

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et haigekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts
1.2 Taotleja postiaadress	Kuperjanovi 1, Tartu, 51003
1.3 Taotleja telefoninumber	██████████
1.4 Taotleja e-posti aadress	juhatus@knkselts.ee
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	Erik Luht
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	██████████
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	██████████

2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	„Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekannet pärssiva antiikehaga, 4-nädalane ravikuur“
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine) <input type="checkbox"/> Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine) <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine) ² <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine) ³ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, haigekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine ⁵ <input type="checkbox"/> Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust ⁶	

¹ Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või haigekassa.

² Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

³ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

⁴ Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

⁵ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

⁶ Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

== Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõike 2⁷

2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.

Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete limaskesta põletik. See katusdiagnoos hõlmab erinevaid seisundeid nagu äge rinosinusiit (ÄRS), äge bakteriaalne rinosinusiit (ÄBRS) ja krooniline rinosinusiit (KRS)¹.

Krooniline rinosinusiit (KRS) on nina ja ninakõrvalkoobaste põletik, mille puhul sümptomid on kestnud vähemalt 12 nädalat.

Eristatakse kaht alavormi: polüpoosiga krooniline rinosinusiit (KRSwNP) ja polüpoosita krooniline rinosinusiit (KRSsNP)².

Immunoloogiliselt eristatakse kroonilisel rinosinusiidil kolme alavormi (endotüüpi):

1) Th1-tüüp (Th – abistajarakk) on klassikaline polüüpidega KRSi alavorm, mida iseloomustab suurenenud neutrofiilide hulk;

2) Th2-tüüp on klassikaline polüüpidega KRSi alavorm, mida iseloomustab eosinofiilide ning sageli ka immuunglobuliin E (IgE) suurenenud sisaldus;

3) Th17-tüüp on asiaatidel esinev polüüpidega KRSi alavorm³.

Nii Astma kui 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-ga⁴.

Kroonilisel rinosinusiidil on suur mõju elukvaliteedile. Selle sotsiaal-majanduslik koormus ühiskonnale on võrreldav teiste krooniliste haigustega nagu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, astma ja diabeet².

Praegu kasutusel olev ravi jaguneb:

Konservatiivne

- Nina loputamine naatriumkloriidi lahusega
- Intranasaalsed kortikosteroidid
- Lühiajalised kuurid makroliididega
- Lühiajalised kuurid süsteemsete kortikosteroididega².

Kirurgiline

KRSwNP ravi eesmärgiks on tagada hea sümptomaatiline kontroll ja vähendada süsteemsete steroidide vajadust nii, et haiguse kontrolliks piisab lokaalsetest ravimitest.²

Mitte kontrolli all oleva KRSwNP puhul on tegemist püsivate sümptomitega nagu ninakinnisus, limajasmädane eritis ninast (eesmisest või ninaneelust), näo- ja peavalu, lõhnataju häired, unehäired /kurnatus, limaskesta haiguslikud muutused viimase kolme kuu jooksul või pikaajalise antibiootikumravi vajadus viimase kuu jooksul või süsteemsete kortikosteroidide vajadus viimase kuu jooksul. Uuringud on näidanud, et vähemalt 40% KRS patientidel on, vaatamata maksimaalsele medikamentossele ja kirurgilisele ravile, tegemist mitte kontrolli all oleva haigusega.⁴

Kuni 48% patsientidest kogevad pärast kirurgilist ravi polüüpide taastekets.

Kaasuva 2. tüüpi põletikulise haigusega nagu astma või AERD (aspiriini ülitundlikkus, ninapolüpoos ja astma) tekivad polüübid tagasisuurema tõenäolisusega ja kiiremini⁶.

- Praeguse raviga ei saavuta raske KRSwNP patsiendid haiguse üle kontrolli, mis päädib pikaajaliste sümptomite püsimise ja elukvaliteedi langusega¹.
- Praegune raviskeem sisaldab suukaudseid kortikosteroide ja korduvat ninakõrvalkoobaste endoskoopilist operatsiooni (FESS), mis ei mõjuta KRSwNP tekke aluseks olevat 2. tüüpi põletikku.²
- On vajalik vähendada suukaudsete kortikosteroidide kasutamist. Kuigi soovituslik on üks lühiajaline SKS kuur kahe aasta jooksul on reaalses elus süsteemsete steroidide kasutus oluliselt suurem
- On oluline vähendada kirurgiliste sekkumiste arvu korduvalt taastekkiva KRSwNP ravis. Kaasuvate 2. tüüpi põletikuliste haiguste puhul on ESS ebaefektiivne ligikaudu 48% juhtudest⁶.

Dupilumab (Dupixent) on esimene polüpoosiga kroonilise rinosinusiidi ravis kasutusele võetud täishumaanne (inimese hübridoomis toodetud) IgG4 klassi kuuluv monoklaalne antikeha, mis blokeerib nii IL-4 kui IL-13 signaaliedastust, pakkudes KRSwNP jaoks uut ravivõimalust. Ravi dupilumabiga vähendab oluliselt süsteemsete kortikosteroidide manustamist ja vajadust sinonasaalseks kirurgiliseks raviks.⁷

Soovime dupilumabi lisamist Eesti Haigekassa teenuste nimekirja täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi ravis täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav.

⁷ Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressurside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus	
3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus) <i>Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.</i> NB! Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.	Soovime dupilumabi lisamist ravimiteenuste loetellu raske polüposse kroonilise rinosinusiidi raviks patsientidel, kellel esinevad sümptomid vaatamata maksimaalse medikamentoosse ravi rakendamisele ja korduvale kirurgilisele ravile ning kes seetõttu vajavad korduvaid süsteemse kortikosteroidiravi kuure
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	J32, J33
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervise seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot</i>	
<p>Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete limaskesta põletik. See katusdiagnoos hõlmab erinevaid seisundeid nagu äge rinosinusiit (ÄRS), äge bakteriaalne rinosinusiit (ÄBRS) ja krooniline rinosinusiit (KRS)¹</p> <p>Krooniline rinosinusiit (KRS) on nina ja ninakõrvalkoobaste põletik, mille puhul sümptomid on kestnud vähemalt 12 nädalat. Eristatakse kaht alavormi: polüpoosiga krooniline rinosinusiit (KRSwNP) ja polüpoosita krooniline rinosinusiit (KRSsNP).²</p> <p>Kroonilisel rinosinusiidil on suur mõju elukvaliteedile. Selle sotsiaal-majanduslik koormus ühiskonnale on võrreldav teiste krooniliste haigustega nagu krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, astma ja diabeet ²</p> <p>Kui kliinilise pildi järgi jagatakse KRS kaheks fenotüübiks: polüüpidega ja polüüpideta, siis selline käsitlus on haiguse patofüsioloogiat arvestades liiga lihtsustatud. Immunoloogiliselt eristatakse kroonilisel rinosinusiidil kolme alavormi (endotüüpi):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Th1-tüüp (Th – abistajarakk) on klassikaline polüüpideta KRSi alavorm, mida iseloomustab suurenenud neutrofiilide hulk; 2) Th2-tüüp on klassikaline polüüpidega KRSi alavorm, mida iseloomustab eosinofiilide ning sageli ka immuunglobuliin E (IgE) suurenenud sisaldus; 3) Th17-tüüp on asiaatidel esinev polüüpidega KRSi alavorm³. <p>Need alavormid võivad olla dominantsed või esineda omavahel kombineerituna, põhjustades, kas peamiselt eosinofiilset või mitteeosinofiilset põletikku.</p> <p>Nii Astma kui 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-ga⁴</p> <p>Valgel rassil on valdaval tegemist Th2 tüüpi põletikust juhitud polüpoosiga. Th2 tüüpi põletiku patogenees</p>	

