

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur
Taotluse number	1390
Kuupäev	28. mai 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kopsuarstide Selts (edaspidi taotleja) taotleb uue teenuse „Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse rahastamist taotletakse keskmise ja raske haiguskuluga autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi (aPAP) diagnoosiga haigetele, kellel on hingamispuudulikkus ja kahe kopsu totaalne lavaaž on osutunud ebaefektiivseks või on see tulenevalt üldseisundist või kaasuvatest haigustest esmase ravimeetodina vastunäidustatud. Anti-CD20 raviks on uuringutes kasutatud enamasti rituksimabi. Rituksimab ei ole ravimi omaduste kokkuvõtte järgi näidustatud kasutamiseks taotletud sihtgrupil. Taotluse järgi on teenuse kasutamise eesmärk haiguse remissioon ja hingamispuudulikkuse taandumine, progresseerumise ärahoidmine, tervise taastamine, haiguskooormuse vähendamine ja suremuse vältimine.

aPAP-i korral põhjustavad granulotsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (GM-CSF) vastased antikehad GM-CSF puuduse, mis toob kaasa alveolaarsete makrofaagide küpsemise häire ja nende funktsiooni halvenemise. Tulemuseks on surfaktandi homöostaasi muutumine ja selle liigne kogunemine alveoolides, mis põhjustab gaasivahetuse häirumise. Pulmonaalsel alveolaarsel proteinoosil (PAP) on ka teisi harvem esinevaid tekkepõhjuseid, kuid täiskasvanutel on 90-95% juhtudest tegemist autoimmuunse PAP-iga. Kuni kolmandik PAP-iga patsientidest võivad olla asümptomaatilised. Teistel põhjustab gaasivahetuse häirumine progresseeruvat hingeldust, hüpokseemiat, raske kuluga haiguse korral tekib hingamispuudulikkus, mis võib põhjustada surma. Teistest sümptomitest on haigusele iseloomulikud kõha, väsimus, kehakaalu langus, ebamugavustunne rinnus, liigesevalu ja suurem vastuvõtlikkus infektsioonidele. PAP diagnoositakse enamasti 30.-60. eluaastates¹. PAP-i levimus on sõltuvalt riigist 4-40 juhtu miljoni elaniku kohta². aPAP-i 5 aasta elulemus alates diagnoosist neil patsientidel, kes saavad raviks kogu kopsu lavaaže, on 94%, ilma ravita 85%³.

1.2. Taotletav teenus

B-lümfotsüütide CD-20 antigeeni vastase monoklonaalse antikeha rituksimabi efektiivsust aPAP-i ravis on hinnatud mõnes väikeses kliinilises uuringus ja mitmetes üksikjuhtuuringutes¹. II faasi avatud kontseptsiooni tõestavasse kliinilisse uuringusse kaasati kümme mõõdukate sümptomitega aPAP-iga patsienti. Rituksimabi kasutamine tugines hüpoteesile, et B-lümfotsüütide arvu vähendamine langetab GM-CSF-vastaste autoantikehade taset, mis läbi taastub surfaktandi lagundamine. Rituksimabi manustati annuses 1000 mg 1. ja 15. ravipäeval, uuringu jälgimisperiood oli 6 kuud. Ravim parandas hapnikuga varustatust seitsmel üheksast uuringusse

jäänud patsiendist. Paranes hapniku osarõhk arteriaalses veres (PaO₂): algväärtus 57 (45–67) mmHg, 3. kuul 69 (46–102) mmHg (p-väärtus 0,008) ja 6. kuul 74 (46–95) mmHg (p-väärtus 0,004). Vähenes alveo-arteriaalne hapnikugradient: algväärtus 49 (38–61) mmHg, 3. kuul 33 (5–39) mmHg (p-väärtus 0,010) ja 6. kuul 33 (5–49) mmHg (p-väärtus 0,006). Seejuures loeti märkimisväärseks alveo-arteriaalse hapnikugradiendi vähenemist vähemalt 10 mmHg võrra, mis antud juhul ka saavutati (erinevus -16 mmHg). Rituksimab parandas kopsude totaalkapatsiteeti, kuid mitte teisi kopsufunktsiooni parameetreid ega ka 6-minuti kõnnitesti tulemust. Uuringu järgi on rituksimabi kasutamine aPAP-i raviks ohutu, hästi talutav ja efektiivne⁴. PAP-i ülevaateartiklis on autorid järeldanud, et kuigi need tulemused on lootustandvad, on vajalikud suuremad randomiseeritud uuringud, et tõestada rituksimabi rolli aPAP-i rutiinses ravis¹.

Retrospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 13 Prantsuse patsienti, ei parandanud rituksimab kogupopulatsioonis 3., 6. ja 12. kuuks statistiliselt oluliselt ühtki valitud tulemusnäitajatest, kuigi indiviidi tasemel hinnatuna paranesid tulemused mõnedel patsientidel. Seejuures loeti märkimisväärseks paranemiseks järgmiseid muutuseid: alveo-arteriaalse hapnikugradiendi vähenemine ≥ 10 mmHg võrra, arteriaalse hapniku osarõhu tõus ≥ 10 mmHg võrra, kopsude CO difusioonivõime või vitaalkapatsiteedi $\geq 10\%$ tõus, $\geq 50\%$ langus GM-CSF antikehade tasemes, ≥ 3 -punktiline langus kopsude kompuutertomograafia skooris⁵.

Käesolevalt kasutatakse rituksimabi peamiselt päästeravina refraktaarse PAP-iga patsientidel¹. Hetkel on käimas uuring, mis hindab rituksimabi ohutust ja efektiivsust tsütokiinidevastaste autoantikehadega seotud haiguste ravis⁶.

1.3. Alternatiiv

Puuduvad PAP-i ravi käsitlevad rahvusvahelised ravijuhised. Raviotsused sõltuvad PAP-i raskusastmest ja tüübist. Kergete sümptomitega patsientidel, kel pole viiteid olulisele füsioloogilisele häirele, jälgitakse sümptomeid, testitakse kopsufunktsiooni, hinnatakse hapnikuga varustatust ning tehakse rindkere röntgen. Keskmise ja raske raskusastmega haiguse korral on vajalik agressiivsem ravi, mille nurgakivi on 1960. aastatest kogu kopsu lavaaž¹. Selle protseduuri käigus pestakse alveoolidest välja lipoproteiinide rikas materjal, mis koosneb surfaktandi settest ja nekrootilisest rakujääkidest, kasutades selleks kokku kuni 40 liitrit füsioloogilist lahust^{7,8}. Protseuur viiakse läbi üldanesteesias kummalegi kopsule eraldi mõnepäevase kuni -nädalase vahega¹. Raviefekt püsib keskmiselt 15 kuud³, teistel andmetel oli 5-aastase perioodi jooksul protseduuride keskmine arv patsiendi kohta 2,5⁸. Protseduuri sagedaseimad kõrvaltoimed on palavik ja hüpokseemia. Olemasolevate andmete alusel parandab protseduur hapnikuga varustatust ja kopsufunktsiooni¹. Kuigi pole tehtud suuremahulisi randomiseeritud uuringuid, mis oleksid hinnanud kopsulavaaži raviefekti suurust või tõestanud selle pikaajalist kliinilist kasu, on see jäänud mõõduka ja raske PAP-iga patsientide esmavaliku raviks^{1,4}. Protseduuri puudusteks loetakse selle invasiivsust ning vajadust patsiendi hospitaliseerimiseks ja üldanesteesiaks⁴.

Uuritud on ka rekombinantse GM-CSF efektiivsust autoimmuunse PAP-i ravis¹. Subkutaanne GM-CSF parandas prospektiivses avatud uuringus 25-st uuringusse kaasatud patsiendist 12-l hapnikuga varustatust, radiograafilist leidu ja sümptomeid⁹. Randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringus, kuhu kaasati 64 patsienti, vähendas inhaleeritav rekombinantne GM-CSF sargramostiim võrreldes platseeboga märkimisväärselt enam alveo-arteriaalset hapnikugradiendi: $-4,50 \pm 9,03$ mmHg vs $0,17 \pm 10,50$ mmHg; p-väärtus 0,02. Seda võib pidada tagasihoidlikuks efektiks. Ravi mõjutas laboratoorseid, kuid mitte kliinilisi tulemusnäitajaid¹⁰. Metaanalüüsi järgi on GM-CSF asendusravi aPAP raviks efektiivne, seejuures võib inhaleeritav GM-CSF olla

efektiivsem kui subkutaanne¹¹. Meditsiinilisele eksperdile teadaolevalt ei ole GM-CSF asendusravi Eestis kasutatud.

Uuritud on ka plasmafereesi efektiivsust GM-CSF-vastaste autoantikehade taseme langetamisel, kuid senised tulemused pole olnud piisavalt järjepidevad, et soovitada selle ravimeetodi rutiinset kasutamist¹.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Rituksimabi manustatakse aPAP-i raviks 1000 mg 1. ja 15. ravipäeval, ravi korratakse kuue kuu järel, aastas manustatakse ravimit kokku neli korda. Rituksimabi ühekordse annuse maksumus on 2019. aasta hankehindade alusel 953,49 eurot, 6-kuuline ravikuur maksab 1906,98 eurot ja ühe patsiendi aastane ravi 3813,95 eurot. Lisandub voodipäeva või päevaravi maksumus.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole rituksimabi kasutamise kohta taotletud näidustusel ühtegi rahvusvahelist eksperthinnangut avaldatud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi rituksimabi kasutamise kohta aPAP-i raviks.

