiat ja ravivõimalusi. Seejärel kirjeldatakse teaduskirjanduse põhjal dupilumabi ja omalizumabi efektiivsust ning kulutõhusust ninapolüpoosi ravis. Viimastes peatükkides kirjeldatakse bioloogiliste ravimite võimalikku kasutamist Eestis ning esitatakse uurimisküsimustest lähtuvad järeldused.

2. Metoodika

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljund on raport, milles sünteesitakse süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil tõenduspõhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Tõendusmaterjal dupilumabi ja omalizumabi kliinilise efektiivsuse kohta

Teaduskirjanduse otsing andmebaasis PubMed tehti mais-juunis 2021. Arvestades ravimite kasutuselevõtu aega, otsiti teaduskirjandust, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2017. Andmebaasis PubMed tehtud päring andis 15 süstemaatilist ülevaadet, meta-analüüsi ja kliinilist juhuslikustatud uuringut dupilumabi ja omalizumabi efektiivsuse kohta. Pealkirja ja sisukokkuvõtte alusel kaasati neist uuringusse kolm.

Tõendusmaterjal dupilumabi ja omalizumabi kulutõhususe kohta

Kulutõhususe uuringute otsing andmebaasis PubMed tehti 2021. aasta novembris, kasutades päringut „(chronic rhinosinusiit[Title]) AND (cost[Title])“. Otsingu tulemusel leiti 25 ingliskeelset allikat, millest kaasati lühikokkuvõtete alusel kaks kulutõhususe uuringut.

Kroonilise rinosinusiidi ravikulude hindamine

Eesmärgiga kirjeldada kroonilise polüpoosse rinosinusiidi haigete ravi ja kulusid ravikindlustuse eelarvele ning hinnata bioloogiliste ravimite sihtrühma suurust Eestis, küsiti Haigekassalt andmeid 2020. aastal vastaval operatsioonil käinud haigete raviteenuste, retseptide ja töövõimetuslehtede kohta. Raviarved, retseptid ja töövõimetuslehed kaasati viimase viie aasta kohta ehk nende alguskuupäev oli vahemikus 01.01.2016–31.12.2020.

Raviarved, retseptid ja töövõimetuslehed reastati isikute kaupa, et jälgida haigete raviteekonda ja sellest tulenevaid kulusid. Analüüsi tulemused on esitatud peatükis 3.4.2.

3. Krooniline rinosinusiit ja ninapolüpoos

Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete limaskestast põletik, haigus jagatakse ägedaks ja krooniliseks. Äge rinosinusiit on valdavalt viirusliku külmetushaiguse tulemus ja seda põeb iga-aastaselt vähemalt 6–15% elanikest. (1) Siinses analüüsis keskendutakse kroonilisele rinosinusiidile, millel on suur mõju haigete tervisele seotud elukvaliteedile. Kuna enamused haigetest on tööealised, lisandub ravikuludele oluline sotsiaalmajanduslik mõju.

3.1. KRS-i epidemioloogia, patogenees, sümptomaatika ja diagnoosimine

Kroonilise rinosinusiidi (KRS) levimus on küsitlusuuringu alusel Euroopas suur, keskmiselt 10,9% (6,9–27,1%). (2) Kroonilisel rinosinusiidil eristatakse kliiniliselt kahte vormi: polüpoosiga (KRSwNP) või polüüpideta (KRSsNP).

Patofüsioloogiliselt jagatakse KRS primaarseks ja sekundaarseks. Sekundaarse puhul esineb patsiendil muu primaarne haigus, mis põhjustab KRS-i. Mõlemad jagunevad lokaalseks (unilateraalne) ja difuusseks (bilateraalne) vormiks. Patofüsioloogiliselt eristatakse kahte peamist endotüüpi (T1 ja T2) vastavalt sellele, millised T-helperi rakud immunoloogilist põletikku juhivad (1). Nii astma kui ka KRSwNP jagavad ühist patofüsioloogilist mehhanismi, mille aluseks on 2. tüüpi põletik, mida iseloomustab eosinofiilne hingamisteede põletik, mis on seotud 2. tüüpi põletikule iseloomulike tsütokiinidega (IL4, IL5 ja IL13) ning tsirkuleeriva ja/või lokaalse IgE-ga. (3)

KRS-i patsientide peamised sümptomid on ninakinnisus, ninaeritis (kas eesmine või tagumine), lõhnatajuhäired ning näopiirkonna valud või survetunne. (1) KRSwNP puhul esinevad patsientidel tihti unehäired ja uneapnoe. (4) Kuni 25%-l KRS-i patsientidest esineb depressioon. (5) Polüpoosiga vormi (KRSwNP) puhul häirib patsiente kõige rohkem ninakinnisus ja lõhnatajuhäire, polüpoosita (KRSsNP) vormi korral samuti ninakinnisus. (6) Patsientide jaoks on suureks probleemiks ka varajane ärkamine ja väsimus. (6) Kirurgilise ravi tähtsaimaks tulemiks hindas 93% patsientidest ninahingamise paranemist. Olulised on veel lõhna-/maitsemeele, ninaneelunohu ja nekvaliteedi paranemine, paksu ninaeritise kadumine, nuuskamisvajaduse vähenemine. (7)

KRS-i diagnoositakse sümptomite, nende kestuse ja objektiivsete uuringute (kompuutertomograafia ja/või endoskoopia) alusel. (8) KRS diagnoositakse, kui esineb kaks

või enam sümptomeid järgmisest loetelust: limajas-mädane eritis ninast (eesmine või ninaneelunohu), ninakinnisus või turse, vähenenud või kadunud lõhnatundlikkus, survetunne või valulikkus näopiirkonnas. Diagnoosi eelduseks on, et sümptomite kestus peab ületama 12 nädalat ja üks sümptomitest peab kindlasti olema kas eritis ninast või ninakinnisus. Diagnoosi peab kinnitama kas endoskoopiline leid (polüübid ja/või limajas-mädane eritis ja/või turse keskmises ninakäigus) ja/või kompuutertomograafiline (KT) leid (limaskestalised muutused ostiomeetaalkompleksis või paranasalsiinustes).

3.2. KRS-i haiguskoormus

Haiguskoormuse kirjeldamiseks antakse raportis esmalt ülevaade haiguse raskuse hindamise meetodikast, seejärel kirjeldatakse haiguse mõju elukvaliteedile ja selle majandusmõju.

3.2.1. KRS-i raskuse ja dünaamika hindamise instrumendid

SNOT-22 (Sinonasal Outcome Test) on rahvusvaheliselt (sh Eestis (9)) valideeritud küsimustik KRS-i patsientide haiguskoormuse hindamiseks. Test koosneb 22 küsimusest ja koguskoor on vahemikus 0–110 punkti, kus kõrgem skoor tähendab suuremat haiguskoormust ja raskemat sümptomaatikat. SNOT-22 peegeldab patsiendi elukvaliteeti ning seal esinevad küsimused võib jagada nelja alakategooriasse: nasaalsed sümptomid, otoloogilised ja näoaluga seotud sümptomid, unekvaliteediga seotud sümptomid ning emotsionaalset stressi peegeldavad sümptomid. (10) SNOT-22 MCID (*minimal clinically important difference*) ehk minimaalne kliiniliselt oluline ravivastus on SNOT-22 skoori vähenemine $\geq 8,9$ punkti. (11)

Bilateraalse endoskoopilise ninapolüüpide skoori (ingl *nasal polyps score*; NPS) määramiseks hinnatakse polüüpide esinemist nina mõlemas sõõrmes kategooriaskaalal (0 = polüüpe ei ole; 1 = ninaõõnes on 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 keskmise ninakarbiku keskel; 4 = suured polüübid, mis põhjustavad ninasõõrme alumise osa täielikku obstruktsiooni). Koguskooriks liidetakse parema ja vasema ninasõõrme skoor, maksimaalne tulemus võib olla kaheksa punkti. MCID hindamiseks puudub konsensus, kuid uuringutes on tihti kasutatud ühepoolset skoori vähenemist kahe punkti võrra või kui bilateraalne endoskoopiline ninapolüüpide skoor langeb alla nelja punkti.

UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) on lõhnatundlikkuse mõõtmiseks välja töötatud test, mis koosneb 40 mikrokapslis lõhnaainest, kusjuures igale lõhnale peab nelja valikvastuse seast leidma sobiva. Normaalne lõhnataju annab 35–40 punkti, kerge mikrosmia 31–34 punkti, mõõdukas mikrosmia 26–30, tugev mikrosmia 19–25 punkti ja täielik anosmia alla 19 punkti. (12) Uuringutes on kasutatud MCID paranemist 4 punkti ehk 10% võrra. (13, 14)

TNSS (*total nasal symptom score*) on nasaalsete sümptomite hindamiseks välja töötatud küsimustik, mis koosneb klassikaliselt neljast või viiest küsimusest, mille eest võib saada maksimaalselt 12–15 punkti. Hinnatakse nasaalsete sümptomite (ninakinnisus, ninaeritis, silmade vesistamine / nina sügelemine, aevastamine) esinemist: 0 – sümptomeid ei esine, 1 – esinevad kerged sümptomid, 2 – keskmise raskusega sümptomid, 3 – tugevad sümptomid. (15) TNSS-i MCID on 30% TNSS-i maksimaalsest väärtusest. (16)

Lund-Mackay skoor on kroonilise rinosinusiidi raskusastme hindamine kompuutertomograafilisel uuringul paranasaaalsiinuste varjustatuse alusel. Hinnatakse eraldi frontaalsiinust, maksillaarsiinust, eesmisi ja tagumisi etmoidaalrakke, sfenoidaalsiinust ning ostiomeetaalkompleksi. Kõrgem skoor tähendab raskemat haigust ja enamast varjustatust. Iga anatoomiline struktuuri varjustatus annab kuni 2 punkti: 0 – normaalne leid, 1 – osaline varjustatus, 2 – täielik varjustatus. Vasaku ja parema ninapoole tulemused liidetakse kokku. Maksimaalselt võib saada 24 punkti. (17)

Ninakinnisuse skooris hindab patsient skaalal 0–3 oma ninakinnisust. Patsient vastab küsimusele „Kas mu nina on kinni?“ 0 – üldse mitte, 1 – kergelt, 2 – keskmiselt, 3 – väga kinni. (18)

3.2.2. KRS-i mõju elukvaliteedile

KRS-iga seotud elukvaliteedi hinnang visuaalsel analoogskaalal (VAS, 0–10 punkti) on KRSwNP puhul 8,2 ning KRSsNP puhul 7,8 punkti. (19) KRS-i patsientide keskmine SNOT-22 skoor uuringutes on 42,0 punkti võrreldes kontrollrühma 9,3 punktiga. (19) Peab arvestama, et SNOT-22 skoor, mis ületab 40 punkti, tähendab juba olulist elukvaliteedi langust. (1) Normaalseks SNOT-22 skooriks loetakse 7,0. (20) Preoperatiivselt on SNOT-22 skoor KRSsNP patsientide hulgas kõrgem ehk 44,2 vs. KRSwNP puhul 41,0. (19) Naistel on KRS-i

sümptomid tugevamad ning mõju elukvaliteedile suurem kui meestel, mõõdetuna nii SF-36 (Short-Form Survey 36) kui ka EQ-5D järgi. (21, 22)

Kokkuvõttes on KRS-iga seotud patsientidel elukvaliteedi langus suur. Üldise tervisega seotud elukvaliteedi hindamise EQ-5D küsimustiku järgi on KRS-i patsientide elukvaliteet võrreldav teiste krooniliste haigustega, nagu näiteks astma. (14) Elukvaliteedi langus on suurem kui südamepuudulikkuse või stenokardia puhul. (23) KRS-i põhjustatud elukvaliteedi langus on suurem depressiooni esinemisel. (21)

3.2.3. KRS-i majandusmõju

KRS-i majandusmõju on suur. KRS-i tekitatud kulutused tervishoiusüsteemile on suuremad kui näiteks ägeda astma või peptilise haavandtõve korral. (24) KRS-i patsientidel USA-s on 43% rohkem ambulatoorseid ning 25% erakorralisi viisite kui tavapopulatsioonis. (25) USA-s on tervishoiukulud ühe KRS-i patsiendi kohta aastas keskmiselt 2609 USA dollarit vs. 2974 Inglise naela Euroopas. (25–27) 2002. aasta uuringu järgi olid otsesed ravikulud Euroopa ülikooli haiglates ravitud raske ninapolüpoosi korral keskmiselt 1861 eurot aastas. (28) Hollandi 2020. aasta uuringu järgi olid otsesed ravikulud KRSwNP patsientidele 1501 eurot ning kaudsed kulud 5659 eurot aastas. (29) Ravikulutused tõusevad üks aasta enne planeeritavat operatiivset ravi sagedamate ambulatoorsete visiitide, ravi ja uuringute tõttu. (30) Endoskoopilise siinuse operatsiooni (FESS) hind varieerub sõltuvalt riigist: USA-s keskmiselt 8500 – 11 000 USA dollarit, Kanadas 3700 dollarit, Taiwanis 1900 dollarit ning Indias 1100 dollarit. (30–32) Operatsiooni ja vahetu postoperatiivse perioodi kulud olid USA-s tehtud uuringu alusel keskmiselt 7725 USA dollarit patsiendi kohta. On näidatud, et kirurgilise ravi järel tervishoiukulud vähenevad. Esimesel postoperatiivsel aastal on kulutused 1524 USA dollarit ja teisel aastal 1118 USA dollarit. (30) KRSwNP kulud ei ole üldjuhul suuremad kui KRSsNP kulud, välja arvatud juhtudel, kus ninapolüpoos retsiveerub. (33) KRSwNP korral on kulud suuremad patsientide hulgas, kes vajavad kirurgilist ravi, kellel on kaasvalt astma ning kes saavad suukaudseid kortikosteroide või makroliide. (34) Suurimad kulud on seotud patsientidega, kes vajavad korduvat kirurgilist ravi. (35)

Suured on ka kaudsed kulud. Majanduslik kahju puudutud töötundide või vähenenud produktiivsuse tõttu ületab otsesid tervishoiukulusid. (33) Rinosinusiidiga patsiendid puuduvad töölt keskmiselt 5,7 päeva aastas. (24) Patsiendid, kes vajavad KRS-i tõttu kirurgilist ravi, puuduvad enne operatsiooni 6,5% tööajast, ning nende töö efektiivsus on 36% väiksem.

