

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa Liivalaia 36, ruum Päike

28.11.2024 nr 10

Algus kell 15.00 lõpp kell 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Vivika Adamson (Eesti Arstide Liit)
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Komisjoni korraldaja: Getter Hark (Tervisekassa)
Protokollija: Kati-Riin Võsaste (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, tervishoiuteenus **362R** (Lisa 8. Eesti Reumatoloogia Seltsi ja Eesti Osteoporoosi Ravijuhendi tööühma ettepanek rakendustingimuste muutmiseks; Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused).

1. INTRAVENOOSNE OSTEOPOROOSI BISFOSFONAATRAVI

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts taotleb teenuse 362R: „Intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord“ rakendustingimuste muutmist vastavalt, et Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle suure luumurruriskiga patsientidel (M80-M82, R93.7) ühelt patsiendilt üks kord aastas.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Osteoporoos on krooniline skeletihaigus, mida iseloomustab luutiheduse vähenemine ja luustruktuuri nõrgenemine. Osteoporoosi põdevatel inimestel on kõrge risk haprusmurdude tekkeks (murrud väikeste traumade tagajärjel või spontaanselt), eriti lülisamba, puusa ja randme piirkonnas. Neist kõige raskemaks ja ohtlikumaks peetakse reieluukaela ning lülisamba murde. Murujärgne valu, liikumisvõime vähenemine, sõltuvus hooldajatest ja abivahenditest mõjutavad inimeste igapäevast toimetulekut ja seeläbi elukvaliteeti.

Hetkel kehtiva tingimuse alusel võtab Tervisekassa koodiga 362R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle patoloogilise murruga osteoporoosiga (RHK-10 kood M80) ja ravimist põhjustatud osteoporoosiga (RHK-10 kood M81.4) patsiendilt, kui lülisamba või reieluukaela mineraalne tihedus on $-2,5$ SD või vähem, mis on määratud koodiga 6112 tähistatud teenusega, ning ebatäiusliku luutekke diagnoosiga (RHK-10 kood Q78.0) patsiendilt, kui kaasuvalt esineb söögitoru akalaasia, striktuur, düskineesia või põletik (RHK-10 koodid K22.0, K22.2, K22.4, K20). Tervisekassa

võtab koodiga 362R tähistatud tervishoiuteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle ühelt patsiendilt üks kord aastas.

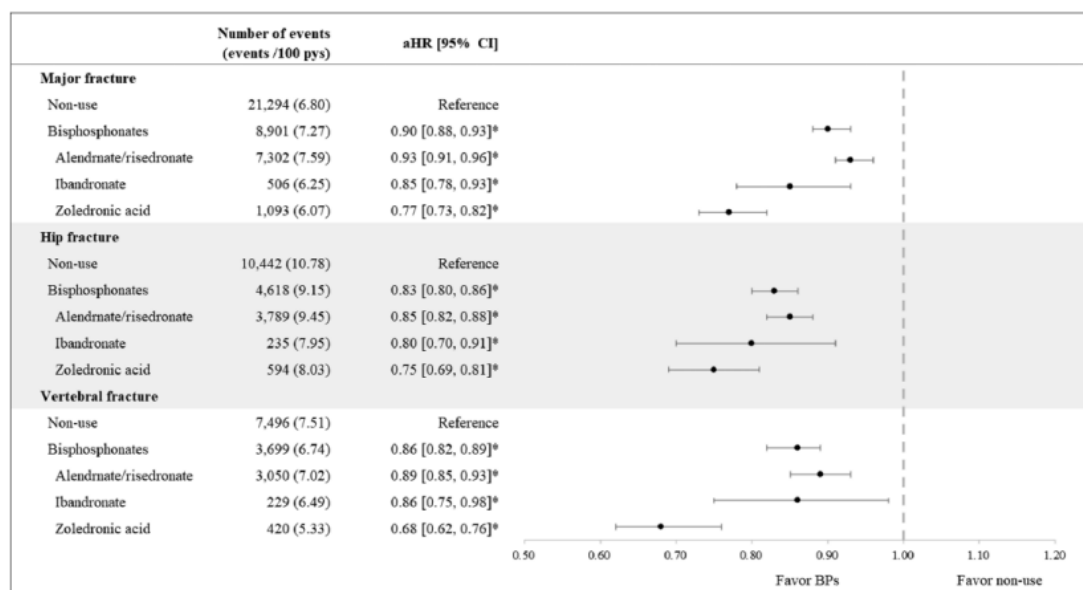
Taotleja sõnul jääb täna Eestis kehtivate teenuskoodi 362R rakendustingimuste alusel ilma tõhusa ravita oluline osa suure luumurruriskiga patsientidest. Hetkel on ravimi kasutamise eelduseks varasem luumurd ja väga selgelt määratletud vastunäidustus suukaudsete bisfosfonaatide kasutamisele. Antud piirangud takistavad taotleja hinnangul i/v zoledronaadi kasutamist patsientidel, kellel on suur luumurrurisk, aga ei ole veel esinenud luumurdu. Teenuskoodi rakendustingimuste laiendamine võimaldaks parandada võrdsust osteoporoosiga patsientide seas ning tõhusa ravi laiem ja järjepidev kasutamine viiks luumurdude vähenemiseni. Seega teeb taotleja ettepaneku laiendada koodiga 362R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse suure luumurruriskiga patsientidele (M80-M82, R93.7) ühelt patsiendilt üks kord aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on toonud välja zoledroonhappe müügiloa registreerimise aluseks oleva uuringu HORIZON, mille tulemustega näidati, et zoledronaatravi vähendas kõigi osteoporootiliste luumurdude riski olulisel määral – mh lülismurdude riski 70%, reieluu proksimaalsete murdude riski 41% ($p < 0,001$). HORIZON uuringu jätku-uuringus on näidatud ravimi pikaajalist efektiivsust ning luu mineraaltiheduse stabiilset püsimist ka ravi katkestamise järel.