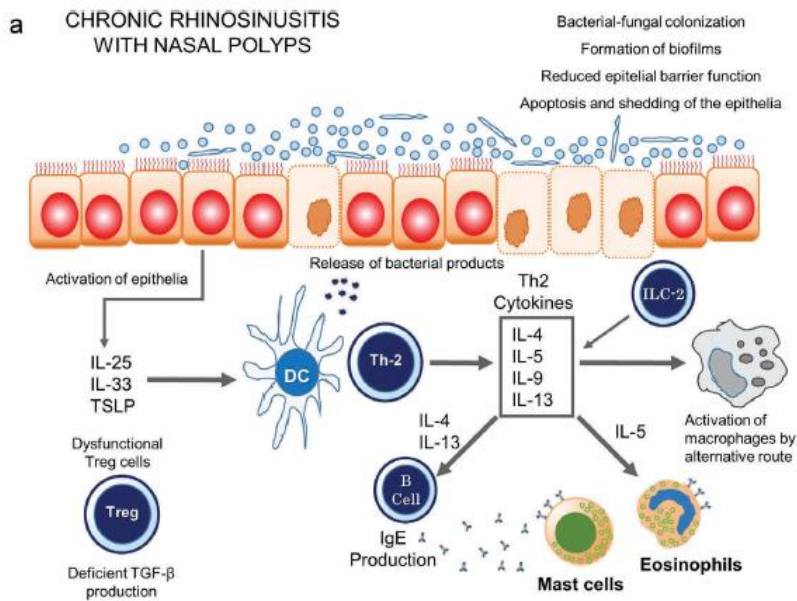


Figure 1. Mechanisms underlying chronic rhinosinusitis. (a). **CRSwNP.** A Th2-type immune response with the absence of appropriate Treg responses, and microbes including bacteria and fungi activate the epithelia, which, in turn, secretes IL-25, IL-33, and TSLP. This activation augments Th2 and ILC2 responses. IL-4 and IL-13 are responsible for local IgE production by B cells, while IL-5 triggers eosinophilia. Macrophages activated by Th2 cytokines, from an alternative route, contribute to the inflammatory response. Apoptosis of epithelial cells is induced following activation, and the shedding of epithelia results in decreased epithelial barrier function. (b). (Kucuksezer 2018)

Th2 – tüüpi põletiku korral toodavad 2. tüüpi abistaja-T-lümfotsüüdid e. Th2 rakud, mis on põhilised eosinofiilse hingamisteede põletiku põhjustajad, tsütokiine nagu interleukiin (IL) -4, -5 ja -13, ja 2. tüüpi loomulikud immuunrakud (ILC2 rakud), mis on näiteks seotud aspiriiniist põhjustatud hingamisteede haiguse ehk AERDga, väikeste erinevustega samu tsütokiine (erinevuseks vähesem IL-4 ja suurem IL-9 tootmine)s.

Kahjuks praegusel hetkel ei peegelda ükski biomarker täielikult KRSwNP puhust 2. tüüpi põletikku, kuigi on uuritud mitmeid põletikulisi (eosinofiilid ja IgE) ning kemotaktilisi (plasma eksotoksiin ja TARC (activation-regulated chemokine) biomarkereid.

9,10,11

KRS endotüüpide täpsem identifitseerimine patofüsioloogiliste mehhanismide alusel võimaldaks KRS patsientidele paremat ja personileeritumat ravi.⁸

Kroonilise rinosinusiidi diagnoosimise kriteeriumid 2012. aasta EPOSi (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) alusel:

Esineb kaks või enam sümptomit (kestusega üle 12 nädala) järgmisest loetelust:

1. Limajas-mädane eritis ninast (eesmine või ninaneelu nohu)
2. Ninakinnisus või turse
3. Vähenenud või kadunud lõhnatundlikkus
4. Survetunne või valulikkus näo piirkonnas

NB! Üks sümptomitest peab kindlasti olema kas eritis ninast või ninakinnisus

Diagnoosi peab kinnitama kas

- 1) endoskoopiline leid: polüübid ja/või limajas-mädane eritist ja/või turse keskmises ninakäigus;
- 2) ja/või KT-leid: limaskestalised muutused ostiomeetaalkompleksis või paranasaaalsiinustes

Rahvusvahelistes ravijuhendites ei ole aktsepteeritud KRSi diagnoosimist vaid sümptomite alusel nende vähese spetsiifilise tõttu ning on nõutud diagnoosi kinnitamist ka objektiivse leiuga.^{1,2}

Kroonilise rinosinusiidi raskusastme hindamine

KRS raskusastme hindamiseks kasutatakse, kas SNOT 22 küsimustikku (*Sino-Nasal Outcome Test*)¹², mis hindab patsientide objektiivset seisundit ja nende mõju elukvaliteedile 22 küsimuse põhjal või kasutatakse subjektiivsete kaebuste hindamiseks visuaalse analoogia skaalat (VAS), kus patsient hindab sümptomit raskust skaala 0-10. Skoor 0 tähendab „ei põhjusta vaevusi“ ja 10 „kõige rängemad vaevused, mis on võimalik ette kujutada“¹².

Hinnatakse nii sümptomite raskust kui kestvust. Hinnata saab nii iga üksikut sümptomit või kogu haiguse raskust.²

VAS skoori aluselt määratakse raskusastmed järgmiselt:

- Kerge: 0 ... 3
- Mõõdukas: 3 ... 7
- Raske: 7 ... 10

Patsiendi elukvaliteet on langenud alates VAS skoorist >5.²

KRS liigitatakse ravivastuseta olevaks (uncontrolled disease) kui pärast ravi esineb vähemalt 3 järgnevat:

1. püsiv ninakinnisus
2. püsiv eritis ninast
3. pea/näo valud
4. lõhnataju langus
5. väsimus
6. endoskoopilised limaskesta muutused
7. antibiootikum/süsteemse steroidi vajadus viimase 3 kuu jooksul

Uuring, mis teostati suunatud patsientidega tegelevates akadeemilistes keskustes näitas, et vähemalt 40% KRS patientidel on, vaatamata maksimaalsele medikamentossele ja kirurgilisele ravile, tegemist mitte kontrolli all oleva haigusega.⁴

Epidemioloogiliste uuringute kohaselt on ülemaailmne KRS esinemissagedus umbes 5%-12% üldpopulatsioonis. Kliiniliselt diagnoositud KRS-i esinemissagedus on erinevate uuringute andmetel 3%- 6,5% üldpopulatsioonis ja KRSwNP esinemissagedus on 2,1% Prantsusmaal kuni 4,3% Soomes.⁴

Eestis KRSwNP esinemissageduse kohta uuringud puuduvad. Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea-ja Kaelakirurgide Seltsi hinnangul võib KRSwNP esinemissagedus Eestis olla sarnane teiste Euroopa riikidega.

KRSwNP esineb harva alla 20 aastastel inimestel. Kõige suurem on KRSwNP esinemissagedus vanusegrupis 45 – 60 aastat ning on leitud, et haigus esineb pisut sagedamini meestel kui naistel.²

30%-70% KRSwNP patsientidel on astma ning 70%-90% raske astma patsientidel esineb KRSwNP.⁴

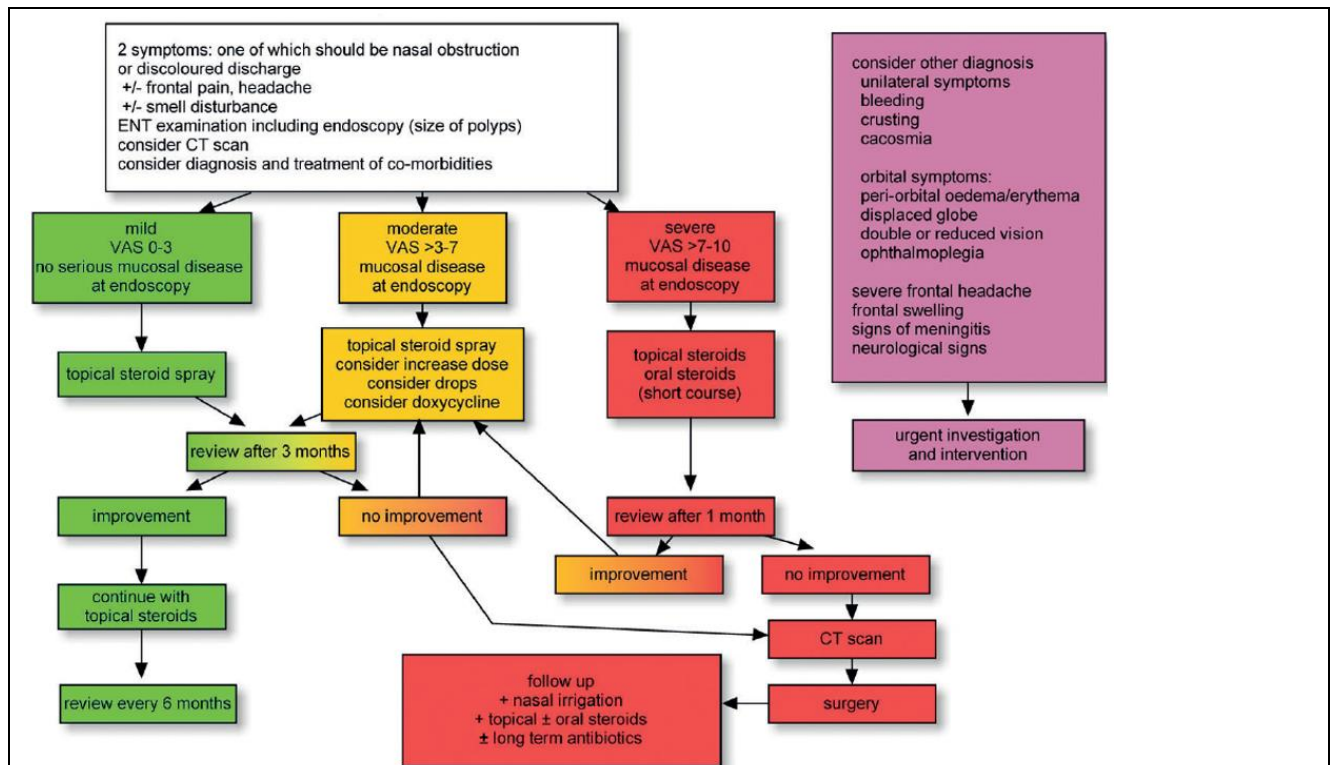
KRSwNP ravi eesmärgiks on saavutada ja säilitada kliiniline kontroll haiguse üle, kus sümptomid ei ole patsiendile häirivad ning limaskest paistab tervena ning haiguse kontrolliks piisab lokaalsetest ravimitest.²