Kokkuvõttes tähendab see 38% tööproduktiivsuse langust. (36) Raske KRS-i patsientide seas on puudunud tööpäevade arv 25–39 päeva aastas, mis tähendab ühes aastas patsiendi kohta kaudseid kulusid summas 10 000 USA dollarit. (37) Euroopas on puudunud tööpäevi patsiendi kohta 18,7. (26) Teise uuringu kohaselt põhjustab KRS puudunud tööpäevi 10,6, produktiivsuse langust 30,4 päeva ja tasustamata töökadu 23,7 päeva aastas, mis toob endaga aastas kaasa kaudseid kulusid patsiendi kohta summas 5659 eurot. (27) Operatiivse ravi järel taastub patsientide produktiivsus märgatavalt rohkem võrreldes patsientidega, kes valivad konservatiivse ravi. (37–42)

3.3. Ravivõimalused ja meetodid

Sarnaselt astmaga ei ole võimalik KRS-i välja ravida. Ravi eesmärk on saavutada hea sümptomaatiline kontroll, parandada elukvaliteeti ja vähendada süsteemsete steroidkuuride vajadust. (1)

Konservatiivse ravi ehk *appropriate medical therapy* (AMT) alustaladeks on ninaloputused NaCl/Ringer-laktaat lahusega ja intranasaalsed kortikosteroidid. (1, 43) Eelistama peaks isotoonilisi lahuseid. (44–46) Loputamisel suuremahulisi koguseid kasutades jõuab lahus paremini maksillaar- ja frontaalsiinustesse. (47) Intranasaalsete kortikosteroidide kasutus vähendab sümptomeid SNOT-22 küsimustiku järgi keskmiselt 5,46 võrra (95% CI 8,08, 2,84). (48–54) Intranasaalsete kortikosteroidide valikul ei ole vahet, kas kasutada mometasooni, flutikasooni või budesoniidi. (48, 50, 55–63) Suukaudsetel kortikosteroididel on efekt polüüpide suuruse vähendamisel ja sümptomite leevendamisel, kuid neid kasutatakse ainult lühiajaliselt just süsteemsete kõrvaltoimete tõttu. (1, 64–67) Kliinilises praktikas kasutatakse ka antileukotrieene (montelukast), kuid seda on EPOS 2020 (1) tööriühm soovitanud ainult juhul, kui patsient ei talu intranasaalseid kortikosteroide. Montelukasti toime monoteerapiana võrreldes steroidspreiga on nõrgem. (1) Postoperatiivselt ei ole montelukast intranasaalsete kortikosteroidide lisaravina efektiivsem kui intranasaalsete kortikoidide monoteerapia. (68) Lisaravina võib kindlatel patsiendirühmadel kasutada ka pikaajalisi > 12 nädala kestvaid antibiootikumi- ehk makroliidikuure. (69–71) Uuringute tulemused sellise ravi efektiivsuse kohta on vastukäivad ja olemasolevate uuringute kvaliteet halb. (1, 72, 73)

Konservatiivse ravi efektiivsust hinnatakse 6–12 nädala pärast. (1) Ebapiisava ravivastuse korral on näidustatud kirurgiline ravi FESS (*functional endoscopic sinus surgery*). (74) FESS-i eesmärk on parandada siinuste ventilatsiooni ja luua hõlpsasti kontrollitav ruum (nn *common*

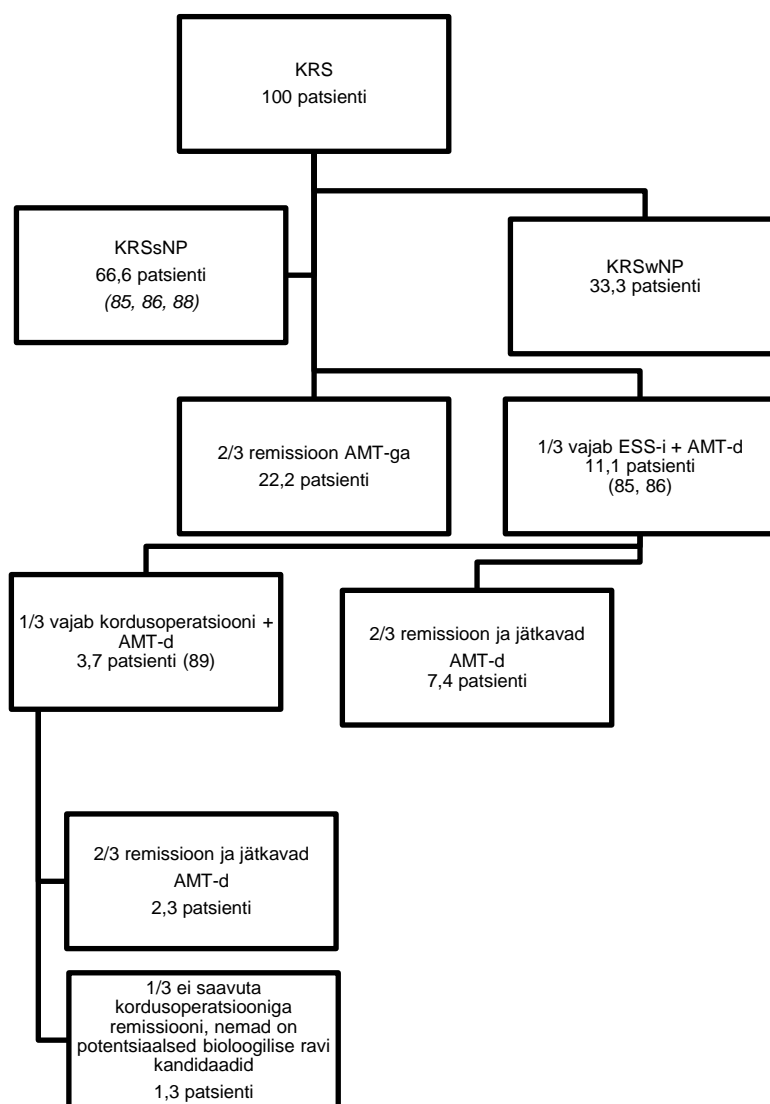
cavity), mis parandab steroidspreide kohalejõudmist siinuste limaskestadele. (75) FESS ei mõjuta aga haiguse aluseks olevaid patofüsioloogilisi mehhanisme. (76) Soomes on FESS-i levimus 1000 inimese kohta 0,71. (77) Ühendkuningriigis on see näitaja 0,53 ja USA-s 0,94 ehk USA-s tehakse 1000 inimese kohta peaaegu kaks korda rohkem operatsioone kui UK-s. (37, 78)

Kirurgilise ravi näidustuse hindamiseks võib kasutada ka KRS-i raskuse ja dünaamika instrumente. On välja pakutud, et komplikatsioonideta KRS-i operatiivseks läveks peaks Lund-Mackay skoor olema ≥ 1 , SNOT-22 ≥ 20 . (38) Varajasel (< 12 kuu esmasest diagnoosist) opereerimisel on sümptomaatiline paranemine parem kui hilisel (12–60 või > 60 kuud diagnoosist) ning remissioon esineb pikemalt. (79) Efektiivne kirurgiline ravi parandab elukvaliteeti tunduvalt rohkem kui konservatiivne ravi. (80) Esimese FESS-i järel raske KRS-i korral paraneb SNOT-22 skoor (SNOT-22 > 40) postoperatiivselt üle 50%. Patsientidel, kellel on SNOT-22 preoperatiivselt 45 punkti, on keskmine paranemine 25,2 punkti (95% CI 22,3–27,8), ning kui SNOT-22 on 60, on see vastavalt 31,9 (95% CI 26,4–36,4) punkti. (81)

Kirurgiline ravi ei taga aga alati pikaajalist ravivastust. (82) Kordusoperatsiooni vajadus tekib 90 kuu jooksul operatsioonist keskmiselt 16,2%-l patsientidest. (83) Suurem kordusoperatsiooni tõenäosus esineb allergilise seensinusiidi, AERD (*aspirin exacerbated respiratory disease*) ja astma puhul ning juba varasema kordusoperatsiooni korral. (83) Vajadus kordusoperatsioonide järgi on suurem KRSwNP patsientide seas. (84, 85) Lisaks on KRSwNP ravile raskemini alluv, operatsiooni maht on suurem, haarab suurema tõenäosusega kõiki paranasaalsiinuseid ning ka operatsiooniaeg on pikem. (86) Samuti on iga operatsiooni järel remissiooni aeg lühem, mistõttu peab patsiente haiguse arenedes aina sagedamini opereerima. (87) KRSwNP levimus on väiksem kui KRSSNP puhul, kuid näiteks UK-s moodustavad KRSwNP operatsioonid 2/3 kõikidest FESS-i operatsioonidest (USA-s vastavalt 1/3). (86, 88) Polüüpidega vormi puhul on kordusoperatsiooni vajadus suurem 2. tüübi põletikulise protsessi puhul. (89) Kaasuvate 2. tüübi põletikuliste haiguste puhul on FESS ebaefektiivne ligikaudu 48% juhtudest (82), kuna suukaudsed kortikosteroidid ja korduv FESS ei mõjuta KRSwNP tekke aluseks olevat 2. tüübi põletikku. (90)

3.4. Ravi Eestis

Joonisel 1 on ära toodud saja KRS-i diagnoosiga patsiendi jagunemine, eeldatav raviteekond ning potentsiaalne bioloogilise ravi saajate hulk. Joonisel toodud arvutused põhinevad kirjandusel ja eksperdiarvamusel. Arvutus põhineb eeldusel, et kõik KRS-i diagnoosiga patsiendid otsivad aktiivselt meditsiinilist abi ja osalevad ravis. Saja patsiendi kohta umbes 1/3-1 (33,3 patsienti) esineb KRSwNP. 2/3 KRSwNP patsientidest saab piisava raviefekti konservatiivsest ravist (AMT), 1/3 patsientidest (11,1 patsienti) vajab kirurgilist ravi (FESS). Kui FESS-i järel ei paraneta ja ka AMT ei anna soovitud tulemust, tuleb teha kordusoperatsioon. Kordusoperatsiooni vajadus võib sõltuda kirurgist ning esmase operatsiooni ulatusest. Otsmikukoopale on kõige raskem läheneda ning sellel esineb ka kõige suurem kordusoperatsiooni vajadus. (91) Patsientidest, kes vajavad kordusoperatsiooni, ei saavuta remissiooni umbes 1/3 (1,3 patsienti) ning nemad ongi potentsiaalsed bioloogilise ravi kandidaadid.



Joonis 1. KRS-i diagnoosiga patsientide jagunemine, eeldatav raviteekond ning potentsiaalne bioloogilise ravi saajate hulk

AMT – ninaloputused füsioloogilise lahusega, intranasaalne kortikosteroid, INKS-i sobimatusel korral antileukotrieen (montelukast), KRSsNP puhul kontrolli saavutamiseks ka vajadusel pikaajaline antibiootikumravi makroliididega, +- suukaudne kortikosteroidravi.

FESS – Haigekassa loetelus teenusekoodid 51007 endonasaalne etmoidofrontotoomia, 51011 funktsionaalne endoskoopiline antrastoomia, 51012 funktsionaalne endoskoopiline etmoidofrontotoomia. 51007 puhul ei kasutata endoskoopi ning tehakse näiteks pealambi ja ninapeegli (tänapäeval iganenud meetod), aga eesmärk on operatsioonil täpselt sama.

3.4.2 Ninapolüpoosiga KRS-i ravikulud Eestis

Uute ravimite kulutõhususe hindamise eeldus ninapolüpoosi põdevate haigete ravis on teadmine, milline on sihtrühma haigete ravi tavapraktika Eestis. Selle alusel saab hinnata uue ravimi mõju ravikindlustuse eelarvele. Eesti tavapraktika kaardistamiseks KRS-i haigete ravis ja sellega seotud kulude hindamiseks tehti raporti jaoks päring Eesti Haigekassast sihtrühma haigete raviteenuste, retseptide ja töövõimetuslehtede kohta. Küsiti andmeid isikute kohta, kellel oli 2020. aastal vähemalt üks KRS-i operatsiooni arve.