Haigekassa võrdles kopsulavaaži ja rituksimabi aastase ravi kulusid. Haigekassa tuvastas kolm kopsulavaažile viitavat raviarvet keskmise maksumusega 7237,56 eurot. Kopsulavaaži kuludeks loeti neile arvetele ja taotlejalt saadud informatsioonile tuginedes anesteesia (4-7 h + al 7 h), III astme intensiivravi (4 päeva), sisehaiguste voodipäeva (4 päeva), bronhoskoopia (x 2), trahhea intubatsiooni (kahevalendikulise intubatsioonitoruga; x 2), infusiooni (kiirinfusioonipumba abil; x 2), tsentraalveeni kanüleerimise ja invasiivse arteriaalse rõhu monitooringuseadme paigaldamise ning rindkere röntgeni kulud, kokku 6881 eurot. Arvutusest on lihtsuse huvides välja jäetud kaasnevate uuringute ja analüüsides kulud, mis on nii taotletava teenuse kui ka kopsulavaaži korral tõenäoliselt suures osas samad ja teenuste võrdluses märkimisväärset kulu erinevust ei esine.

Kopsulavaažide aastane kogukulu sõltub protseduuri kordamise sagedusest. Uuringutes on raviefekti kestuse osas jõutud erinevatele tulemustele, mis võib olla põhjustatud erinevustest ravikeskuste kogemuses ja kasutatavas tehnikas ning viimase arengust¹. Taotleja selgituse järgi on teiste riikide haigusjuhtude kirjeldustes viidud ühele patsiendile läbi 1-4 kogu kopsu lavaaži aastas. Eestis ravi vajanud patsiendile viidi aasta jooksul läbi neli kogu kopsu lavaaži. Lisandub kulu kodusele hapnikravile. Ühe kogu kopsu lavaaži ja aastase hapnikravi maksumus on kokku ca 8615 eurot. Kui kopsulavaaži on vaja läbi viia neli korda aastas, maksab aastane ravi ca 29 258 eurot.

Aastane ravi rituksimabiga on ca 2 korda odavam kui ühe kopsulavaaži ja aastase hapnikravi maksumus. Nelja kopsulavaaži vajaduse korral aastas on rituksimabi maksumus ca 7 korda soodsam. Samas ei taga ravi rituksimabiga, et väheneb või kaob vajadus kopsulavaažideks või hapnikraviks. Kavuru *et al* uuringus⁴ kadus kopsulavaažide või koduse hapnikravi vajadus neljal patsiendil seitsmest. Kodust hapnikravi vajas edasi üks patsient ning kaks patsienti vajasis kumbki üht kopsulavaaži protseduuri. Sellesse uuringusse olid aga kaasatud vaid mõõdukate sümptomitega patsiendid, mistõttu pole teada rituksimabi efektiivsus ja kaasnevate teenuste vajaduse muutus raske haiguskuluga patsientidel. Soyez *et al* uuringus⁵ vajas 6. kuul kogu kopsu lavaaži või GM-CSF asendusravi 11-st uuringusse jäänud patsiendist 3. Lisaks puuduvad andmed patsientide elukvaliteedi muutuse kohta kopsulavaažide vs rituksimabravi kasutamisel. Täpsemate

andmete puudumise tõttu ei ole haigekassal võimalik usaldusväärset hinnata rituksimabi kulutõhusust aPAP-i ravis võrreldes kogu kopsu lavaažiga.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja selgituse järgi vajab hetkel Eestis ravi üks patsient ja kaalumisel on teise haige ravivajadus. Patsientide arvuks on esimesel aastal prognoositud üks, teisel ja kolmandal aastal kaks ning neljandal aastal kolm patsienti. Eeldades, et patsientidele osutatakse teenust neli korda aastas, pooltel juhtudel päevaravis ja pooltel juhtudel statsionaaris, on aPAP-i ravi rituksimabiga kulu haigekassale esimesel aastal 4 181 eurot, teisel ja kolmandal aastal 8 362 eurot ning neljandal aastal 12 543 eurot. Ravi tulemusel võib neil patsientidel väheneda vajadus kogu kopsu lavaaži läbiviimiseks või koduseks hapnikraviks. Seega võib mõju ravikindlustuse eelarvele taotletava teenuse hüvitamisel olla arvatust mõnevõrra väiksem, seejuures varasema kopsulavaažide vajaduse kadumisel ka kulusäästev, kuid täpset eelarvemõju on puudulike andmete tõttu keeruline prognoosida.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja ei pea rakendustingimuste seadmist vajalikuks.