KRSwNP ravi algoritm kõrva-nina- kurguarstidele EPOS2012 järgi²

Astmelise ravi alustalad on nina loputamine naatriumkloriidi lahusega ning intranasaalsed kortikosteroidid.

Süsteemsed kortikosteroidid (SKS) on näidanud uuringutes olulist efektiivsust polüüpide suuruse vähendamisel ning sümptomite leevendamisel, aga tõsiste kõrvaltoimete tõttu soovitatakse kasutada, lokaalse ravi ebaefektiivsuse korral, lühiajalisi SKS kuure.² International Consensus Statement on Allergy and Rhinology¹ defineerib kasu-kahju suhet silmas pidades lühiajalist SKS kasutust kui üks kuur kord kahe aasta jooksul¹. Praeguses kliinilises praktikas on kasutatavate SKS kuuride pikkus 2-4 nädalat, ning püütakse vältida sagedasemaid kuure kui 2...3 korda aastas. Kahjuks ei ole see kõigil patsientidel võimalik.

Antibiootikumidest on KRSi ravis eelkõige uuritud makroliidide toimet, kuna neil on lisaks antibakteriaalsele toimele põletikuvastane ja immunomoduleeriv toime¹³. Orlandi kaasautoritega on välja toonud, et kuigi makroliidide lühiajalised kuurid on teatud juhtudel osutunud edukaks, on uuringute tulemused vastukäivad ning optimaalne ravim, annus, ravikestus ja patsiendi alarühm ei ole praegu selge¹. ICSAR 2016 soovitus¹ järgi on neil hea lühiajaline toime eelkõige polüpoosiga KRSi korral ja see võib osale patsientidest sobilik olla¹. Fokkens kaasautoritega (EPOS2012)² on lisanud, et makroliidide pikaajalised kuurid (üle 12 nädala kestvad) võivad olla sobilikud üksikutele patsientidele, kellel INKS ja ninaloputused ei ole andnud rahuldavaid tulemusi.²



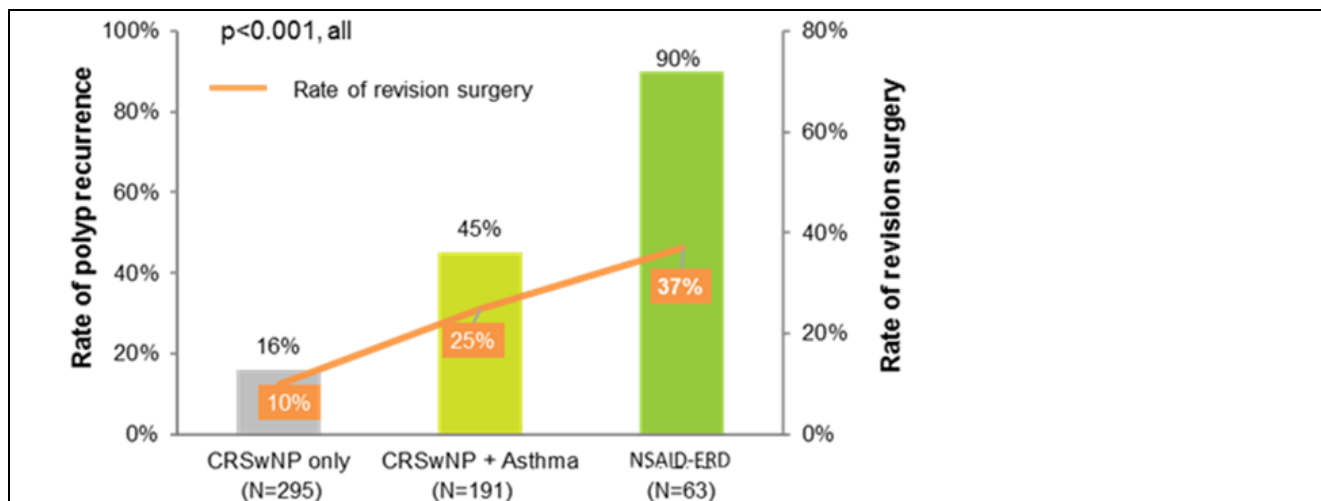
CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; CT = computed tomography; ENT = Ear, Nose and Throat; VAS = visual analogue scale.

Konservatiivsete meetodite ammendumise korral kasutatakse kirurgilist ravi FESS. FESS eemaldab küll KNSwNP korral polüübid kuid ei ravi polüüptide tekkepõhjuseks olevat 2. tüüpi põletikku^{2,4}, selle tulemusena jääb paljude patsientide haigus endiselt ebaadekvaatselt kontrollituks ning polüüptide taastekke ning korduv kirurgilise sekkumise vajadus on sage. 5,15

CRSwNP-ga patsientide (N = 363; 2004 kuni 2015), kelle ravi kortikosteroidide või antibakteriaalsete ravimitega ei olnud õnnestunud ja kes olid läbinud polüpektomia, polüüptide taastekke kõrge sagedus leidis tõestust prospektiivses uuringus, kus 48% patsientidest kogesid ninapolüüptide taasteket. Polüüptide kordumise esinemissagedus suurenes 18-kuulise perioodi jooksul pärast operatsiooni. Mitme muutujaga regressioonanalüüsid näitasid, et varasema ESS-iga on seostatud suurem ninapolüüptide kordumise risk (OR: 2,6; 95% CI: 1,5, 4,6; p = 0,001). Kahepoolsete ninapolüüptide suurem levimus enne FESSi seostati samuti suurema ninapolüüptide kordumise riskiga (OR: 1,4; 95% CI: 1,1, 1,8; p = 0,016)⁵.

Kanadas tehtud kohortuuring, mis hõlmas 10-aastasest perioodist (1999...2009) 549 KRSwNP patsienti, kes jagunesid vastavalt kaasuvatele seisunditele kolme rühma KRSwNP ilma kaasuvate haigusteta ehk kontrollgrupp (N=259), patsiendid KNPwNP ja astmaga (N=191) ja patsiendid AERD (aspiriini ülitundlikkus, ninapolüüpoos ja astma) (N=63), uuris erinevatel gruppidel pärast ESS-i polüüpoosi taastekke riski 5 aasta jooksul.⁶

Polüüptide taastekke erines gruppide vahel oluliselt. AERDga patsientidel oli võrreldes kontrollgrupiga polüüptide taastekke tõenäolisus kõige suurem ning nad tekkisid kõige kiiremini (p < 0.001). Astmaga patsientidel taastekkisid polüübid samuti kiiremini ja suurema tõenäolisusega kui kontrollgrupi patsientidel (p < 0.001). Samuti tehti AERDga patsientidele kordusoperatsioone varem ja sagedasemalt kui teistele patsiendigruppidele. (Mendelsohn et al., 2011)



CRSwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps; NSAID-ERD = non-steroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease.