Vastaval operatsioonil käinud haigeid oli Eestis kokku 843. Neist 693 ei olnud aastatel 2016–2019 sarnast operatsiooni läbinud ja ei kuulu uute bioloogiliste ravimite kasutajate potentsiaalsesse sihtrühma. 57% operatsioonidest tehti põsekoopa funktsionaalne endoskoopiline avamine (DMB20), 13%-l endoskoopiline etmoidektoomia (DNB20) ja 30%-l mõlemad operatsioonid. Kaks operatsiooni läbinud isikutel oli operatsioonide vahe keskmiselt 714 päeva ehk natuke vähem kui kaks aastat ja enam kui kahe operatsiooni korral lühenes vaheaeg ühele aastale.

Edasine analüüs käsitleb 150 haiget, kelle jaoks 2020. aastal toimunud operatsioon oli ajavahemikul 2016–2020 vähemalt teine. See valim kirjeldab haigeid, kes on läbinud vähemalt kaks operatsiooni ehk esimene operatsioon ei lahendanud probleemi – selliste haigete ravikulud on lähtekohaks uute ravimite kasutuselevõtule.

Antud ajavahemikul oli kaks sarnast operatsiooni läbinud 121 haiget (81%) ja rohkem kui kaks (maksimaalselt viis) operatsiooni tehti 29 haigele (19%). Edasi piirati raportis vaatlusperioodi ajavahemikule teadaolevalt esimese operatsiooni ajast kuni 31.12.2020 või kuni surmani, kokku oli 150 haige kohta arvestuses 396 inimaastat (mediaan 2,6 aastat). Valimis oli mehi 63%, haigete keskmine vanus oli 46 aastat ja tööealisi (18–65 a) patsiente oli 75%. Astma oli raviarvetele kantud diagnooside (RHK-10 kood J45) ja astmaravimite (ATC kood R03) kasutuse põhjal kaasuvaks haiguseks vastavalt 10%–40% haigetest. Teistel põhjustel kui ninapolüpoosi operatsioonid vajab haiglaravi 39 haiget (26%) kokku 63 korral. Kõik haiged käisid eriarsti vastuvõtul keskmise sagedusega 6,2 korda aastas ja perearsti vastuvõtul keskmiselt 5,2 korda aastas. EMO-s käis 69 haiget (46%) keskmiselt 2,1 korda aastas. Raviarvete kogusumma isiku kohta on 2357 eurot aastas ja 56% (1318 eurot) kuludest tulenes ninapolüpoosi operatsiooni arvetest. Ülejäänud ravikulud kogunesid arstikülastustest ja haiglaravist.

Ravimeid kasutasid kõik 150 haiget. Keskmiselt osteti aastas välja 18 retsepti, retseptide kogumaksumus isiku kohta oli 311 eurot. Vähemalt kaks nasaalse preparaadi (ATC kood R01) retsepti ostis aastas välja 104 haiget (69%), keskmiselt osteti välja 5,1 retsepti aastas. Suukaudseid glükokortikosteroide kasutas kokku 76 isikut, sh ostis välja vähemalt kaks retsepti aastas 12 isikut (8%).

Valimis oli tööealisi (18–64 a) haigeid 112 (75%). Töövõimetuslehti oli kokku 95 isikul ehk 63%-l valimist, sealhulgas pensioniealistel. Aasta keskmine töövõimetuspäevade arv oli 37 ja töövõimetuslehtede arv 2,8, väljamakstud summa patsiendile oli 542 eurot vaatlusaasta kohta. Kokkuvõttes tasus Haigekassa iga haige eest 3210 eurot aastas, sh 2357 eurot raviarvete, 311 eurot ravimite ja 542 eurot töövõimetuslehtede eest. Need on polüpoosiga KRS-i otsesed kulud.

Töövõimetuslehel olemine tähendab tööpanuse puudumist, mida ühiskonna vaatest käsitletakse kaudse kuluna. Üks kuu töövõimetuslehel vastab keskmisele kuupalgale 1500 eurot. Seega moodustavad otsesed ja kaudsed kulud KRS-i patsiendi kohta Eestis 4700 eurot aastas.

Võrdluseks, USA-s on KRS-i ravikulud 2600 USA dollarit aastas, lisanduvad FESS-i operatsioonikulud 8000 – 10 000 USA dollarit. (92)

4. Bioloogiliste ravimite efektiivsus

Siinses raportis käsitletakse kahte bioloogilist ravimit. Dupilumab on rekombinantne inimese IgG4 monoklonaalne antikeha, mis pärsib interleukiin-4 (IL-4) ja interleukiin-13 (IL-13) vahendatud signaaliülekanne ning vähendab selle kaudu patsientidel paljude põletikumediaatorite, sh immunoglobuliin E (IgE) kontsentratsiooni. Omalizumab on rekombinantse DNA tehnoloogia abil saadud humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis seondub selektiivselt IgE-ga, vähendades seeläbi vaba IgE hulka ja IgE vahendatud põletikku.

4.1. Dupilumab

Ravimil dupilumab on müügiluba Euroopa Liidus (Dupixent[®], Sanofi-Aventis) 2017. aasta septembrist atoopilise dermatiidi ja astma raviks. Alates oktoobrist 2019 on dupilumab näidustatud täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega ninapolüpoosiga raske KRS-i raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav. (93) Dupilumabi manustatakse nahaaluse 300 mg süstena, millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Uuringud SINUS-24 ja SINUS-52

Dupilumabi efektiivsust ninapolüpoosi ravis on näidatud kahes juhuslikustatud uuringus SINUS-24 ja SINUS-52. (3, 93–95)

Uuringusse SINUS-24 juhuslikustati kokku 276 polüüpidega KRS-i patsienti, kes said ravi kas 300 mg dupilumabiga (N = 143, sekkumisrühm) või platseebot (N = 133, kontrollrühm) igal teisel nädalal 24 nädala jooksul. Uuringusse SINUS-52 juhuslikustati kokku 448 sama diagnoosiga patsienti, kes said ravi 300 mg dupilumabiga igal teisel nädalal 24 nädala jooksul, millele järgnes dupilumabi manustamine 300 mg igal neljandal nädalal kuni 52. nädalani (N = 145, sekkumisrühm 1), 300 mg dupilumabiga igal teisel nädalal 52. nädalat (N = 150, sekkumisrühm 2) või said platseebot (N = 153, kontrollrühm). Neisse uuringutesse kaasati alates 18-aastased patsiendid, kellel esines vaatamata eelnevale sinonasaalsele kirurgilisele ravile või süsteemsele kortikosteroidravile ninapolüpoosiga raske krooniline rinosiniit ja kes said foonravina intranasaalseid kortikosteroide. Kõigi SINUS-24-s ja SINUS-52-s osalenud patsientide keskmine SNOT-22 skoor enne ravi alustamist oli 50,94 (20,66 SD).

Mõlemas uuringus täheldati dupilumabiga statistiliselt ja kliiniliselt olulist efektiivsust bilateraalse endoskoopilise ninapolüüpide skoori paranemisel ning märgatavat ninakinnisuse vähenemist ja igapäevase lõhnakao tugevuse vähenemist juba esimesel hindamisel neljandal nädalal. Kõrvaltoimeid esines 74%-l patsientidest platseeborühmas ja 69%-l patsientidest dupilumabi rühmas. Samuti esines platseeborühmas rohkem kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist (5% vs. 3%) ja raskeid kõrvaltoimeid, vastavalt 6% vs. 3%. Sekkumisperioodi jooksul vajab süsteemseid kortikosteroide 9,4% dupilumabi rühma ja 30,8% platseeborühma patsientidest (HR 0,26; 95% CI: 0,18–0,38) ja kirurgilist ravi vastavalt 1,1% vs. 7,7% patsientidest (HR 0,17; 95% CI: 0,07–0,46).

Tabelis 1 on ära toodud erinevused primaarsetes tulemusnäitajates 24. ravinädalal SINUS-24 ja SINUS-52 rühmas. Paranesid nii bilateraalne ninapolüüpoosi skoor kui ka ninakinnisuse/turse skoor.

Tabel 1. Primaarsed tulemusnäitajad SINUS-24 ja SINUS-52 uuringus 24. ravinädalal (3)

Primaarsed tulemusnäitajad 24. ravinädalal	SINUS-24, keskmine erinevus, dupilumab vs. platseebo (95% CI)	SINUS-52, keskmine erinevus, dupilumab vs. platseebo (95% CI)
Bilateraalne ninapolüüpoosi skoor (0–8)	–2,06 (–2,43; –1,69)	–1,8 (–2,10; –1,51)
Ninakinnisuse/turse skoor (0–3)	–0,89 (–1,07; –0,71)	–0,87 (–1,03; –0,71)

Tabelis 2 on toodud erinevused sekundaarsetes tulemusnäitajates. SNOT-22 skoor on võrreldes platseeborühmaga 24. ravinädalaks vähenenud keskmiselt –21,12 (95% CI –25,17; –17,06) ja –17,36 (95% CI –20,87; –13,85) punkti võrra. Paranemist $\geq 8,9$ loetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks ning erinevus platseeborühmaga on selles uuringus märkimisväärne. Paranesid ka ülejäänud tulemusnäitajad: UPSIT, TNSS-i ja Lund-Mackay skoor.

Tabel 2. Sekundaarsed tulemusnäitajad SINUS-24 ja SINUS-52 uuringus 24. ravinädalal (3) (UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test, TNSS – *total nasal symptom score*)

Sekundaarsed tulemusnäitajad 24. ravinädalal	SINUS-24, keskmine erinevus, dupilumab vs. platseebo (95% CI)	SINUS-52, keskmine erinevus, dupilumab vs. platseebo (95% CI)
Lund-Mackay (0–24)	–7,44 (–8,35; –6,53)	–5,13 (–5,80; –4,46)
SNOT-22 (0–110)	–21,12 (–25,17; –17,06)	–17,36 (–20,87; –13,85)
UPSIT	10,56 (8,79; 12,34)	10,52 (8,98; 12,07)
TNSS	–2,61 (–3,04; –2,17)	–2,44 (–2,87; –2,02)

Tabelis 3 on toodud tulemusnäitajad 52 nädala möödudes SINUS-52 mõlemas rühmas. Uuringus SINUS-24 hinnati raviefekti püsimist pärast dupilumabi manustamise katkestamist ja selgus, et ravitoime aja jooksul vähenes. SINUS-52 uuringus jätkus raviefekt ravi ajal 52. nädalani, mis võib näidata, et 2. tüüpi põletiku allasurumiseks on vaja jätkuvat ravi. SINUS-52 uuringus iga kahe nädala tagant dupilumabi saanud patsientide SNOT-22 oli 52. nädalal 21,67 (SD 19,16), platseeborühmas 44,05 (SD 22,66).

Tabel 3. Primaarsed ja sekundaarsed tulemusnäitajad SINUS-24 ja SINUS-52 uuringus 52. ravinädalal (3) (UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test, TNSS – *total nasal symptom score*)

Tulemusnäitajad 52. ravinädalal	Dupilumab iga 2 nädala tagant, keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)	Dupilumab iga 2 ja seejärel 4 nädala tagant, keskmine erinevus vs. platseebo (95% CI)
Bilateraalne ninapolüpoosi skoor (0–8)	–2,40 (–2,77; –2,02)	–2,21 (–2,59; –1,83)
Ninakinnisuse/turse skoor (0–3)	–0,98 (–1,17; –0,79)	–1,10 (–1,29; –0,91)
Lund-Mackay (0–24)	–6,94 (–7,87; –6,01)	–5,71 (–6,64; –4,77)
SNOT-22	–20,96 (–25,03; –16,89)	–21,65 (–25,71; –17,58)
UPSIT	10,30 (8,50; 12,10)	10,76 (8,95; 12,57)
TNSS	–2,85 (–3,35; –2,35)	–3,22 (–3,73; –2,72)

Ravile reageerijad on toodud ära tabelis 4. NPS paranes vähemalt ühe punkti võrra 65% SINUS-24 ja 62% SINUS-52 uuringus dupilumabi saanud patsientide hulgas ning paraneti vähemalt kahe punkti võrra vastavalt 46,2% ja 46,1%. Aspiriini/MSPVA põhjustatud hingamisteede haigusega patsientidel oli dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele (ninalüüpi skoor ja ninakinnisus, Lund-Mackay skoor) vastavuses ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kogupopulatsioonis täheldatule. Kaasuva astmaga patsientidel täheldati FEV1 (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) ja astma kontrolli küsimustiku (ACQ-6) märgatavat paranemist 24. nädalal.