Haigekassa peab kohaseks seada tervishoiuteenuste loetelus teenusele rakendustingimus, mille järgi võib teenust osutada piirkondlikus või keskhaiglas keskmise ja raske haiguskuluga autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosiga patsiendile, kellel on hingamispuudulikkus – düspnoe koormuse ja/või rahuolekus, veregaaside määramisel arteriaalses veres $PaO_2 < 65$ mmHg – ja kellel mõlema kopsu täielik lavaaž on osutunud ebaefektiivseks või on see tulenevalt üldseisundist või kaasuvatest haigustest esmase ravimeetodina vastunäidustatud. Täpne rakendustingimus tuleb välja töötada koostöös erialaseltsiga.

5. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur
Ettepaneku esitaja	Eesti Kopsuarstide Selts
Teenuse alternatiivid	Kogu kopsu lavaaž
Kulutõhusus	Pole võimalik usaldusväärset hinnata
Omaosalus	ei
Vajadus	patsientide arv Eestis: 1. a - 1; 2.-3. a - 2; 4. a - 3

	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1.a - 4; 2.-3. a - 8; 4.a - 12
Teenuse piirhind	1906,98 eurot (6-kuuline ravikuur)
Kohaldamise tingimused	Haigekassa võtab teenuse eest tasu maksmise kohustuse üle piirkondlikus või keskhaiglas keskmise ja raske haiguskuluga autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosiga patsiendilt, kellel on hingamispuudulikkus – düspnoe koormuse ja/või rahuolekus, veregaaside määramisel arteriaalses veres PaO ₂ <65 mmHg – ja kellel kogu kopsu lavaaž on osutunud ebaefektiivseks või on see tulenevalt üldseisundist või kaasuvatest haigustest esmase ravimeetodina vastunäidustatud.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kulu rituksimabile 4 181-12 543 eurot, täpne eelarvemõju on ebaselge.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue teenuse „Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Seejuures on uuringutes raviks kasutatud rituksimabi, mis pole aga müügiloajärgselt näidustatud kasutamiseks taotletud sihtgrupil. 10 patsiendil läbi viidud kontseptsiooni tõestavas uuringus parandas rituksimab gaasivahetust ja kopsude totaalkapatsiteeti, kuid mitte teisi kopsufunktsiooni parameetreid ega ka 6-minuti kõnnitesti tulemust. Reaalelu andmetele tuginenud retrospektiivne kohortuuring ei kinnitanud aga rituksimabi efektiivsust aPAP-i ravis. Keskmise ja raske raskusastmega haiguse korral on seni raviks kasutatud kogu kopsu lavaaži, mis viiakse läbi operatsioonitoas mitmetunnise üldanesteesia käigus eraldi kummalegi kopsupoolele. Olenevalt protseduuride koguarvust aastas on ravi rituksimabiga ca 2-7 korda soodsam kui kopsulavaažide läbiviimine ja aastane kodune hapnikravi, kuid puuduvad usaldusväärsed andmed selle kohta, kas ja kui pikaks ajaks väheneb või kaob rituksimabravi kasutamisel kopsulavaažide või hapnikravi vajadus. Puudulike andmete tõttu ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata rituksimabi kulutõhusust aPAP-i ravis võrreldes kogu kopsu lavaažiga ega ka taotletava teenuse eelarvemõju.

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Kumar, A. *et al.* (2018). Pulmonary alveolar proteinosis in adults: pathophysiology and clinical approach. *The Lancet Respiratory Medicine*, 6(7), 554-565.
- ² Borie, R. *et al.* (2011). Pulmonary alveolar proteinosis. *European Respiratory Review*, 20(120), 98-107.
- ³ Seymour, J. F. *et al.* (2002). Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(2), 215-235
- ⁴ Kavuru, M. S. *et al.* (2011). An open-label trial of rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *The European Respiratory Journal*, 38(6), 1361-1367.
- ⁵ Soyezy, B. *et al.* (2018). Rituximab for auto-immune alveolar proteinosis, a real life cohort study. *Respiratory Research*, 19(1), 74.
- ⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01842386>
- ⁷ Michaud, G., Reddy, C. & Ernst, A. (2009). Whole-lung lavage for pulmonary alveolar proteinosis. *Chest*, 136(6), 1678-1681.
- ⁸ Campo, I. *et al.* (2016). Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 11(1), 115
- ⁹ Venkateshiah, S. B. *et al.* (2006). An Open-Label Trial of Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor Therapy for Moderate Symptomatic Pulmonary Alveolar Proteinosis, *Chest*, 130(1), 227-237.

¹⁰ Tazawa, R. *et al.* (2019). Inhaled GM-CSF for Pulmonary Arterial Proteinosis. *The New England Journal of Medicine*, 381, 923-932.

¹¹ Sheng, G. *et al.* (2018). Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis. *Respiratory Research*, 19(1), 163