(Mendelsohn et al., 2011)

Seega ei ole kirurgiline ravi mitte kõigil patsientidel haigusseisundit pikaajaliselt parandav lahendus isegi siis kui postoperatiivselt rakendatakse maksimaalset medikamentoosset ravi (ninaloputused soolalahusega+intranasaalsed kortikosteroidid + antibiootikum (vajadusel) + SKS (vajadusel))

Lisaks on kirurgilised protseduurid seotud alati tüsistusriskiga (ca 0,3-0,5%).¹⁶

Kokkuvõtteks

- Praeguse raviga ei saavuta raske KRSwNP patsiendid haiguse üle kontrolli, mis päädib pikaajaliste sümptomite püsimise ja elukvaliteedi langusega¹
- Praegune raviskeem sisaldab suukaudseid kortikosteroide ja korduvat FES-i, mis ei mõjuta KRSwNP tekke aluseks olevat 2. tüüpi põletikku.²
- On vajalik vähendada suukaudsete kortikosteroide kasutamist. Kuigi soovituslik on üks lühiajaline SKS kuur kahe aasta jooksul on reaalses elus süsteemsete steroidide kasutus tõenäoliselt oluliselt suurem.
- On oluline vähendada kirurgiliste sekkumiste arvu korvalt taastekkiva KRSwNP ravis. Kaasuvate 2. tüüpi põletikuliste haiguste puhul on ESS ebaefektiivne ligikaudu 48% juhtudest⁶

Dupilumab (Dupixent) on esimene polüpoosiga kroonilise rinosinusiidi ravis kasutusele võetud täishumaanne (inimese hübridoomis toodetud) IgG4 klassi kuuluv monolonaalne antikeha, mis blokeerib nii IL-4 kui IL-13 signaaliedastust, pakkudes KRSwNP jaoks uut ravivõimalust. Ravi dupilumabiga vähendab oluliselt süsteemsete kortikosteroidide manustamist ja vajadust sinonasaalseks kirurgiliseks raviks.⁷

Soovime dupilumabi lisamist Eesti Haigekassa teenuste nimekirja täiendava ravimina koos intranasaalsete kortikosteroididega ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus süsteemsetele kortikosteroididele ja/või kirurgilisele ravile on ebapiisav.

4. Tervishoiuteenuse tõendus põhjus

4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimis- ning valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad ingliskeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).

Uuringuid otsiti PubMed-ist (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „dupilumab in rhinosinusitis and nasal polyposis“, valikukriteeriumiks olid täistekstina kättesaadavad inglise keelsed artiklid kliinilistest uuringutest, mis on avaldatud viimase 5 aasta jooksul. Otsingu tulemusel leiti kolm uuringut. Kahe uuringu (SINUS-24 ja SINUS-52) tulemused on kajastatud taotluses. II faasi uuringu populatsioon ei vasta taotlusele.

[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.](#)

Bachert C, Han JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, Mullol J, Greos LS, Bosso JV, Laidlaw TM, Cervin AU, Maspero JF, Hopkins C, Olze H, Canonica GW, Paggiaro P, Cho SH, Fokkens WJ, Fujieda S, Zhang M, Lu X, Fan C, Draikiwicz S, Kamat SA, Khan A, Pirozzi G, Patel N, Graham NMH, Ruddy M, Staudinger H, Weinreich D, Stahl N, Yancopoulos GD, Mannent LP. *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1. Epub 2019 Sep 19. Erratum in: *Lancet*. 2019 Nov 2;394(10209):1618.

Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis.

Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Hamilos DL, Gevaert P, Naclerio RM, Joish VN, Chao J, Mannent LP, Amin N, Abbe A, Taniou C, Fan C, Pirozzi G, Graham NMH, Mahajan P, Staudinger H, Khan A. *Allergy*. 2019 Jul 15. doi: 10.1111/all.13984. [Epub ahead of print]

PMID:31306495

Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma.

Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, Grabher A, Swanson BN, Hamilton JD, Guillonneau S, Taniou C, Zhang D, Pirozzi G, Graham NMH, Staudinger H, Mannent LP, Khan A. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Sep - Oct;7(7):2447-2449.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023. Epub 2019 Mar 27. No abstract available.

PMID:30928658

4.2 Tervishoiuteenuse tõendus põhiseuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringurühmade lõikes
Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringurühmade lõikes ning nende lühiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.

Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi uuringuprogramm koosnes kahest juhuslikustatud topeltpimedatõelisel platseebokontrolliga paralleelrühmadega mitmekeskuselise uuringust (**SINUS-24 ja SINUS-52**)^{17,18,19} 728 patsiendiga vanuses alates 18 aastast, kes said foonravina intranasaalseid kortikosteroide. Neisse uuringutesse kaasati ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidiga patsiendid, kellel sümptomid esinesid vaatamata ravile intranasaalsete kortikosteroididega. Kõik patsiendid pidid lisaks olema ravitud süsteemsete kortikosteroididega viimase kahe aasta jooksul või saanud sinonasaalset kirurgilist ravi (FESS). Kõigile patsientidele oli tehtud siinuse KT uuring koos Lundackay skoorimisega (siinuste varjustatus skoor) ja 73%...90% patsientidest oli kõigi siinuste varjustus. Patsiendid kihitati nende eelneva kirurgilise ravi ja kaasuva aspiriini/mittesteroidsete põletikuvastaste ainete manustamisel ägenenud hingamisteede haiguse alusel (AERD). Päästev ravi süsteemsete kortikosteroidide või kirurgiana oli lubatud uurija äranägemisel⁷.

LIBERTY NP SINUS-24 ^{17,18,19}			LIBERTY NP SINUS-52 ^{17,18,19}		
Näitaja	Dupilumab Q2W N=143	Platseebo N=133	Dupilumab Q2W-4W N=145	Dupilumab Q2W N=150	Platseebo N=153
Keskmine vanus (aastad)	52 (39-61)	50 (41-60)	53(42-63)	51(42-61)	53(44-61)
Mehed (%)	62%	53%	60%	65%	62%
Ninapolüpoosiga kroonilise rinosinusiidi keskmine kestus (aastad;SD)	11,42(9,69)	10,77(8,57)	10,67(9,12)	11,28(10,38)	10,88(9,40)
Patsiendid, kellel oli ≥ 1 eelnevat kirurgilise protseduuri (%)	69%	74%	59%	59%	58%
Patsiendid, kellel oli ≥ 3 eelnevat kirurgilise protseduuri (%)	23%	22%	6%	15%	12%
Patsiendid, kes said ravi süsteemsete kortikosteroididega eelneval 2 aastal (%)	64%	65%	80%	81%	80%
Keskmine bilateraalne NPSa (SD), vahemik 0...8	5,64(1,23)	5,86(1,31)	6,29(1,20)	6,07(1,22)	5,96(1,21)

	Ninakinnisuse keskmine skoor a (SD), vahemik 0...3	2,26(0,57)	2,45(0,55)	2,44(0,59)	2,48(0,62)	2,38(0,54)
	Siinuste kompuutertomograafia Lund-Mackay skoori (KT) keskmine (SD), vahemik 0...24	18,55(4,55)	19,55(4,26)	17,81(3,89)	18,42(3,61)	17,65(3,76)
	Lõhnatesti (UPSIT) keskmine skoor (SD), vahemik 0...40	14,68(8,66)	14,44(8,31)	13,60(7,57)	13,46(8,20)	13,78(8,31)
	Lõhnakao keskmine skoor (hommikul; SD), vahemik 0...3	2,70(0,57)	2,73(0,51)	2,73(0,59)	2,81(0,46)	2,72(0,52)
	SNOT-22 keskmine koguskoora (SD), vahemik 0...110	48,00(20,16)	50,87(20,22)	51,89(21,05)	50,16(19,72)	53,48(21,85)
	Rinosinusiidi keskmine raskusastea (VAS), (SD) 0...10 cm	7,42(2,01)	7,96(2,06)	7,78(2,20)	8,24(1,77)	7,98(2,22)
	Eosinofiilide keskmine sisaldus veres (rakud/ μ l; SD)	440(350)	440(310)	400(300)	450(390)	450(360)
	IgE keskmine üldsisaldus RÜ/ml (SD)	202,06(282,37)	222,55(269,11)	282,28(463,72)	210,82(256,78)	227,80(267,13)
	Atoopia (2. tüüpi põletikuline haigus) anamneesis Kokku (%)	109(76%)	99(74%)	120(83%)	122(81%)	127(83%)
	Astma (%)	82(57%)	79(59%)	91(63%)	85(57%)	91(59%)
	<i>Suuremad skoorid näitavad haiguse suuremat raskusastet, välja arvatud UPSIT, kus suuremad skoorid näitavad haiguse madalamat raskusastet; SD = standardhälve; NPS = ninapoliüüpide skoor; LMK = siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoor, UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhnatuvastamise test; SNOT-22 = 22-ühikuline sinonasaalse tulemise test; VAS = visuaalne analoogskaala; FEV1 = forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil; ACQ-6 = astma kontrolli küsimustik; NSAID-ERD= aspiriin /mittesteroidse põletikuvastase aine manustamisel ägenenud hingamisteede haigus.</i>					
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Dupilumab 300mg subkutaanselt Q2W			Dupilumab 300mg subkutaanselt Q2W (osa patsientidest alates 25st nädalast viidi üle Q4W manustamisele)		