Tabel 4. Ravivastuse esinemine SINUS-24 ja SINUS-52 uuringus (3) (NPS – *nasal polyp score*)

	SINUS-24		SINUS-52	
	Platseebo (N = 133)	Dupilumab (N = 143)	Platseebo (N = 153)	Dupilumab (N = 295)
Ravivastus				
NPS paranes vähemalt ühe punkti võrra	23 (17,3%)	93 (65%)	16 (10,5%)	183 (62%)
NPS paranes vähemalt kahe punkti võrra	6 (4,5%)	66 (46,2%)	1 (0,7%)	136 (46,1%)

Retrospektiivne kohortuuring dupilumabi efektiivsusest (96)

Gundersen Lutheran Medical Center esitas 29 KRS-i patsiendi raviandmed aastatel 2017–2020. Ravi kestis keskmiselt 12 kuud, raviefekti hinnati keskmiselt 11 kuud pärast ravi alustamist. Patsiendid said 300 mg dupilumabi iga kahe nädala tagant. Ravivastust hinnati polüüpide suuruse järgi kompuutertomograafial või rinoskoopial. Polüüpide suurus ja sümptomid paranesid 27 patsiendil (93,1%), 24 patsienti (82,8%) said täieliku ning 3 (10,3%) osalise ravivastuse, 2 patsiendil (6,9%) ravivastust ei täheldatud. Kompuutertomograafial esines polüüpide suuruse vähenemine 28 patsiendil, kellest 24-l olid polüübid täiesti kadunud. Ükski patsientidest ei vajanud ravi ajal kirurgilist sekkumist, 76,9% patsientidest ei vajanud süsteemset kortikosteroidravi. Üks patsient katkestas ravi allergilise reaktsiooni tõttu. (96)

4.2. Omalizumab

Ravimil omalizumab on müügiluba Euroopa Liidus (Xolair[®], Novartis) 2005. aasta oktoobrist allergilise astma ja kroonilise urtikaaria raviks. Alates 2020. juunist on omalizumab näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ei anna ravi ninasiseste kortikosteroididega piisavat ravivastust. (97) Omalizumabi manustatakse nahaaluse süstena. Sobiv annus ja manustamise sagedus määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal ning igakordne annus on vahemikus 75...600 mg. Maksimaalne soovitatav annus on 600 mg omalizumabi iga kahe nädala järel. Ravi jätkamise vajadust tuleb perioodiliselt üle hinnata vastavalt patsiendi haiguse raskusastmele ja sümptomite kontrolli tasemele.

Uuringud POLYP 1 ja POLYP 2

Omalizumabi efektiivsust ninapolüpoosi ravis on hinnatud kahes juhuslikustatud uuringus POLYP 1 ja POLYP 2. (18, 98, 99)

Kahes juhuslikustatud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus said 134 patsienti omalizumabi ja 131 patsienti platseebot nahaaluse süstena iga kahe või nelja nädala järel ning taustraviks ninasiseselt mometasooni kogu uuringu vältel. Uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. Patsiendid said omalizumabi või platseebot 24 nädalat, millele järgnes neljanädalane jälgimisperiod. POLYP 1 ja POLYP 2 uuringu kõigi patsientide (n = 265) ravieelne SNOT-22 skoor oli keskmiselt 59,83. Peamised esmased kaastulemusnäitajad olid kahepoolne ninapolüüptide skoor (NPS) ja igapäevane keskmine ninakinnisuse skoor (NCS) 24. nädalal.

Mõlemas uuringus täheldati omalizumabi saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega 24. nädalal statistiliselt olulist tulemuste paranemist NPS-is ja nädala keskmises NCS-is. Tabelis 5 on märgitud primaarsed tulemusnäitajad 24. nädalal. Esimeses ninapolüüptide uuringus paranes NPS võrreldes platseeboga -1,14 punkti (95% CI -1,59, -0,69) ja teises uuringus -0,59 punkti (95% CI -1,05, -0,12). NCS paranes esimeses ninapolüüptide uuringus -0,55 (95% CI -0,84, -0,25) ja teises uuringus -0,50 (-0,80, -0,19).

Tabel 5. Primaarsed tulemusnäitajad POLYP 1 ja POLYP 2 uuringus 24. nädalal (99)

Primaarsed tulemusnäitajad	POLYP 1 – keskmine erinevus omalizumab vs. platseebo (95% CI)	POLYP 2 – keskmine erinevus omalizumab vs. platseebo (95% CI)
Bilateraalne ninapolüpoosi skoor (0–8)	–1,14 (–1,59; –0,69)	–0,59 (–1,05; –0,12)
Ninakinnisuse skoor (0–3)	–0,55 (–0,84; –0,25)	–0,50 (–0,80; –0,19)

Sekundaarsed tulemusnäitajad on toodud tabelis 6. SNOT-22 paranes keskmiselt 16,12 (95% CI 21,86, 10,38) punkti võrra võrreldes platseeboga POLYP 1 rühmas ning 15,04 (95% CI 21,26, 8,82) POLYP 2 rühmas. Mõlemas rühmas paranes ka UPSIT ja TNSS-i skoor. Keskmine SNOT-22 skoor omalizumabi rühmas paranes esimeses uuringus 24,70 punkti võrra ning teises uuringus 21,59 punkti võrra.

Tabel 6. Sekundaarsed tulemusnäitajad POLYP 1 ja POLYP 2 uuringus 24. nädalal (99) (UPSIT – University of Pennsylvania Smell Identification Test, TNSS – *total nasal symptom score*)

Sekundaarsed tulemusnäitajad	POLYP 1 – keskmine erinevus omalizumab vs. platseebo (95% CI)	POLYP 2 – keskmine erinevus omalizumab vs. platseebo (95% CI)
SNOT-22	–16,12 (–21,86; –10,38)	–15,04 (–21,26; –8,82)
UPSIT	3,81 (1,38, –6,24)	3,86 (1,57; –6,15)
TNSS	–1,91 (–2,85; –0,96)	–2,09 (–3,00; –1,18)

Päästeravimite (süsteemsed kortikosteroidid enam kui kolm järjestikust päeva või nina polüpektoomia) eelnevalt määratletud koondanalüüsis 24 ravinädala jooksul oli päästeravimit vajanud patsientide protsent madalam omalizumabi rühmas võrreldes platseeborühmaga (vastavalt 2,3% ja 6,2%, HR 0,38 (95% CI: 0,10...1,49)). Kummaski uuringus ei teatatud ninakõrvalkoobaste operatsioonidest. Aspiriini/MSPVA põhjustatud hingamisteede haigusega patsientidel ning kaasuva astmaga haigetel oli omalizumabi mõju ninapolüüpide skoorile ja ninakinnisusele vastavuses ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kogupopulatsioonis täheldatule. Kaasuva astma puhul oli tõenäosus saavutada AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) küsimustikus vähemalt 0,5-punktiline (MCID) paranemine neli korda suurem omalizumabi ravirühmas kui platseeborühmas. Vähemalt ühte kõrvaltoimet kogunud patsientide hulk oli platseeborühmas 58,5% ning omalizumabi ravirühmas 50,4%.

4.3. Ravijuhendite soovitus

Raportis hinnati ka juhtivate ravijuhiste soovitusi bioloogilise ravi rakendamiseks KRS-i haigetel. Ravimeid soovitati kolmes ravijuhises.

EPOS-i (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) (1) soovitused:

EPOS 2020 ravijuhendi järgi on bioloogilise ravi alustamine näidustatud patsientidel, kellel on difuusne KRSwNP (tüüp 2) ning keda on juba kirurgiliselt ravitud või kellele kirurgilist ravi ei ole võimalik rakendada. Järgnevatest lisakriteeriumitest peab EPOS 2020 ravijuhendi järgi olema täidetud vähemalt kolm (1): 2. tüübi põletik: kudede eosinofiilia, eosinofiilia veres, süsteemse kortikosteroidravi vajadus ≥ 2 kuuri aastas või > 3 kuu madalas doosis, oluline elukvaliteedi langus: SNOT-22 ≥ 40 , märgatav lõhnataju kadu, astma, mis vajab regulaarselt inhaleeritavaid kortikosteroide. Ravivastust hinnatakse viie kriteeriumi põhjal 16 nädala möödudes ja seejärel igal aastal: polüüpide suuruse vähenemine, vajadus süsteemsete kortikosteroidide järgi, elukvaliteedi paranemine, lõhnataju paranemine, kaasuvate haiguste mõju vähenemine (astma). Kui üheski kategoorias ei esine paranemist, tuleb ravi katkestada.

EUFOREA (European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases) soovitused: (100)

Bioloogilise ravi alustamiseks on viis kriteeriumit: 2. tüübi põletik, süsteemse kortikosteroidravi vajadus (vähemalt kaks kuuri viimase aasta jooksul), oluline elukvaliteedi langus, märgatav lõhnataju kadu, kaasuv astma. Kui KRSwNP patsienti on varem kirurgiliselt ravitud, peavad bioloogilise ravi alustamiseks olema täidetud kolm kriteeriumit. Kui KRSwNP patsient ei ole saanud kirurgilist ravi, siis peab olema täidetud neli kriteeriumit. Bioloogilist ravi ei tule alustada, kui esineb KRSsNP ja mitte-2. tüübi põletikuga, tsüstiline fibroos, ühepoolsed polüübid, mukotseeled, üldised vastunäidustused bioloogiliseks raviks, patsiendiga seotud faktorid. Raviefekti hinnatakse esmalt 16 nädala pärast ja seejärel ühe aasta möödudes. Hinnatakse viie kriteeriumi paranemist: vähenenud polüüpide suurus, vähenenud süsteemse kortikosteroidravi vajadus, paranenud elukvaliteet, paranenud lõhnataju, vähenenud kaasuvate haiguste mõju. Ravi katkestatakse, kui paranemist ei ole esinenud üheski kategoorias.

Töörühma **National Institutes of Health** (USA) arvamus on, et bioloogilist ravi peaks pakkuma KRS-i patsientidele, kellele kirurgiline ravi enam kasu ei too. FESS peaks eelnevalt sisaldama maksillaar-, frontaal- ja sfenoidaalsiinuse maksimaalset avardamist ning etmoidrakkude täielikku eemaldamist. (101) Esmase ravivastuse hindamine peaks toimuma nelja kuu möödudes. Ravivastuses hinnatakse KRSwNP sümptomeid, endoskoopilise hindamise tulemust, ravimite (sealhulgas suukaudsed kortikosteroidid) vajadust, respiratoorseid sümptomeid.

4.4. Ravimite efektiivsuse kokkuvõte

Nii dupilumab kui ka omalizumab on toodud uuringute põhjal efektiivsed ravimid KRSwNP korral. Manustades dupilumabi iga kahe nädala tagant 52 nädala jooksul, paranevad kõik tulemusnäitajad, ravisaajate SNOT-22 skoor vähenes platseeborühmaga võrreldes keskmiselt 20,96 (95% CI 25,03; 16,89) punkti. Ravile reageerijaid (möödeti NPS-i paranemise järgi vähemalt ühe punkti võrra) oli SINUS-52 uuringus 62%. Ravi jooksul vajas süsteemseid kortikosteroide 9,4% dupilumabi ravirühma uuritavatest võrreldes 30,8% platseeborühma patsientidega, kirurgilist ravi vajas vastavalt 1,1% vs. 7,7% uuritavatest. Kaasuva astmaga patsientidel täheldati FEV1 ja astma kontrolli küsimustiku (ACQ-6) märkimisväärset paranemist 24. nädalal. Kõrvaltoimeid esines 74%-l patsientidest platseeborühmas ja 69%-l patsientidest dupilumabi rühmas. (3)

Omalizumabi kasutamisel täheldati samuti kõigi tulemusnäitajate paranemist. SNOT-22 paranes keskmiselt 16,12 (CI 95% 21,86, 10,38) punkti võrreldes platseeboga POLYP 1 uuringus ja 15,04 (95% CI 21,26, 8,82) punkti POLYP 2 uuringus. Päästeravimeid vajas 2,3% omalizumabi ravirühma uuritavatest ja 6,2% platseeborühma patsientidest. Vähemalt ühte kõrvaltoimet kogunud patsientide hulk oli platseeborühmas 58,5% ning 50,4% omalizumabi ravirühmas. Kaasuva astma puhul oli tõenäosus AQLQ skoori paranemiseks 0,5 punkti võrra neli korda suurem omalizumabi ravirühmas. (99)

Omalizumabi ja dupilumabi tulemusi omavahel võrrelda on raske, sest otseseid võrdlusuuringuid ei ole. Eeltoodud uuringute valimid olid samuti koostatud eri kriteeriumite alusel ja seega raskesti võrreldavad. Omalizumabi uuringuga liitumiseks ei olnud vajalik eelnev ninakõrvalkoobaste operatsioon ega eelnev süsteemne kortikosteroidide kasutamine. (99)

5. Ravimite kulutõhususe uuringud

Järgnevalt antakse ülevaade dupilumabi kulutõhususe uuringutest ja nende tulemustest. Ülevaatesse kaasati kõik uurimused, kus hinnati dupilumabi kasutamist polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis. Raportisse kaasati kokku kaks kulutõhususe analüüsi. Omalizumabi kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei leitud.

5.1. Kulutõhususe uuringute metoodika

Kaasatud kulutõhususe uurimuste metoodika kokkuvõtte on esitatud tabelis 7. Mõlemas uuringus hinnati kulutõhusust USA-s. Scangasi *et al.* (102) uuringus hinnati dupilumabi kasutamise kulutõhusust võrreldes kirurgilise raviga. Yongi *et al.* (103) uuringus hinnati kolme raviviisi (kirurgilise ravi järgselt aspiriini desensitisatsioon (ASA); kirurgilise ravi järgselt aspiriin, kel ravi aspiriiniga ebaõnnestub, jätkub ravi dupilumabiga; eelneva kirurgilise ravita ja aspiriinita ravi dupilumabiga) kulutõhusust võrreldes standardse medikamentoosse raviga pärast kirurgilist ravi. Dupilumabi kliinilised andmed pärinesid SINUS-24 ja SINUS-52 uuringust.

Kulutõhususe hindamiseks kasutati uuringutes otsusepuu ja Markovi mudelit, milles kasutatud seisundid olid elukvaliteedi hinnangute (102) või vastava raviviisi kasutamise põhised (103). Yongi *et al.* (103) uuringus võeti dupilumabi ühe annuse hinnaks 1521 USA dollarit, Scangasi *et al.* (102) uuringus oli dupilumabi ühe aasta maksumus 31 000 USA dollarit ehk keskmiselt 1192 USA dollarit ühe annuse kohta. Kulutõhususe analüüsid kasutati tervishoiu rahastaja (nn kolmanda osalise) perspektiivi, milles kaasatakse vaid otsesed tervishoiukulud. Analüüside tervisetulem olid kvaliteetsed eluaastad, mis arvutati SNOT-22 skooride põhjal. Kulusid ja terviseväljundeid modelleeriti uuringutes 10 ja 36 aasta perspektiivis. Nii kulude kui ka väljundite diskonteerimisel kasutati 3% määra aastas. Raviviiside kulutõhusust väljendati täiendkulu tõhususe määrana (ICER) võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Tabel 7. Dupilumabi kulutõhususe uuringute metoodika

Uurimus	Riik	Ravim	Perspektiiv	Ajaperspektiiv	Mudel	Kulud	Tervisetulem	Diskontomäär
Scangas et al. 2021 (102)	USA	Dupilumab vs. FESS	Tervishoiu rahastaja	36 a	Otsusepuu ja Markov	Täpsustamata	QALY	3%
Yong et al. 2021 (103)	USA	Dupilumab ja aspiriini desensitisatsioon pärast FESS-i vs. standardne medikamentoosne ravi pärast FESS-i	Tervishoiu rahastaja	10 a	Otsusepuu ja Markov	2020 USA \$	QALY	3%

5.2. Kulutõhususe uuringute tulemused ja järeldused

Dupilumabi kulutõhusust hindavate uuringute tulemused on esitatud tabelis 8. Dupilumabi ja kirurgilise ravi võrdluses oli dupilumab kallim ja vähem efektiivne (väiksem QALY-de arv), mis osaliselt tulenes sellest, et dupilumabi ravi saajate elukvaliteedi hinnang oli mudelisse sisenemisel väiksem kui kirurgilise ravi saajatel. Võrreldes kirurgilise ning sellele järgneva medikamentoosse raviga oli dupilumabi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 273 181 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutasid analüüside tulemusi elukvaliteedi hinnangud ja dupilumabi hind.

Tabel 8. Dupilumabi kulutõhususe uuringute tulemused

Uurimus	Võrreldavad alternatiivid	Kulud	Tervisetulem (QALY)	Tulemus (ICER)
Scangas et al. 2021 (102)	Dupilumab	536 420 USA \$	8,95	FESS domineeriv vs. dupilumab
	FESS	50 437 USA \$	9,80	
Yong et al. 2021 (103)	Standardravi ehk medikamentoosne ravi pärast FESS-i	53 903 USA \$	4,62	Domineeriv 135 517 USA \$ / QALY
	1) aspiriini desensitisatsioon pärast FESS-i	121 011 USA \$	5,46	
	2) aspiriini desensitisatsioon pärast FESS-i, kel ravi aspiriiniga ebaõnnestub, jätkub ravi dupilumabiga	185 919 USA \$	5,70	
	3) dupilumab ilma eelneva FESS-ita			

6. Kulutõhususe arvutamise meetodika

Siinse kulutõhususe analüüsi eesmärk on võrrelda polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis dupilumabi ja omalizumabi kasutamisega kaasnevaid kulusid ja tervisetulemeid praeguse ravipraktikaga Eestis (kirjeldatud alapeatükis 3.4.1). Analüüsis lähtutakse rahastaja (Eesti Haigekassa) perspektiivist, käsitledes vaid otseseid ravimi- ja ravikulusid ning tervisega seotud elukvaliteeti. Bioloogiliste ravimite kulutõhusust hinnatakse täiendkulu tõhususe määrana kvaliteetse eluaasta kohta.

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.

6.1. Analüüsis kasutatud eeldused ja sisendid

6.1.1. Ajaperspektiiv ja populatsioon

Polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis on dupilumabi efektiivsuse kohta andmed 52 nädala kohta (3). Dupilumabi kasutatakse ka atoopilise dermatiidi ja astmaravis, kus ravimi püsiv efektiivsus on tõestatud kolme aasta kohta (104, 105). Sellest tulenedes eeldatakse siinses analüüsis, et dupilumab on polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis efektiivne samuti kolme aasta jooksul.

Omalizumabi efektiivsus polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis on tõestatud 24 nädala kohta, kuid tõendus püsiva efektiivsuse kohta astmaravis on olemas kolme aasta kohta (106). Seetõttu eeldatakse, et polüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis püsib omalizumabi efektiivsus kolm aastat.

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 lähtutakse kaudselt tõendatud kolme aasta efektiivsuse andmetest ning kulutõhususe analüüs koostatakse kolme aasta perspektiivis.

Bioloogiliste ravimite kulutõhususe hindamise aluseks võetakse populatsioon, kes on varem saanud vähemalt kaks korda kirurgilist ravi.

6.1.2. Katkestamine

Analüüsis eeldatakse, et kui 24. nädalaks pole bioloogilise raviga ravivastust tekkinud, siis ravi katkeb. LIBERTY NP SINUS-24 ja LIBERTY NP SINUS-52 uuringus ei ole ravivastuse olemasolu (*treatment efficacy*) defineeritud, kuid EPOS 2020 (1) alusel defineeritakse ravivastuse puudumine, kui ei ole paranemist üheski järgnevas kategoorias: NPS-i skoori langus, elukvaliteedi paranemine, lõhnatundlikkuse paranemine, süsteemse steroidivajaduse vähenemine ja komorbiidsete seisundite paranemine. (1, 3) Peale ravivastuse puudumise võib ravi katkeda kõrvaltoimete tõttu. Analüüsis arvestati kõrvaltoimete tekkimisega esimesel ravimi kasutamise aastal. Bioloogilise ravi katkestajad jätkavad ravi tavapärasel viisil (ravi nasaalsete preparaatidega, suukaudsete glükokortikosteroididega, vajadusel kirurgiline ravi). Bioloogilise ravi katkestamismäärad on toodud tabelis 9.

Tabel 9. Bioloogilise ravi katkestamismäärad

	Väärtus	Allikas
Katkestamine dupilumabiga:		
24 nädala jooksul puudub ravivastus	0,22%	(3)
24 nädala jooksul tekivad kõrvaltoimed	2%	(3)
52 nädala jooksul tekivad kõrvaltoimed	4%	(3)
Katkestamine omalizumabiga:		
24 nädala jooksul puudub ravivastus	0%	(99)
24 nädala jooksul tekivad kõrvaltoimed	0%	(99)

6.1.3. Elukvaliteedi hinnangud

Bacherti *et al.* 2019 (3) järgi oli SNOT-22 skaalal patsientide keskmine elukvaliteet enne dupilumabiga ravi alustamist 50,94 ning 52 nädalat dupilumabiga ravi saades keskmiselt 21,67. Gevaerti *et al.* 2020 (99) järgi oli SNOT-22 skaalal patsientide keskmine elukvaliteet enne omalizumabiga ravi alustamist 59,83 ja 24 nädalat omalizumabiga ravi saades keskmiselt 36,36. Kuna omalizumabi raviga on elukvaliteedi hinnangute paranemise kohta andmed 24 nädala kohta, kui on tekkinud raviefekt, siis eeldati analüüsis, et ka 52. nädalal püsib sama elukvaliteedi hinnang.

SNOT-22 skaala elukvaliteedi hinnangud arutati publitseeritud regressioonikoefitsientide (107) järgi QALY-deks. Analüüsis kasutatud aastased elukvaliteedi hinnangud QALY-des on esitatud tabelis 10.

Tabel 10. Analüüsis kasutatud elukvaliteedi hinnangud

	Aasta keskmine elukvaliteet	Allikas
Ravi dupilumabiga	0,727	(3)
Enne dupilumabiga ravi alustamist	0,528	(3)
Ravi omalizumabiga	0,628	(99)
Enne omalizumabiga ravi alustamist	0,468	(99)

6.1.4. Kulud

Kulude arvutamisel arvestati, et 1,1% (3) dupilumabi ravi saajatest vajab esimese 24 nädala jooksul kirurgilist ravi. Omalizumabiga ravi saajate puhul ei saanud keegi esimese 24 nädala jooksul kirurgilist ravi (99) ja sellega analüüsis ei arvestatud. Analüüsis arvestati, et kirurgilise ravi saajatele makstakse töövõimetushüvitist keskmiselt kahe nädala kohta. Esimese 24 nädala jooksul kasutas 9,4% (3) dupilumabi ravi saavatest patsientidest ja 2,3% (99) omalizumabi ravi saavatest patsientidest süsteemseid kortikosteroide.

Dupilumabi manustatakse esimene kord 600 mg ja edasi 300 mg iga kahe nädala järel. Uuringute järgi väheneb ravimi efektiivsus, kui aeg kahe manustamiskorra vahel muutub pikemaks kui kaks nädalat (108).

Omalizumabi manustatakse keskmiselt 450 mg iga nelja nädala järel (kogus arvutatud keskmise kaalu ja IgE väärtuse põhjal, vastavalt 75 kg ja 200). Omalizumabi keskmine hind ühe ravikuuri kohta on 1207 eurot.

Analüüsis arvestati, et esimese 24 nädala jooksul süstitakse bioloogilisi ravimeid arsti vastuvõtul, kuid edaspidi süstib patsient ravimit ise ning käib eriarsti juures kord kvartalis. Samaaegselt bioloogilise raviga kasutatakse steroidspreid. Kaks korda aastas tehakse bioloogilise ravi saajale antroskoopia ja üks kord aastas kompuutertomograafia.

Polüüpidega kroonilise rinosinusiidi praegune ravipraktika koosneb ravist nasaalsete preparaatidega, suukaudsete glükokortikosteroididega ja kirurgilisest ravist. Lisanduvad arstivisiidid, uuringud ja vajadusel haiglaravi. Osa haigetest kaotab ajutiselt töövõime ning neile makstakse töövõimetushüvitist. Praeguse ravipraktika kulud on kirjeldatud alapeatükis 3.4.1. Analüüsis arvestatud ravimite hinnad ja kulud on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Analüüsis kasutatud ravimite hinnad ja kulud seisuga detsember 2021

	Maksumus eurodes	Allikas
Bioloogiline ravi:		
Dupilumab 300 mg	464,64	(109)
Omalizumab 1 mg	2,68	(109)
Ninasprei, 30 päeva	2,27	(110)
Süsteemsed kortikosteroidid	12	HK hüvitatud keskmine summa isiku kohta aastas 2016.–2020. a ATC koodi H02AB06 põhjal
Antroskoopia	224,48	HK teenus 21017
Kompuutertomograafia	69,83	HK teenus 7990
Eriarsti visiit	16,46	HK teenus 3004
Praegune ravi:		
Ravimid	311	Arvutuslik
Arstikülastused ja haiglaravi	1039	Arvutuslik
Kirurgiline ravi	1318	Arvutuslik
Töövõimetushüvitis	542	Arvutuslik

Kõik kulud ja tervisetulemid diskonteeriti 5% määraga aastas.

7. Kulutõhususe analüüsi tulemused

Kasutades eelmises peatükis kirjeldatud sisendandmeid ja eelduseid, koostati baasstsenaarium ning seejärel tundlikkuse analüüs, milles varieeritakse peamiste eelduste ja sisendite väärtusi, et hinnata nende mõju analüüsi tulemustele.

7.1. Baasstsenaariumi tulemused

Tabelis 12 esitatud andmete põhjal võidetakse kolme aasta jooksul dupilumabi ja omalizumabi raviga vastavalt 0,55 ja 0,45 kvaliteetset eluaastat rohkem kui praeguse ravipraktikaga. Seejuures on kulud dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel neli-viis korda suuremad kui praeguse ravipraktika kasutamisel. Pikema ajaperspektiivi kasutamine analüüsis ei ole võimalik, sest selle kohta ei ole kliinilisi andmeid.

Tabel 12. Bioloogilise ravi kasutamise ja mittekasutamisega kaasnevad kulud eurodes ja kvaliteetsed eluaastad (QALY-d) ühe inimese kohta kolme aasta perspektiivis

Raviviis	Kulud	QALYd
Dupilumab vs. praegune ravi:		
Ravi dupilumabiga	36 090	2,06
Praegune ravi	9179	1,51
Omalizumab vs. praegune ravi:		
Ravi omalizumabiga	46 671	1,79
Praegune ravi	9179	1,34

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.