4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Platseebo												
4.2.4 Uuringu pikkus	24 nädalat					52 nädalat							
4.2.5 Esmase tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad mõlemas uuringus olid muutused 24. nädalaks võrreldes lähteväärtusega bilateraalse endoskoopilise ninapolüüptide skooris (<i>nasal polyps score</i> ; NPS), mida hinnati pimemeetodil ja ninakinnisuse/obstruktsiooni skoori muutus patsientide kuu-keskmise hinnangu põhjal igapäevases päevikus. Endoskoopilise ninapolüüptide skoori jaoks määrati polüübid nina mõlemas sõõrmes kategooriaskaalal (0 = polüüpe ei ole; 1 = ninaõõnes polüübid, mis ei ulatu keskmise ninakarbiku alumisest piirist allapoole; 2 = polüübid ulatuvad allapoole keskmise ninakarbiku alumist piiri; 3 = suured polüübid, mis ulatuvad allapoole alumise ninakarbiku piiri või polüübid keskmisest ninakarbikust mediaalsel; 4 = suured polüübid, mis põhjustavad alumise ninakäigu täielikku obstruktsiooni). Koguskoor oli summa parema ja vasema ninaõõne skoorist. Ninakinnisust hindasid uuritavad igapäevaselt skaalal raskusastmetega 0 kuni 3 (0 = sümptomiteta; 1 = kerged sümptomid; 2 = mõõdukad sümptomid; 3 = rasked sümptomid).												
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	SINUS-24				SINUS-52								
		Platseebo (n=133)		Dupoi 300mg Q*W (n=143)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)		Platseebo (n=153)		Dupoi 300mg Q*W (n=295)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	
	Skoorid	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähte- väärtus	LS keskmine muutus			Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus		
	NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)		5,96	0,10	6,18	-1,71		-1,80 (-2,10; -1,51)
Ninakinnisus	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)		2,38	-0,38	2,46	-1,25		-0,87 (-1,03; -0,71)	
<p>Skoori vähenemine näitab paranemist, v.a UPSIT, kus paranemist näitab skoori suurenemine.</p> <p>Sümptomite koguskoor on raskusastme skoori liitnäitaja, mis koosneb ninakinnisuse, lõhnakao ja eesmise/tagumise rinorröa summast.</p> <p>LS = vähimruutude keskmine; NPS = ninapolüüptide skoor; LMK = siinuse kompuutertomograafilise (KT) uuringu Lund MacKay skoor; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhnatundmise test; SNOT-22 = 22-osaline sinonasaalne küsimustik; VAS = rinosinusiidi visuaalne analoogskaala (kõik p-väärtused < 0,0001, nominaalne visuaalne analoogskaala jaoks)</p>													
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Mõlema uuringu peamised teised tulemusnäitajad olid muutused 24. nädalaks võrreldes algväärtustega: siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoor (<i>Lund-MacKay total CT score</i> ; LMK); sümptomite koguskoor; Pennsylvania Ülikooli lõhnatundmise test (<i>University of Pennsylvania Smell Identification Test</i> ; UPSIT), igapäevane lõhnakadu (<i>daily loss of smell</i>) ja SNOT 22 küsimustik. Kahe uuringu kogumis hinnati nii süsteemse kortikosteroidi manustamist ja/või FESS säätetud patsientide osakaalu vähenemist kui ka FEV ₁ (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) paranemist astma alarühmas. Täiendav teisene tulemusnäitaja oli 6-osaline astma kontrolliküsimustik (<i>Asthma Control Questionnaire</i> ; ACQ-6) kaasuva astma alarühmas. SINUS – 52 uuringus lisaks hinnati samad tulemusnäitajad ka 52 nädalal.												
	SINUS-24					SINUS-52							

4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	24-nädala peamised teised tulemusnäitajad									
	Platseebo (n=133)		Dupoi 300mg Q*W (n=143)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95%CI)	Platseebo (n=153)		Dupi 300mg Q*W (n=295)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95%CI)
	Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus		Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus	
siinuse KT uuringu LMK skoor	19,55	-0,74	18,55	-8,18	-7,44 (-8,35; -6,53)	17,65	-0,09	18,12	-5,21	-5,13 (-5,80; -4,46)
Sümptomite koguskoor	7,28	-1,17	6,82	-3,77	-2,61 (-3,04; -2,17)	7,08	-1,00	7,30	-3,45	-2,44 (-2,87; -2,02)
UPSI T	14,44	0,70	14,68	11,26	10,56 (8,79; 12,34)	13,78	-0,81	13,53	9,71	10,52 (8,98; 12,07)
Lõhnakadu	2,73	-0,29	2,70	-1,41	-1,12 (-1,31; -0,93)	2,72	-0,23	2,77	-1,21	-0,98 (-1,15; -0,81)
SNOT-22	50,87	-9,31	48,00	30,43	-21,12 (-25,17; -17,06)	53,48	-10,40	51,02	-27,77	-17,36 (-20,87; -13,85)
VAS	7,96	-1,34	7,42	-4,54	-3,20 (-3,79; -2,60)	7,98	-1,39	8,01	-4,32	-2,93 (-3,45; -2,40)
Efektiivsuse tulemused uuringus SINUS-52 52. nädalal										
	Olatseebo (N=153)		Dupilumab 300mg iga 2 nädala järel (n=150)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	Dupilumab 300mg iga 2 kuni 4 nädala järel (n=145)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)		
	Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus		Keskmine lähte-väärtus	LS keskmine muutus			
NPS	5,96	0,15	6,07	-2,24	-2,40 (-2,77; -2,02)	6,29	-2,06	-2,21 (-2,59; -1,83)		
Ninakimnisus	2,38	-0,37	2,48	-1,35	-0,98 (-1,17; -0,79)	2,44	-1,48	-1,10 (-1,29; -0,91)		
Siinuse KT uuringu LMK skoor	17,65	0,11	18,42	-6,83	-6,94 (-7,87; -6,01)	17,81	-5,60	-5,71 (-6,64; -4,77)		
Sümptomite koguskoor	7,08	-0,94	7,31	-3,79	-2,85 (-3,35; -2,35)	7,28	-4,16	-3,22 (-3,73; -2,72)		
UPSI T	13,78	-0,77	13,46	9,53	10,30 (8,50; 12,10)	13,60	9,99	10,76 (8,95; 12,57)		
Lõhnakadu	2,72	-0,19	2,81	-1,29	-1,10 (-1,31; -0,89)	2,73	-1,49	-1,30 (-1,51; -1,09)		

SNOT -22	53,48	-8,88	50,16	-29,84	-20,96 (-25,03; -16,89)	51,89	-30,52	-21,65 (-25,71; - 17,58)
VAS	7,98	-0,93	8,24	-4,74	-3,81 (-4,46; - 3,17)	7,78	-4,39	-3,46 (-4,10; -2,81)

Skoori vähenemine näitab paranemist, v.a UPSIT, kus paranemist näitab skoori suurenemine. Sümptomite koguskoor on raskusastme skoori liitnütaja, mis koosneb ninakinnisuse, lõhnakao ja eemise/tagumise rinorröa summast.