7.2. Tundlikkuse analüüsi tulemused

Tundlikkuse analüüsis hinnati, kuidas muutuvad baasstsenaariumi tulemused nelja erineva stsenaariumi kaupa. Dupilumabi ravi puhul hinnati järgmisi stsenaariume:

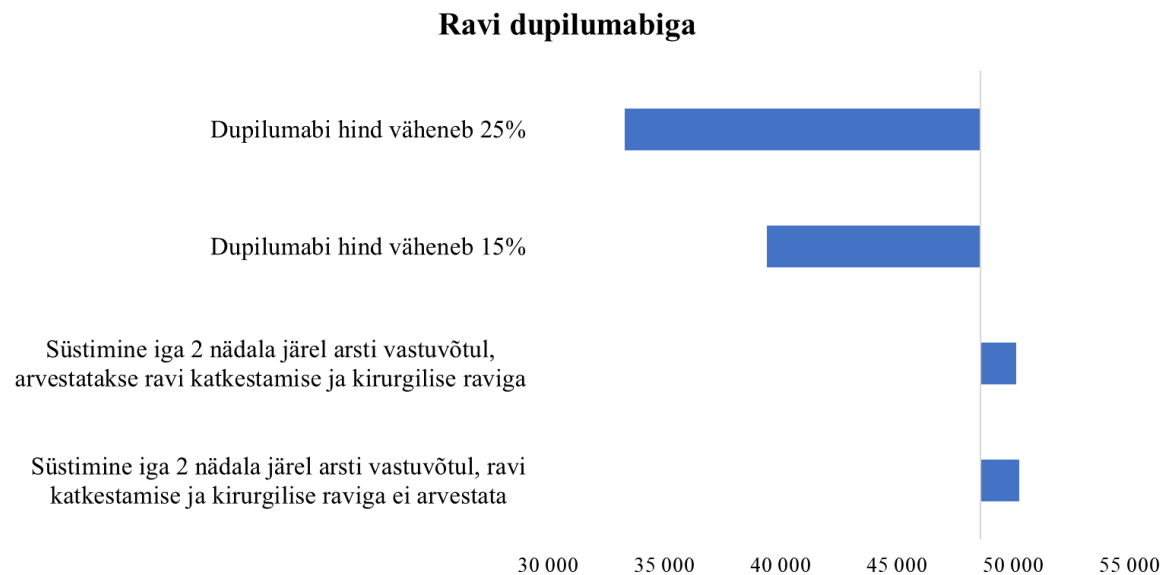
- dupilumabi süstitakse iga kahe nädala järel arsti vastuvõtul, ravi katkestamise ja kirurgilise ravi vajadusega ei arvestata;
- dupilumabi süstitakse iga kahe nädala järel arsti vastuvõtul, arvestatakse ravi katkestamise ja kirurgilise ravi vajadusega;
- dupilumabi hind väheneb 15%;

- dupilumabi hind väheneb 25%.

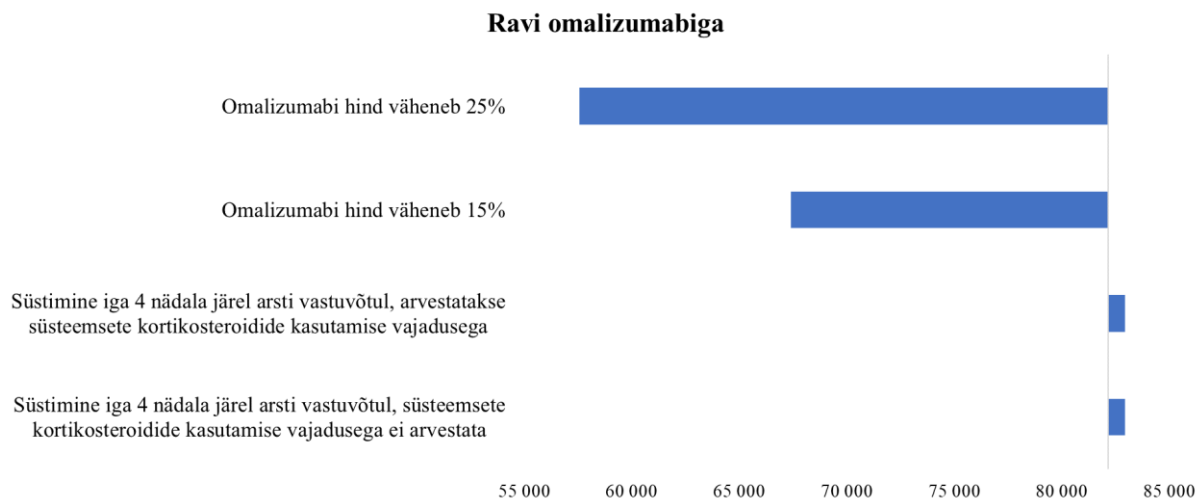
Omalizumabi ravi puhul hinnati järgmisi stsenaariume:

- omalizumabi süstitakse iga nelja nädala järel arsti vastuvõtul, süsteemsete kortikosteroidide kasutamise vajadusega ei arvestata;
- omalizumabi süstitakse iga nelja nädala järel arsti vastuvõtul, arvestatakse süsteemsete kortikosteroidide kasutamise vajadusega;
- omalizumabi hind väheneb 15%;
- omalizumabi hind väheneb 25%.

Joonistel 4 ja 5 on esitatud tundlikkuse analüüsis käsitletud sisendite muutuste mõju analüüsi tulemustele (täiendkulu tõhususe määrale) dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel võrreldes praeguse ravipraktikaga. Täiendkulu tõhususe määr jääb dupilumabi kasutamisel vahemikku 33 301 – 50 278 ja omalizumabi kasutamisel 57 586 – 82 936 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab analüüsi tulemusi bioloogilise ravimi hinna vähenemine. Kui dupilumabi praegune hind väheneks 15% või 25%, oleks täiendkulu tõhususe määr vastavalt 39 429 eurot ja 33 301 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kui omalizumabi hind väheneks 15% või 25%, oleks täiendkulu tõhususe määr vastavalt 67 414 eurot ja 57 586 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.



Joonis 4. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes dupilumabi kasutamisel võrreldes praeguse ravipraktikaga



Joonis 5. Täiendkulu tõhususe määr (ICER lisanduva QALY kohta) eurodes omalizumabi kasutamisel võrreldes praeguse ravipraktikaga

8. Eelarve mõju analüüs

Siinses peatükis hinnatakse poliüüpidega kroonilise rinosinusiidi ravis bioloogiliste ravimite kasutuselevõtuga kaasnevat rahalist mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Nagu ka kulutõhususe analüüs koostati eelarve mõju analüüs kolme aasta perspektiivis.

8.1. Eelarve mõju analüüsi eeldused ja sisendid

Bioloogiliste ravimite kasutajate arvu prognoosimiseks kasutati Haigekassa andmeid 150 isiku kohta, kellele oli ajavahemikus 2016–2020 tehtud vähemalt kaks operatsiooni ninapolüpoosi tõttu (arvel vähemalt üks kahest teenusekoodist: DMB20, DNB20). Täpsem andmete kirjeldus, kuidas 150 inimeseni jõuti, on alapeatükis 3.4.2.

150 isikust 121-le oli tehtud kaks operatsiooni ja eksperdi hinnangu 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. Eksperdi hinnangu 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. Tabelis 13 on esitatud bioloogilise ravi kasutajate arv järgneva kolme aasta jooksul.

Tabel 13. Bioloogilise ravi saajate arv

Aasta	Kasutajate arvu suurenemine aastas	Kumulatiivne kasutajate arv
2022	25	25
2023	15	40
2024	15	55

Kulude arvutamisel kasutati kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi eelduseid ja sisendeid (ravimite kasutus, arstivisiidid, uuringud, kirurgiline ravi). Kulud dupilumabi, omalizumabi ja praeguse ravipraktika kasutamisel aastas ühe inimese kohta on esitatud tabelis 14.

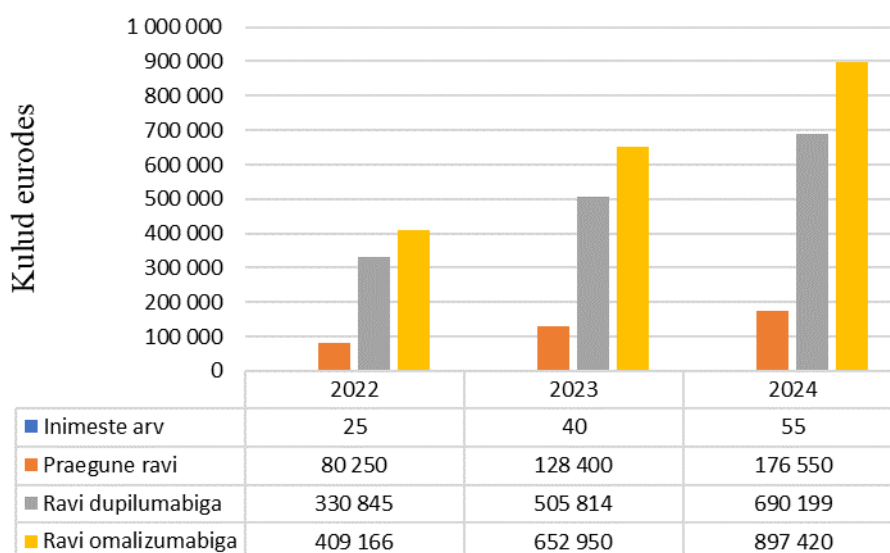
Tabel 14. Kulu bioloogiliste ravimite või praeguse ravi kasutamisel aastas ühe inimese kohta eurodes

	Praegune ravi	Ravi dupilumabiga	Ravi omalizumabiga
Esimene aasta	3210	13 234	16 367
Teine ja kolmas aasta	3210	12 292	16 298

8.2. Ravimikulude prognoos

Joonisel 6 on esitatud kogukulud kolme aasta jooksul vastavalt kasutajate arvule praeguse ravi jätkumisel ning dupilumabi ja omalizumabi lisandumisel Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelusse ninapolüpoosi raviks.

Praeguse ravi jätkamisel bioloogilist ravi vajavatel haigetel oleks kumulatiivne kulu kolme aasta pärast 177 000 eurot. Dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel oleks kumulatiivne kulu kolme aasta jooksul vastavalt 700 000 eurot ja 900 000 eurot. Kolme aasta jooksul oleks kumulatiivne lisanduv kulu dupilumabi kasutamisel 514 000 eurot ja omalizumabi kasutamisel 720 000 eurot.



Joonis 6. Bioloogiliste ravimite kasutamisega ja mittekasutamisega kaasnev kulu ninapolüpoosi ravis kolme aasta jooksul

9. Järeldused

Siinse raporti eesmärk on hinnata bioloogiliste ravimite efektiivsust ja kulusid prima ning püsiva ravivastuse saavutamisel kroonilise rinosinusiidi ravis. Teaduskirjandusele ja Eesti andmetele tuginedes analüüsiti ravi- ja ravimivalikuid suunavate tegurite ja tingimuste vastavust teaduskirjandusele ja rahvusvaheliste ravijuhendite soovitudele ning hinnati võimalike muudatuste mõju ravikindlustuse eelarvele.

1. KRS on nina- ja ninakõrvalurgete limaskestast põletik, mille mõju tervisega seotud elukvaliteedile on võrreldav krooniliste südame- ja kopsuhaigustega. Märgatava elukvaliteedi languse tingib ninakinnisus, ninaeritis, lõhnatajuhäired, näopiirkonna valud või survetunne, unehäired ja uneapnoe, varajane ärkamine ja väsimus. Kuna haiged on valdavalt tööealised, kaasneb haigusega märkimisväärne majandusmõju.

2. KRS-i ravi alustatakse konservatiivselt. Kirurgilise ravi efektiivsus on suurem, eriti polüpoosi korral, kuid ei pruugi kõigil tagada pikaajalist ravitoimet. Bioloogiline ravi on näidustatud KRSwNP korral, juhul kui eelnev ravi (sh kirurgiline ravi) ei ole andnud piisavaid tulemusi või on kirurgilise ravi järgne remissioon väga lühike. Bioloogilise ravi sihtrühm on raske 2. tüüpi põletikuga KRSwNP haiged. Üldiselt iseloomustab neid noor iga, sagedasti kaasuv astma ja NSAID-talumatuse, suur haiguskoormus, korduv süsteemsete steroidide ja korduvate FESS-i operatsioonide vajadus.

3. Nii dupilumab kui ka omalizumab on juhuslikustatud kontrollitud uuringutes osutunud KRS-i ravis efektiivseks kõigi hinnatud tulemusnäitajate osas (SNOT-22 haigusspetsiifiline elukvaliteedi skoor ja NPS-i ninapolüpoosi skoor). Ravimite efektiivsus on seotud tervisega seotud elukvaliteedi olulise ja kiire paranemisega. Kuigi otsesed võrdlusuuringud puuduvad, on mõlema ravimi efektiivsusnäitajad võrdluses platseeboga osutunud võrreldavaks. Praegu ei ole pikaajalisi ja suuri uuringuid, kus võrreldaks dupilumabi ja omalizumabi ravieffektiivsust nüüdsete ravimeetoditega (sh kirurgia).

4. EPOS 2020 ravijuhises soovitatakse bioloogilist ravi rakendada raske 2. tüüpi kroonilise polüpoosse sinusiidi patsientidel, kellel varasem ravi ei ole tulemust andnud. Dupilumabi ja omalizumabi ravimuuringutesse kaasatud patsientidel esines sagedasti kaasuv astma, varem tehtud FESS-i operatsioon ja süsteemse steroidi kasutamise vajadus. Vaatamata eelnevale ravile esines neil aga keskmisest kõrgem haiguskoormus. *Sub-group*-analüüs ei tuvastanud, et

ravimi efektiivsus sõltuks esinevast astmast, NSAID-allergiast või varem tehtud operatsioonidest, olles võrdselt efektiivne kõigis patsientide alapopulatsioonides. Ravimi sihtrühma määratlemisel on seega eelkõige määravaks majanduslik kaalutus. Hinnanguliselt oleks Eestis bioloogilise ravi vajadus raske 2. tüüpi KRSwNP puhul 55 isikul.

5. Dupilumabi kulutõhususe kohta on avaldatud kaks uuringut, mille tulemused erinevad palju. Dupilumabi ja kirurgilise ravi võrdluses on dupilumabi kasutamine kallim ja vähem efektiivne (väiksem kvaliteetsete eluaastate arv). Võrreldes dupilumabi kasutamist kirurgilise ning sellele järgneva medikamentoosse raviga, on dupilumabi kasutamisel täiendkulu tõhususe määr 273 181 USA dollarit lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Omalizumabi kulutõhusust käsitlevaid uuringuid ei leitud.

6. Kulutõhususe analüüs Eesti andmetega näitas, et võrreldes praeguse raviga oleks dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel võit vastavalt 0,55 ja 0,45 kvaliteetset eluaastat ühe inimese kohta kolme aasta jooksul. Võrreldes praeguse raviga oleks lisanduv kulu dupilumabi ja omalizumabi kasutamisel vastavalt 27 000 ja 37 000 eurot ühe inimese kohta kolme aasta perspektiivis. Pikema ajaperspektiivi kasutamine analüüsis ei ole võimalik, sest selle kohta ei ole kliinilisi andmeid. Täiendkulu tõhususe määr on dupilumabi ja praeguse ravi võrdluses 48 620 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta ning omalizumabi ja praeguse ravi võrdluses 82 158 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta. Kõige enam mõjutab kulutõhususe hinnanguid dupilumabi ja omalizumabi hind.

7. Eelarve mõju analüüs koostati kolme aasta perspektiivis, mil bioloogiliste ravimite kasutajate arv suureneb 25-lt 55-le. Dupilumabi kasutamisel oleks kolme aasta jooksul summaarne lisanduv kulu 514 000 eurot ja omalizumabi kasutamisel 720 000 eurot.

Kasutatud kirjandus

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology journal*. 2020 Feb 1;0(0):1–464.
2. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2015;14:Doc11.
3. Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, 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;394(10209):1638–50.
4. Migueis DP, Lacerda GCB, Lopes MC, Azevedo-Soster LMSF, Thuler LCS, Lemes LNA, et al. Obstructive sleep apnea in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a cross-sectional study. *Sleep Medicine*. 2019 Dec;64:43–7.
5. Gill AS, Levy JM, Wilson M, Strong EB, Steele TO. Diagnosis and Management of Depression in CRS: A Knowledge, Attitudes and Practices Survey. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2021 Jan 24;25(01):e48–53.
6. Hirsch AG, Stewart WF, Sundaresan AS, Young AJ, Kennedy TL, Scott Greene J, et al. Nasal and sinus symptoms and chronic rhinosinusitis in a population-based sample. *Allergy*. 2017 Feb;72(2):274–81.
7. Mattos JL, Rudmik L, Schlosser RJ, Smith TL, Mace JC, Alt J, et al. Symptom importance, patient expectations, and satisfaction in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019;9(6):593–600.
8. Plaas M, Kasenõmm P. Rinosinusiidi diagnostika ja ravi – ülevaade ravijuhenditest ja konsensusdokumentidest. *Eesti Arst*. 2017;96(10):597–604.
9. Plaas M, Kasenomm P. The Sino-Nasal Outcome Test-22: translation and validation in an Estonian population. *Rhinology Online*. 2019 Jun 1;2(2):87–90.
10. Feng AL, Wesely NC, Hoehle LP, Phillips KM, Yamasaki A, Campbell AP, et al. A validated model for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test subdomain structure in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017 Dec;7(12):1140–8.

11. Chowdhury NI, Mace JC, Bodner TE, Alt JA, Deconde AS, Levy JM, et al. Investigating the minimal clinically important difference for SNOT-22 symptom domains in surgically managed chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017 Dec;7(12):1149–55.
12. Gibberd FB, Feher MD, Sidey MC, Wierzbicki AS. Smell testing: an additional tool for identification of adult Refsum's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2004 Sep;75(9):1334–6.
13. Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2021 Feb 14;164(2):244–54.
14. Huang T, Wei Y, Wu D. Effects of olfactory training on posttraumatic olfactory dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021 Jul 24;11(7):1102–12.
15. Han D, Liu S, Zhang Y, Wang J, Wang D, Kong W, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Chinese adult and adolescent subjects with intermittent or persistent allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings*. 32(6):472–81.
16. Meltzer EO, Wallace D, Dykewicz M, Shneyer L. Minimal Clinically Important Difference (MCID) in Allergic Rhinitis: Agency for Healthcare Research and Quality or Anchor-Based Thresholds? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2016 Jul;4(4):682-688.e6.
17. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: How is it used and what does it predict? *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2007 Oct 17;137(4):555–61.
18. POLYP 1 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03280550>.
19. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Topham J, Reeves B, et al. The national comparative audit of surgery for nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Clinical Otolaryngology*. 2006 Oct;31(5):390–8.
20. Gillett S, Hopkins C, Slack R, Browne JP. A pilot study of the SNOT 22 score in adults with no sinonasal disease. *Clinical Otolaryngology*. 2009 Oct;34(5):467–9.
21. Fu CH, Huang CC, Chen YW, Chang PH, Lee TJ. Nasal nitric oxide in relation to quality-of-life improvements after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 29(6):e187-91.

22. Remenschneider AK, Scangas G, Meier JC, Gray ST, Holbrook EH, Gliklich RE, et al. EQ-5D-derived health utility values in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2015 May;125(5):1056–61.
23. GLIKLICH R, METSON R. The health impact of chronic sinusitis in patients seeking otolaryngologic care. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1995 Jul;113(1):104–9.
24. Bhattacharyya N. Contemporary Assessment of the Disease Burden of Sinusitis. *Allergy & Rhinology*. 2010 Jan 1;1(1):ajra.2009.23.33.
25. Murphy M p., Fishman P, Short SO, Sullivan SD, Yueh B, Weymuller EA. Health Care Utilization and Cost among Adults with Chronic Rhinosinusitis Enrolled in a Health Maintenance Organization. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2002 Nov 1;127(5):367–76.
26. Wahid NW, Smith R, Clark A, Salam M, Philpott CM. The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):112–25.
27. Lourijesen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):213–7.
28. Van Agthoven M, Uyl-de Groot CA, Fokkens WJ, van de Merwe JP, Busschbach JJ v. Cost analysis of regular and filgrastim treatment in patients with refractory chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2002 Jun;40(2):69–74.
29. Lourijesen ES, Fokkens WJ, Reitsma S. Direct and indirect costs of adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rhinology*. 2020 Jun 1;58(3):213-217.
30. Bhattacharyya N, Orlandi RR, Grebner J, Martinson M. Cost burden of chronic rhinosinusitis: a claims-based study. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2011 Mar;144(3):440–5.
31. Gross RD, Sheridan MF, Burgess LP. Endoscopic Sinus Surgery Complications in Residency. *Laryngoscope*. 1997 Aug;107(8):1080–5.
32. Gliklich RE, Metson R. Economic implications of chronic sinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1998 Mar;118(3 Pt 1):344–9.
33. Bhattacharyya N. Assessing the additional disease burden of polyps in chronic rhinosinusitis. *Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*. 2009 Mar;118(3):185–9.

34. Bhattacharyya N, Villeneuve S, Joish VN, Amand C, Mannent L, Amin N, et al. Cost burden and resource utilization in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Laryngoscope*. 2019;129(9):1969–75.
35. Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for chronic rhinosinusitis in the United States. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology*. 2011 Jul;120(7):423–7.
36. Stankiewicz JA, Lal D, Connor M, Welch K. Complications in endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis: a 25-year experience. *Laryngoscope*. 2011 Dec;121(12):2684–701.
37. Rudmik L, Holy CE, Smith TL. Geographic variation of endoscopic sinus surgery in the United States. *Laryngoscope*. 2015 Aug;125(8):1772–8.
38. Rudmik L, Smith TL, Mace JC, Schlosser RJ, Hwang PH, Soler ZM. Productivity costs decrease after endoscopic sinus surgery for refractory chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2016 Mar;126(3):570–4.
39. Luk L, Mace JC, Bhandarkar ND, Sautter NB. Comparison of electro-surgical plasma coagulation and potassium-titanyl-phosphate laser photocoagulation for treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia-related epistaxis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2014 Aug;4(8):640–5.
40. Beswick DM, Mace JC, Rudmik L, Soler ZM, DeConde AS, Smith TL. Productivity changes following medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis by symptom domain. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018;8(12):1395–405.
41. Chowdhury NI, Mace JC, Smith TL, Rudmik L. What drives productivity loss in chronic rhinosinusitis? A SNOT-22 subdomain analysis. *Laryngoscope*. 2018;128(1):23–30.
42. Smith KA, Rudmik L. Medical therapy, refractory chronic rhinosinusitis, and productivity costs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017 Feb;17(1):5–11.
43. Low THH, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A double-blind randomized controlled trial of normal saline, lactated Ringer's, and hypertonic saline nasal irrigation solution after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 28(3):225–31.
44. Hauptman G, Ryan MW. The effect of saline solutions on nasal patency and mucociliary clearance in rhinosinusitis patients. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2007 Nov;137(5):815–21.

45. Nikakhlagh S, Abshirini H, Lotfi M, Mohammadi SM, Saki N. A comparison between the effects of nasal lavage with hypertonic, isotonic and hypotonic saline solutions for the treatment of chronic sinusitis. *Journal of Global Pharma Technology*. 2016 Jan 1;8:68–73.
46. Pinto JM, Elwany S, Baroody FM, Naclerio RM. Effects of saline sprays on symptoms after endoscopic sinus surgery. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 20(2):191–6.
47. Wormald PJ, Cain T, Oates L, Hawke L, Wong I. A comparative study of three methods of nasal irrigation. *Laryngoscope*. 2004 Dec;114(12):2224–7.
48. Leopold DA, Elkayam D, Messina JC, Kosik-Gonzalez C, Djupesland PG, Mahmoud RA. NAVIGATE II: Randomized, double-blind trial of the exhalation delivery system with fluticasone for nasal polyposis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(1):126-134.e5.
49. Kobayashi Y, Yasuba H, Asako M, Yamamoto T, Takano H, Tomoda K, et al. HFA-BDP Metered-Dose Inhaler Exhaled Through the Nose Improves Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Bronchial Asthma: A Blinded, Placebo-Controlled Study. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2192.
50. American Lung Association–Asthma Clinical Research Centers’ Writing Committee, Dixon AE, Castro M, Cohen RI, Gerald LB, Holbrook JT, et al. Efficacy of nasal mometasone for the treatment of chronic sinonasal disease in patients with inadequately controlled asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Mar;135(3):701-9.e5.
51. Harvey RJ, Snidvongs K, Kalish LH, Oakley GM, Sacks R. Corticosteroid nasal irrigations are more effective than simple sprays in a randomized double-blinded placebo-controlled trial for chronic rhinosinusitis after sinus surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018;8(4):461–70.
52. Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2018;144(7):605–12.
53. Rawal RB, Deal AM, Ebert CS, Dhandha VH, Mitchell CA, Hang AX, et al. Post-operative budesonide irrigations for patients with polyposis: a blinded, randomized controlled trial. *Rhinology*. 2015;53(3):227–34.