LS = vähimruutude keskmine; NPS = ninapoliüüpide skoor; LMK = siinuse kompuutertomograafilise (KT) uuringu Lund MacKay skoor; UPSIT = Pennsylvania Ülikooli lõhnatuvastamise test; SNOT-22 = 22-ühikuline sinonasaalse tulemuse test; VAS = rinosinusiidi visuaalne analoogskaala
(kõik p-väärtused < 0,0001)

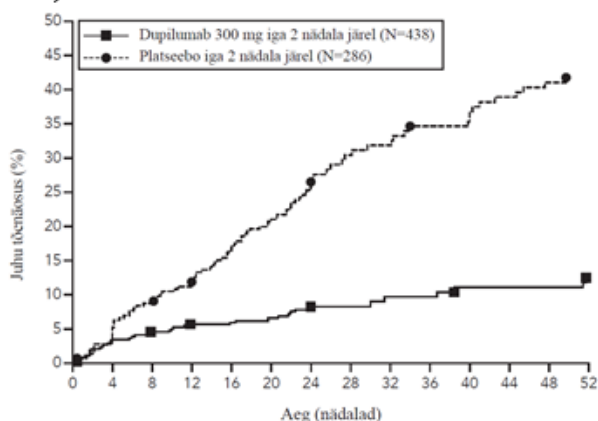
Uuringus SINUS-24 täheldati statistiliselt olulist ja kliiniliselt tähendusrikast efektiivsust bilateralse endoskoopilise ninapoliüüpide skoori paranemisel 24. nädalal. Ravijärgsel perioodil, kui patsientidele ei manustatud enam dupilumabi, vähenes ravitoime aja jooksul (vt joonis 7a). Sarnaseid tulemusi täheldati ka uuringus SINUS-52 nii 24. nädalal kui ka 52. nädalal, progresseeruva paranemisega aja jooksul (vt joonis 7b).

Mõlemas uuringus täheldati olulist ninakinnisuse vähenemist ja igapäevase lõhnakao tugevuse vähenemist juba esimesel hindamisel, 4. nädalal. Ninakinnisuse LS keskmine erinevus 4. nädalal dupilumabi rühmas võrreldes platseeboga oli -0,41 (95% CI: -0,52; -0,30) uuringus SINUS-24 ja -0,37 (95% CI: -0,46; -0,27) uuringus SINUS-52. Lõhnakao LS keskmine erinevus 4. nädalal dupilumabi rühmas võrreldes platseeboga oli -0,34 (95% CI: -0,44; -0,25) uuringus SINUS-24 ja -0,31 (95% CI: -0,41; -0,22) uuringus SINUS-52. Uuringutes SINUS-24 ja SINUS-52 täheldati anosmiaga patsientide osakaalu vähenemist. 74%...79% patsientidest oli lähteväärtusena anosmia, mis vähenes 24. nädalal tasemele 24% uuringus SINUS-24 ja tasemele 30% uuringus SINUS-52, võrreldes muutuste puudumisega platseeborühmas. Uuringutes SINUS-24 ja SINUS-52 täheldati sissehingamise maksimaalse nasaalse voolukiiruse (*nasal peak inspiratory flow*; NPIF) paranemist 24. nädalal. LS keskmine erinevus dupilumabi rühmas võrreldes platseeborühmaga oli vastavalt 40,4 l/min (95% CI: 30,4; 50,4) ja 36,6 l/min (95% CI: 28,0; 45,3).

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

Kahe uuringu eelnevalt määratletud, arvukusele kohandatud koondanalüüsi kohaselt vähenes dupilumabiga ravi tulemusel märkimisväärselt süsteemse kortikosteroidi manustamine ja vajadus FESS operatsiooniks võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe HR 0,24; 95% CI: 0,17; 0,35; vt joonis 8). Süsteemseid kortikosteroide vajanud patsientide osakaal vähenes 74% (riskitiheduste suhe HR 0,26; 95% CI: 0,18; 0,38). Süsteemsete kortikosteroidide ravikuuride koguarv aastast vähenes 75% (kordajate suhe RR 0,25; 95% CI: 0,17; 0,37). Süsteemsete kortikosteroidide keskmine individuaalne väljakirjutatud koguanus (milligrammides) aastast oli ravi ajal dupilumabi koondrühmas 71% madalam võrreldes platseebo koondrühmaga (vastavalt 60,5 [531,3] mg ja 209,5 [497,2] mg). Operatsiooni vajavate patsientide osakaal vähenes 83% (HR 0,17; 95% CI: 0,07; 0,46).

Joonis 8: aeg esimese süsteemse kortikosteroidi manustamiseni ja/või sinonasaalse kirurgiani ravi ajal, ravikavatsuslik populatsioon hinnatuna Kaplan-Meieri meetodil (SINUS-24 ja SINUS-52 koondandmed)



	Riskiga uuritavate arv					
Dupilumab 300 mg iga 2 nädala järel	438	416	411	376	129	100
Platseebo iga 2 nädala järel	286	260	253	187	93	61

Dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele, ninapoliüüpide skoorile ja ninakinnisusele, ning peamisele teisesele tulemusnäitajale, Lund MacKay skoorile, oli eelneva kirurgilise raviga ja ravita patsientidel tühetaoline.

Kaasuva astmaga patsientidel täheldati FEV₁ (forsseeritud ekspiratoorne maht esimesel sekundil) ja astma kontrolli küsimustiku (ACQ-6) olulist paranemist 24. nädalal, sõltumata vere eosinofiilide lähteväärtusest. Koondandmetes oli FEV₁ LS keskmise muutus 24. nädalal võrreldes lähteväärtusega dupilumabiga 300 mg iga 2 nädala järel 0,14 l *versus* platseebot saanutel -0,07 l, erinevus oli 0,21 l (95% CI: 0,13; 0,29). Lisaks täheldati FEV₁ paranemist alates esimesest lähteväärtusejärgsest hindamisest, 8. nädalal uuringus SINUS-24 ja 4. nädalal uuringus SINUS-52. Mõlemas uuringus täheldati ACQ-6 paranemist kaasuva astmaga patsientidel. Ravivastusena oli defineeritud skoori paranemine 0,5 võrra või enam. LS keskmine erinevus dupilumabi rühmas võrreldes platseeborühmaga oli 24. nädalal -0,76 (95% CI: -1,00 kuni -0,51) uuringus SINUS-24 ja -0,94 (95% CI: -1,19; -0,69) uuringus SINUS-52.

Uuringus SINUS-24 oli ACQ-6 ravivastuse määr 24. nädalal dupilumabiga (300 mg iga 2 nädala järel) 56% *versus* 28% platseeborühmas (šansside suhe OR 3,17; 95% CI: 1,65; 6,09). Uuringus SINUS-52 oli ACQ-6 ravivastuse määr 24. nädalal dupilumabiga (300 mg iga 2 nädala järel) 46% *versus* 14% platseeborühmas (šansside suhe OR 7,02; 95% CI: 3,10; 15,90).

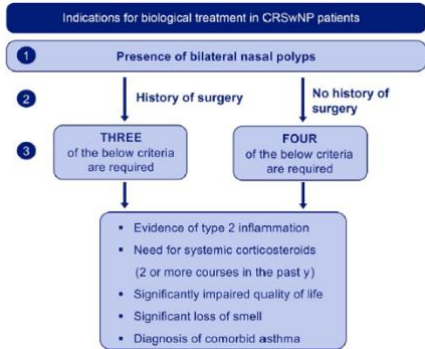
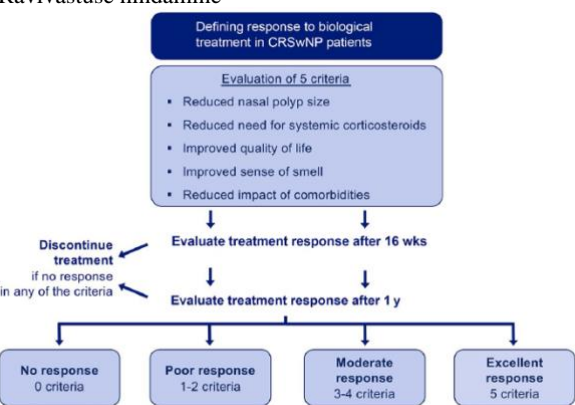
Aspiriin/MSPVA põhjustatud hingamisteede haigusega patsientidel oli dupilumabi mõju esmastele tulemusnäitajatele - ninapoliüüpide skoor ja ninakinnisus, ning peamisele teisesele tulemusnäitajale - siinuse kompuutertomograafilise uuringu Lund MacKay skoor, vastavuses ninapoliüpoosiga kroonilise rinosinusiidi kogupopulatsioonis täheldatule.

Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8. Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Konjunktiviit
	Eosinofiilia
	Süstekoha turse
	Süstekoha reaktsioonid
Rasked kõrvaltoimed	Ei esinenud uuringutes ninapoliüpoosiga patsientidel

<p>4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas <i>Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.</i></p>	
<p>Dupilumab sai ninapolüpoosiga kroonilise sinusiidi ravi näidustuse EUs alles 2019. a. oktoobris. Publitseeritud andmeid dupilumabi kasutamisest antud näidustusel väljaspool uuringuid tänaseks veel pole. Eestis on dupilumab kantud HK raviteenusteniimekirja raske atoopilise dermatiidi raviks. Meie andmetel pole sellest ajast ükski Eesti patsient pidanud ravi dupilumabiga katkestama ei ebaefektiivsuse ega kõrvaltoimete tõttu.</p>	
	<p>Astma ja atoopilise dermatiidiga uuringutes on dupilumabi manustamise järgselt väga harva teatatud seerumtõvest või seerumtõvelaadsetest reaktsioonidest ja anafülaktilisest reaktsioonist</p>
Võimalikud tüsistused	Ei ole kirjeldatud
<p>4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi <i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i> <i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i></p>	
<p>Süsteemse (kiire või aeglase) ülitundlikkusreaktsiooni ilmnemisel tuleb dupilumabi manustamine viivitamatult lõpetada ja alustada ülitundlikkusreaktsiooni ravi.</p>	

5. Tõendus põhise võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega		
<p>5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõendus põhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu <i>Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.</i></p>		
Alternatiivi liik Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav	Alternatiiv Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.	Lisaselgitus / märkused Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info
1. Puudub	Puudub	Raske kroonilise polüpoose rinosinusiidi korral medikamentoosse- ja kirurgilise ravi amendumisel alternatiivid bioloogilisele ravile puuduvad
2.		
3.		

5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes <i>Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.</i>			
Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitud ravijuhises Soovitud taotletava teenuse osas Soovitud alternatiivse raviviisi osas	Soovituse tugevus ja soovitud aluseks oleva tõendusmaterjali tase
1. EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) ²	2012	Ravijuhis ei käsitle bioloogilist ravi, sest tollel ajal seda ei olnud	
2. ICSAR (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis) ¹	2016	Ravijuhis ei käsitle bioloogilist ravi, sest tollel ajal seda ei olnud	
3. EUFOREA (The European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases) consensus on biologics for CRSwNP with or without Asthma ⁴	2019	<p>Bioloogilisele ravile sobiva patsiendi valik</p>  <p>Kuna bioloogiline ravi ei ole ennast kirurgilise sekkumise hulga vähendajana piisavalt tõestanud, siis soovitatakse bioloogilist ravi alustada pärast FESS operatsiooni polüüpide taastekkel</p> <p><u>KRSwNP patsiendid, kellele ei ole bioloogilise ravi alustamine põhjendatud</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patsiendid, kellel pole piisavalt tõendeid 2. tüüpi põletikust - Tsüstilise fibroosiga patsiendid - Unilateraalse polüpoosiga patsiendid - Mukotselega patsiendid - Patsiendid, kellele bioloogiline ravi on vastunäidustatud - Patsiendiga seotud põhjused nagu näiteks ette nähtav halb ravisoostumus <p>Ravivastuse hindamine</p> 	<p>Kuna see konsensusdokument publitseeriti 2019. aasta märtsis ja esimene bioloogiline preparaat sai KRSwNP ravi näidustuse 2019. aasta oktoobris, siis antakse suunistes bioloogiliseks raviks üldiselt.</p>

5.3 Kokkuvõtte tõendusmaterjalist võrreldes alternatiivsete tõendusmaterjalide raviviisidega

Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine. Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.

Dupilumabi raviteenuste hinnakirja lisamisega saavad KRSwNP patsiendid, kellele korduvad ESS protseduurid ja maksimaalne medikamentoosne ravi ei ole osutunud efektiivseks võimaluse saavutada kontroll haiguse üle ning nende elukvaliteet paraneb märkimisväärselt. Lisaks võimaldab uus raviteenus võrreldes operatiivse raviga minimaliseerida suukaudsete kortikosteroidide kasutust ning koos sellega ka nende kõrvaltoimeid ja tüsistusi. Kuna raske KRSwNP patsientidel on sagedasti kaasuva haigusena astma, siis võib väheneda astma bioloogilist ravi vajavate patsientide hulk.

6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.

Ravi peab alustama arst, kes on kogenud polüüüridega kroonilise rinosinusiidi ravis. Patsient võib dupilumabi süstida endale ise või dupilumabi võib manustada patsiendi hooldaja, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane. Manustamine on subkutaanne. Dupilumabi manustatakse nahaaluse süstina reide või kõhtu, v.a. 5 cm piirkond naba ümbruses. Kui süsti teeb keegi teine, võib süstida ka õlavarde.

Dupilumabi soovitatav algannus täiskasvanutel on 300 mg, millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal.

Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Tuleb kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kellel ninapolüüüpsiga kroonilise rinosinusiidi 24-nädalase raviga ei ole ilmnunud ravivastust. Mõnel esialgu osalise ravivastusega patsiendil võib seisund paraneda ravi jätkamisel üle 24 nädala

7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja

Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)

Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab ninapolüüpsiga raske rinosinusiidi käsitlemises pädev keskus kas regionaalhaigla (SA Tartu Ülikooli Kliinikum ja SA Põhja Eesti Regionaalhaigla) või keskhaigla (Ida-Tallinna Keskhaigla) tasandil.

Kõikideks eelnimetatud tegevusteks on vajalikud kõrva-nina-kurguarstidest koosneva konsiiliumi otsused. Ravimi manustamist võivad läbi viia regionaalhaigla või keskhaigla tasandi tervishoiuteenuse pakkujad.

7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? *Loetleda sobivad variandid.*

Patsient on ambulatoorsel jälgimisel, kuid ravimi manustamine (iseseisev) võib toimuda kodus.

7.3 Raviarve eriala

Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.

Kõrva-nina-kurguhaigused

7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks
Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.

Ei ole asjakohane.

7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).

Ravi saab määrata kurgu-nina-kõrvaarstidest koosneva konsiiliumi otsuse alusel. Juhul kui patsiendil esineb kaasvalt mõni muu 2. tüüpi tüüpi põletik (astma, dermatiit) kaasatakse vajadusel konsiiliumisse kas pulmonoloog, immunoloog/allergoloog ja/või dermatoloog

7.6 Teenuseosutaja valmisolek <i>Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.</i>
Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi. Kasutatakse tavalisi protseduuriruumi. Suur osa manustamistest toimub patsiendi poolt või patsiendi hooldaja poolt, kui raviarst otsustab, et see on asjakohane.

8. Teenuse osutamise kogemus Eestis	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Ei
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Ei ole asjakohane.
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	Ei ole asjakohane.
8.4 Eestis teenust osutanud ravisutused	Ei ole asjakohane.
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	Ei ole asjakohane.
8.6 Ravi tulemused Eestis	Ei ole asjakohane.

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

9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	1 (sisaldab 2 manustamist)		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	20	6 (ravil keskmiselt 6 kuud)	6*20=120
2. aasta	10 uut 20 juba ravil	6 või 13	6*10+13*20=320
3. aasta	10 uut 30 juba ravil	6 või 13	6*10+13*30=450
4. aasta	10 uut 40 juba ravil	6 või 13	6*10+13*40=580

9.3 Prognoosi aluse selgitus
Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.

Vastavlt infopäriigule Haigekassle (sisendinfo – periood 2017-2018, unikaalsed patsiendid diagnoosikoodiga J32-J33 RHK-10 järgi, kes on KRSwNP puhuselt ravitud ESS meetodiga – teenuskoodid 21011; 41013; 51007; 51008; 51011; 51012)
Saime info, et perioodis 2017-2018 oli 20 patsienti, kes vajasisid KRSwNP kirurgislist ravi kolm või enam korda.

aastad 2017-2018						
Põhidiagnoos J32-J33						
Koodid	21011	41013	51007	51008	51011	51012
	ENDONASAALNE ANTROSTOOMIA	FRONTO-TOOMIA	ENDONASAALNE ETMOIDOFRONTOTOOMIA	SFENOIDO-TOOMIA	FUNKTSIONAALNE ENDOSKOOPILINE ANTROSTOOM	FUNKTSIONAALNE ENDOSKOOPILINE ETMOIDOFRO
Ravijuhtude arv	5	4	10	70	1109	463
Teenuse osutamise kordi	7	4	13	94	1 684	658
Isikute arv kokku	5	4	9	67	1 062	453
sh isikuid, kellele teenust 2 korda	2		3	21	564	188
sh isikuid, kellele teenust 3 korda			1	3	12	6
sh isikuid, kellele teenust 4 korda					9	2
sh isikuid, kellele teenust 8 korda					1	

Sellised patsiendid on potentsiaalselt bioloogilise ravi kandidaadid, juhul kui muud bioloogilise ravi alustamise kriteeriumid on täidetud

9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine ravisutuste vahel
Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse ravisutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed ravisutused.