54. Rotenberg BW, Zhang I, Arra I, Payton KB. Postoperative care for Samter's triad patients undergoing endoscopic sinus surgery: a double-blinded, randomized controlled trial. *Laryngoscope*. 2011 Dec;121(12):2702–5.
55. Hansen FS, Djupesland PG, Fokkens WJ. Preliminary efficacy of fluticasone delivered by a novel device in recalcitrant chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2010;48(3):292–9.
56. Vlckova I. Effective treatment of mild-to-moderate nasal polyposis with fluticasone delivered by a novel device. *Rhinology*. 2009 Dec 1;47(4).
57. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology*. 2001 Jun;39(2):75–9.
58. Lund VJ, Flood J, Sykes AP, Richards DH. Effect of fluticasone in severe polyposis. *Archives of Otorhinolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1998 May;124(5):513–8.
59. Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, et al. Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Apr;135(4):922-929.e6.
60. Filiaci F, Passali D, Puxeddu R, Schrewelius C. A randomized controlled trial showing efficacy of once daily intranasal budesonide in nasal polyposis. *Rhinology*. 2000 Dec;38(4):185–90.
61. Zhou B, He G, Liang J, Cheng L, Mehta A, Liu S, et al. Mometasone furoate nasal spray in the treatment of nasal polyposis in Chinese patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2016 Jan;6(1):88–94.
62. Mösges R, Bachert C, Rudack C, Hauswald B, Klimek L, Spaeth J, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Advances in Therapy*. 2011 Mar;28(3):238–49.
63. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinology*. 2009;47(3):280–6.
64. Kirtsreesakul V, Wongsritrang K, Ruttanaphol S. Does Oral Prednisolone Increase the Efficacy of Subsequent Nasal Steroids in Treating Nasal Polyposis? *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2012 Nov 1;26(6):455–62.
65. Vaidyanathan S, Barnes M, Williamson P, Hopkinson P, Donnan PT, Lipworth B. Treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis with oral steroids followed by

- topical steroids: a randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 2011 Mar 1;154(5):293–302.
66. Hissaria P, Smith W, Wormald PJ, Taylor J, Vadas M, Gillis D, et al. Short course of systemic corticosteroids in sinonasal polyposis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with evaluation of outcome measures. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006 Jul;118(1):128–33.
 67. van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: Two different approaches to treat nasal polyps. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 May;125(5):1069-1076.e4.
 68. van Gerven L, Langdon C, Cordero A, Cardelús S, Mullol J, Alobid I. Lack of long-term add-on effect by montelukast in postoperative chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps. *Laryngoscope*. 2018;128(8):1743–51.
 69. Perić A, Baletić N, Milojević M, Sotirović J, Živić L, Perić A v, et al. Effects of Preoperative Clarithromycin Administration in Patients with Nasal Polyposis. *West Indian Medical Journal*. 2014 Dec;63(7):721–7.
 70. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope*. 2004 May;114(5):923–30.
 71. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G, Saleh HA, Khalifa MA. Impact of chronic rhinosinusitis therapy on quality of life: a prospective randomized controlled trial. *Rhinology*. 2010 Sep 1;48(3):305–11.
 72. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2011 Nov;66(11):1457–68.
 73. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Macrolide in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2006 Feb;116(2):189–93.
 74. Neel H, Harner S, Rice D. Endoscopic Sinus Surg. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 1994;100:111.
 75. Harvey R, Hannan S, Badia L, Scadding G. Cochrane review: Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*. 2008 Jun;3(2):459–95.

76. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*. 2012;23:3 p preceding table of contents, 1–298.
77. Toppila-Salmi S, Rihkanen H, Arffman M, Manderbacka K, Keskimaki I, Hytönen ML. Regional differences in endoscopic sinus surgery in Finland: a nationwide register-based study. *BMJ Open*. 2018 Oct 18;8(10):e022173.
78. Atlases. <https://www.england.nhs.uk/rightcare/products/atlas>.
79. Hopkins C, Rimmer J, Lund VJ. Does time to endoscopic sinus surgery impact outcomes in Chronic Rhinosinusitis? Prospective findings from the National Comparative Audit of Surgery for Nasal Polyposis and Chronic Rhinosinusitis. *Rhinology*. 2015;53(1):10–7.
80. Smith TL, Kern R, Palmer JN, Schlosser R, Chandra RK, Chiu AG, et al. Medical therapy vs surgery for chronic rhinosinusitis: a prospective, multi-institutional study with 1-year follow-up. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2013 Jan;3(1):4–9.
81. Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne SC. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): A predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013 Oct;111(4):246-251.e2.
82. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision Rates after Endoscopic Sinus Surgery: A Recurrence Analysis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2011 Mar 1;120(3):162–6.
83. Loftus CA, Soler ZM, Koochakzadeh S, Desiato VM, Yoo F, Nguyen SA, et al. Revision surgery rates in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: meta-analysis of risk factors. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(2):199–207.
84. Hunter TD, DeConde AS, Manes RP. Disease-related expenditures and revision rates in chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *Journal of Medical Economics*. 2018 Jun;21(6):610–5.
85. Miglani A, Divekar RD, Azar A, Rank MA, Lal D. Revision endoscopic sinus surgery rates by chronic rhinosinusitis subtype. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018 Sep;8(9):1047–51.
86. Ference EH, Suh JD, Tan BK, Smith SS. How Often is Sinus Surgery Performed for Chronic Rhinosinusitis with versus without Nasal Polyps? *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2018 Jan 1;32(1):34–9.

87. Smith KA, Orlandi RR, Oakley G, Meeks H, Curtin K, Alt JA. Long-term revision rates for endoscopic sinus surgery. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2019;9(4):402–8.
88. Lourijsen ES, de Borgie CAJM, Vleming M, Fokkens WJ. Endoscopic sinus surgery in adult patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (PolypESS): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):39.
89. van Zele T, Holtappels G, Gevaert P, Bachert C. Differences in initial immunoprofiles between recurrent and nonrecurrent chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 28(3):192–8.
90. Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts. Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur. Eesti Haigekassa taotlus nr. 1401.
91. Rudmik L, Xu Y, Alt JA, Deconde A, Smith TL, Schlosser RJ, et al. Evaluating Surgeon-Specific Performance for Endoscopic Sinus Surgery. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2017;143(9):891–8.
92. Smith KA, Orlandi RR, Rudmik L. Cost of adult chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Laryngoscope*. 2015 Jul;125(7):1547–56.
93. Eesti Ravimiregister. Dupixent SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, dupilumab. 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_et.pdf.
94. SINUS-52 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02898454>.
95. SINUS-24 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02912468>.
96. Nowsheen S, Darveaux JJ. Dupilumab in the treatment of nasal polyposis: A retrospective, real-world study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(3):386–7.
97. Eesti Ravimiregister. Xolair SPC. Ravimi omaduste kokkuvõte, omalizumab. 2021 https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xolair-epar-product-information_et.pdf.
98. POLYP 2 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03280537>.
99. Gevaert P, Omachi TA, Corren J, Mullol J, Han J, Lee SE, et al. Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;146(3):595–605.

100. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, Mullol J, Bjermer L, Bousquet J, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. *Allergy*. 2019 Dec 15;74(12):2312–9.
101. Roland LT, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM, Peters AT, Laidlaw TM, et al. Guidance for contemporary use of biologics in management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: discussion from a National Institutes of Health–sponsored workshop. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020 Sep 3;10(9):1037–42.
102. Scangas GA, Wu AW, Ting JY, Metson R, Walgama E, Shrimme MG, et al. Cost Utility Analysis of Dupilumab Versus Endoscopic Sinus Surgery for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Laryngoscope*. 2021 Jan 3;131(1).
103. Yong M, Wu YQ, Howlett J, Ballreich J, Walgama E, Thamboo A. Cost-effectiveness analysis comparing dupilumab and aspirin desensitization therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis in aspirin-exacerbated respiratory disease. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021 Dec 26;11(12):1626–36.
104. Beck LA, Thaçi D, Deleuran M, Blauvelt A, Bissonnette R, de Bruin-Weller M, et al. Dupilumab Provides Favorable Safety and Sustained Efficacy for up to 3 Years in an Open-Label Study of Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2020 Aug 17;21(4):567–77.
105. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022 Jan;10(1):11–25.
106. MacDonald KM, Kavati A, Ortiz B, Alhossan A, Lee CS, Abraham I. Short- and long-term real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: systematic review of 42 studies published 2008-2018. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2019 May 4;15(5):553–69.
107. Crump RT, Lai E, Liu G, Janjua A, Sutherland JM. Establishing utility values for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) using a crosswalk to the EuroQol-five-dimensional questionnaire-three-level version (EQ-5D-3L). *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2017 May;7(5):480–7.
108. Worm M, Simpson EL, Thaçi D, Bissonnette R, Lacour JP, Beissert S, et al. Efficacy and Safety of Multiple Dupilumab Dose Regimens After Initial Successful Treatment in Patients With Atopic Dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2020 Feb 1;156(2):131.

109. Sotsiaalministri 19. jaanuari 2007. a määrus nr 9. Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika. Lisa 15. 2021.
110. Eesti Haigekassa soodusravimite statistika. 2020 a soodusmäärad kokku.
<https://www.haigekassa.ee/haigekassa/finantsnaitajad/soodusravimite-statistika>.

Lisa 1. Lähteülesanne

Eesmärk

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

Taust

Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete põletik, mida loetakse krooniliseks, kui sümptomid on kestnud kauem kui 12 nädalat. Kroonilise rinosinusiidiga patsientidest 30%-l esinevad polüübid. Kui haigus ei allu ravile lokaalsete kortikosteroididega ja lühiaegsete süsteemsete kortikosteroidide kuuridega, on alternatiiviks kirurgiline ravi. Pärast kirurgilist ravi taastekivad polüübid 40-50%-l haigetest.

Dupilumab on näidustatud täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav.

Lisaks on dupilumab näidustatud atoopilise dermatiidi ja astma raviks.

Omalizumab on näidustatud täiendava ravimina koos ninasiseste kortikosteroididega raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi raviks täiskasvanutel (18-aastased ja vanemad), kellel ravi ninasiseste kortikosteroididega ei anna piisavat ravivastust.

Lisaks on omalizumab näidustatud allergilise astma ja kroonilise spontaanse urtikaaria raviks.

Eesti Haigekassale on esitatud taotlus 1401, millega soovitakse lisada raviteenuste loetellu "bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral"

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Milline on tõendus dupilumabi ja omalizumabi efektiivsuse kohta võrreldes olemasolevate ravimeetoditega? Mida ütlevad uuringutes tulemusnäitajatena kasutatud skoorid (ninakinnisuse skoor, ninapolüüpide skoor, sümptomite koguskoor jpt) ravimite kliinilise kasu kohta?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse võrdlusuuringuid, kus üheks ravivalikuks oli dupilumab või omalizumab. Lisaks hinnatakse korrelatsiooni tulemusnäitajatena kasutatud skooride ja elukvaliteedi näitajate vahel.

2. Milline on dupilumabi ja omalizumabi kasutajate sihtrühm, kus ravim oli kõige efektiivsem?

Lahendus: Teaduskirjandusest otsitakse kliinilisi uuringuid, kus on dupilumabi või omalizumabi kasutatud.

3. Milline on olemasolev tõendus dupilumabi ja omalizumabi kulutõhususe kohta?

Lahendus: Koostatakse teaduskirjanduse ülevaade kulutõhususe uuringutest dupilumabi ja omalizumabiga raske kroonilise ninapolüüpidega rinosinusiidi ravis.

4. Milline on dupilumabi ja omalizumabi kulutõhusus Eestis?

Lahendus: Koostatakse ninapolüpoosi kulutõhususe mudel ja arvutatakse dupilumabi ja omalizumabi kasutuselevõttust tulenev tervisekasu, kulud ja eelarvemõjud.

Biologics for the treatment of nasal polyposis in Estonia

SUMMARY

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness and budget impact of dupilumab and omalizumab for the treatment of nasal polyposis in Estonia.

Methods: A literature review on the effectiveness and cost-effectiveness of dupilumab and omalizumab was conducted from May to November of 2021. Current clinical practice in Estonia was analyzed based on 2016–2020 data from Estonian Health Insurance Fund (EHIF). Three year time perspective was used to perform the cost-effectiveness analysis as there was no efficacy data beyond the period. A cohort consisted of people who had previously received surgical treatment at least twice. Probabilities and quality of life estimates were based on published literature. The analysis used the perspective of the EHIF, which was taken into account in determining the costs for the analysis. The drug prices and treatment costs were calculated based on resource use data from EHIF health care service prices. Costs and effects were discounted using an annual discount rate of 5%. Results were presented in terms of costs, quality-adjusted life-years (QALY) and incremental cost-effectiveness ratios (ICER). A 3-year budget impact analysis was carried out from the healthcare payer perspective on assumption that 55 people start treatment with biologics each year.

Results: The analysis showed that in the base-case scenario treatment with dupilumab or omalizumab would enable to gain 0.55 and 0.45 QALYs, respectively, compared to the current treatment practice. The additional cost compared to current treatment was estimated at €27,000 with dupilumab and €37,000 with omalizumab. Respective ICERs were €48,620 per QALY gained for dupilumab and €82,158 per QALY gained for omalizumab. In sensitivity analysis, the results were most influenced by the drug prices. The 3-year budget impact analysis showed that if dupilumab or omalizumab would be added to the treatment of polyposis the total cost of chronic rhinosinusitis with nasal polyps would increase by €514,000 and €720,000, respectively.

Conclusions: Randomized controlled trials with dupilumab and omalizumab for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps have shown positive results in reducing nasal polyps and improving patient-reported outcomes. The dupilumab treatment strategy was found to be more cost-effective than omalizumab in the Estonian setting.

Citation: Juus E, Laidroo O, Plaas M, Kiiwet R, Jürisson M. *Bioloogilised ravimid ninapolüpoosi raviks*. TTH53. Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2022.