9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Nr.	Kõrva-nina-kurguarstid	30%
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla		
SA Tartu Ülikooli Kliinikum	Kõrva-nina-kurguarstid	40%
AS Ida-Tallinna keskhaigla	Kõrva-nina-kurguarstid	30%

10. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusel	
10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei lisandu
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse samal raviarvel kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei lisandu
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei asenda
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	Tegemist ei ole uute ravijuhtudega, kõik patsiendid on eelnevat konvensionaalsete meetoditega (FESS, intranasaalne ja suukaudne kortikosteroid) ravitud
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	Täiendavaid teenuseid ei lisandu.
10.6 Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed isiku kohta ühel aastal. <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Vastavaid tervishoiuteenuseid ei lisandu.
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult erinevat mõju töövõimetusel kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetusel kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Otseseid andmeid töövõimetusel kestuse kohta ei ole, kuid kuna ravi dupilumabiga vähendab oluliselt sümptomaatikat ning vajadust kirurgiliseks sekkumiseks, parandab elukvaliteeti ning võimaldab oluliselt vähendada kasutatavate suukaudsete glükokortikosteroidide annust (koos sellega ka viimaste kõrvaltoimeid ning ravi tüsistusi), siis kaudne efekt läbi nimetatud muutuste võib olla tuntav ⁷
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole andmeid töövõimetusel viibimise kohta taotletava teenuse korral.

11. Kulud ja kulutõhusus

<p>11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus <i>Esitada taotletavatehнологia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgamüügi või väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga). Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“</i></p>		
<p>Dupilumab on Eestis kättesaadav teenuskoodiga 252R raske atoopilise dermatiidiga patsientidele. Uue näidustuse lisamisel tervishoiuteenuste loetellu, dupilumabi hind ei muutu.</p>		
<p>11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte <i>Juhime tähelepanu, et vastavalt määruses §9lg4 peab ravimi müügilohoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist haigekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt haigekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks⁸, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.</i></p>		
<p>Palume pöörduda müügilohoidja poole.</p>		
<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
Palume pöörduda müügilohoidja poole		
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %. Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Ei ole asjakohane</p>		

12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Ravi dupilumabiga ei too kaasa teenuse väärkasutuse riske. Riskid on maandatud seeläbi, et ravi dupilumabiga tohib ordoneerida üksnes kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni positiivse otsuse otsusel. Ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas.
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni</i>	Dupilumabiga ravi alustamise kriteeriumid on selgelt määratletud, kergesti järgitavad/kontrollitavad ning ei jäta ruumi

⁸ Vabariigi Valitsuse määrus“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

⁹ Kättesaadav:

https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakoökonomiliseks_hindamiseks.pdf

<i>ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	väärtõlgendusteks, mis võiksid viia selle tervishoiuteenuse liigkasutamiseni.
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema mõju.</i>	Ei mõjuta ravi tulemusi. Ravisoostumust on võimalik jälgida ning ravi jätkamise otsus vaadatakse üle mistahes hetkel, aga mitte harvemini kui vähemalt kord aastas.
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Jah.
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	
<p>Teenuse näidustuse hindab, ravi alustamise otsuse teeb ja patsiendi ravitulemusi/ravi jätkamise vajadust hindab polüpoosiga raske rinosinusiidi käsitlemise pädev keskus kas regionaal- või piirkondliku haigla tasandil (vajalikud on kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsused). Juhul kui patsiendil esineb kaasvalt mõni muu 2. tüüpi põletik (astma, dermatiit) kaasatakse vajadusel konsiiliumisse kas pulmonoloog, immunoloog/allergoloog ja/või dermatoloog</p> <p>Ravi dupilumabiga (interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva vastase antikehaga) alustatakse kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Patsiendil on raskesti ravile alluv krooniline polüpoosne sinusiit, s.t esineb sümptomaatika vaatama rakendatud maksimaalsele medikamentoosle ravile (intranasaalne steroid + ninaloputus) 2) Viimase 2 aasta jooksul on teostatud vähemalt 2 FESS operatsiooni kroonilise polüpoosse sinusiidi tõttu 3) Patsiendil on süsteemse steroidi vajadus vähemalt kahel korral aastas viimase 2 aasta jooksul 4) Patsiendil on 2. tüüpi põletiku tunnused (retsidiiveeruv polüpoos) ja/või kaasuva haigusena astma <p>16. nädalal hinnatakse patsiendi ravivastust 5 kriteeriumi alusel</p> <ul style="list-style-type: none"> - polüüpide suuruse vähenemine - süsteemse kortikosteroidi vajaduse vähenemine - paranenud elukvaliteet - paranenud lõhnatundlikkus - kaasuvate haiguste mõju vähenemine <p>Puuduva ravivastuse korral ravi lõpetatakse</p>	

13. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viide esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7), 595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiad.

1. Orlandi RR et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. International Forum of Allergy & Rhinology 2016; Vol. 6, No. Suppl 1:S22-209.
2. Fokkens WJ et al. EPOS 2012: European position paper in rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary of otorhinolaryngologists. Rhinology.2012;50(supplement23):1-298.
3. Smith NJ, Velez FF, Mahlis EM, et al. Economic Impact Associated with a Reduction in Surgical Eligibility among Adult Patients with Chronic Rhinosinusitis - A Population Cost Offset Model. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2018;141(2):AB165.
4. Fokkens WJ, Lund V, Bachert C, et al. EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma. Allergy. 2019.
5. DeConde AS, Mace JC, Levy JM, Rudmik L, Alt JA, Smith TL. Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2017;127(3):550-555.
6. Mendelsohn D, Jeremic G, Wright ED, Rotenberg BW. Revision rates after endoscopic sinus surgery: a recurrence analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011;120(3):162-166. (Mendelsohn et al., 2011)
7. Dupilumab SmPC. <https://www.ravimiregister.ee/default.aspx?pv=HumRavimid.Otsing>
8. Kucuksezer U. Et al Chronic rhinosinusitis: pathogenesis, therapy options, and more. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2018, 19:16, 1805-1815, DOI: 10.1080/14656566.2018.1527904
9. Hulse KE, Stevens WW, Tan BK, Schleimer RP. Pathogenesis of nasal polyposis. Clin Exp Allergy. 2015;45(2):328-346.

10. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(4):607-614.
11. Stevens WW, Ocampo CJ, Berdnikovs S, et al. Cytokines in Chronic Rhinosinusitis. Role in Eosinophilia and Aspirin-exacerbated Respiratory Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(6):682-694.
12. Plaas M, Kasenõmm P. The Sino-Nasal Outcome Test-22: translation and validation in an Estonian population* *Rhinology Online*, Vol 2: 87 - 90, 2019 <http://doi.org/10.4193/RHINOL/19.016>
13. Soler ZM, Oyer SL, Kern RC, et al. Antimicrobials and chronic rhinosinusitis with or without polyposis in adults: an evidenced based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3:31–47.
14. Dass K, Peters AT. Diagnosis and Management of Rhinosinusitis: Highlights from the 2015 Practice Parameter. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(4):29.
15. Van der Veen Jet al. Real-life study showing uncontrolled rhinosinusitis after sinus surgery in a tertiary referral centre. *Allergy.* 2017;72(2):282-290.
16. Krings JG, Kallogjeri D, Wineland A, Nepple KG, Piccirillo JF, Getz AE. Complications of primary and revision functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2014;124(4):838-845.
17. Bachert C et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet.* 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.
18. Bachert C et al. Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy.* 2019 Jul 15. doi: 10.1111/all.13984.
19. Bachert C et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep - Oct;7(7):2447-2449.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023.

Taotluse esitamise kuupäev	29.11.2019
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Erik Luht <i>Allkirjastatud digitaalselt</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	