Kuna taotleja toob välja, et süstitava zoledroonhappe kasutamisel võib patsientide ravijärgimus olla parem kui suukaudsete bisfosfonaatide kasutamisel, siis järgnevalt on välja toodud ravijuhendite soovitused zoledroonhappe kasutamisele osteoporoosi ravis. 2018. aastal ilmunud Euroopa osteoporoosi ravijuhend käsitleb intravenooset zoledronaati ühe võimaliku ravivõimalusena postmenopausaalse osteoporoosi ravis. Tuuakse välja, et 3-aastases uuringus vähendas zoledronaat lülisamba murdude riski 70% ning reieluukaela murdude riski 40%. Samuti on näidatud, et zoledronaadiga väheneb reieluukaela murru järgne surma risk. Toonitatakse, et pikem kui 3-aastane ravi ei pruugi olla põhjendatud.

Hsu *et al* hindasid päriselu andmete alusel patsientide 1 aasta surmariski erinevate murdude järgselt sõltuvalt kasutatavast ravimist. Nad leidsid, et intravenoosse bisfosfonaadi kasutajatel oli numbriliselt väiksem surmarisk võrreldes teiste bisfosfonaatide kasutajatega.



Joonis 1. Bisfosfonaatide kasutamise seos osteoporootilise luumurru järgse üldsuresmusega, arvestades 1-aastast viiteaega

Bastounis *et al* viisid erinevate osteoporoosiravimite ravijärgimuse hindamiseks läbi süstemaatilise ülevaate ning võrgustik meta-analüüsi. Sinna kaasati nii sekkumis- kui vaatlusuuringud, mis käsitlesid retseptiandmebaase või terviseandmeid. Leiti, et kliinilistes uuringutes ei olnud ravi lõpetamise määr intravenoosetel ja suukaudsetel bisfosfonaatidel erinev, aga vaatlusuuringus oli ravi lõpetamise risk zoledronaadiga väiksem kui suukaudsete bisfosfonaatidega.

Singer *et al* viisid läbi osteoporoosiravimite ravijärgimuse kohortuuringu Medicare andmebaasi alusel. Kokku kaasati 318 419 suukaudsete bisfosfonaatide kasutajat (78% alendronaat), 145 056 denosumabi kasutajat, 48 066 intravenoosse bisfosfonaadi kasutajat ning 31 400 raloksifeeni kasutajat. Kui esimesed 12 kuud oli ravijärgimus i/v bisfosfonaatidel selgelt parem ja 18 ning 24 kuu peal mõnevõrra parem, siis alates 30 ravikuust ületas suukaudsete bisfosfonaatide ravijärgimus i/v bisfosfonaatide oma.

Morley *et al* viisid läbi DATALINK andmebaasi alusel osteoporoosiravimite ravijärgimuse uuringu. Kokku kaasati uuringusse algselt 102 486 patsienti. Kui algselt oli oma aastasest manustamisintervallist tingitult intravenoosse bisfosfonaadiga ravijärgimus oluliselt parem, siis antud uuringus leidsid autorid, et juba 12-ravikuul ravijätkavate patsientide osakaal ühtlustus, sest teist zoledronaadi süstet tuli saada kõigest 23% patsientidest. Samas oli ka suukaudsete bisfosfonaatide kasutajate osakaal selleks hetkeks järgjärgult langenud 28% peale.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja ei ole esitanud Tervisekassale ravimi kulutõhususe hindamiseks majandusmudelit, kuna tegemist on lihtsustatud taotlusega ravimi soodustingimuste leevendamiseks. Intravenoosse zoledroonhappe kulutõhusus uue ravijuhise soovitude (FRAX meetodi) alusel on Eesti oludes teadmata. Kuigi Jaapani ja Portugali kulutõhususanalüüsid näitasid, et i/v zoledroonhappe võib teatud tingimustel olla kulutõhus, ületasid nende tulemused märkimisväärselt Eestis krooniliste haiguste jaoks kehtivat ICER lävendit (20 000 eurot/QALY). Seetõttu ei pruugi zoledroonhappe Eestis olla kulutõhus isegi väga suure luumurruriskiga patsientide puhul (10-aastase suure osteoporoosilise murru riski korral 20,4% ja reieluumurru riski korral 10,1%), ning geneeriline alendroonhappe oleks tõenäoliselt soodsam valik FRAX meetodi alusel.

Potentsiaalne lisakulu:

Viimastel aastatel on teenuskoodi 362R alusel teenust osutatud umbes 270 patsiendile aastas (TK andmete kohaselt aastatel 2022-2023 vastavalt 237-298 isikut ehk keskmiselt 270 isikut aastas). Taotleja prognoosi järgi on reaalne teenuse vajadus rakendustingimuste laiendamisel umbes 10 korda suurem ehk lisanduvaid patsiente oleks seega 2430 ning lisakulu ca 544 635 eurot.

Diskussioon (*ekspertid ja komisjon arutles nii alendroonhappe + kolekaltsiferooli, denosumabi (ravimikomisjon 28.11.2024) kui tervishoiuteenuse 362R hüvitamise üle koos*)

Eksperti kommentaarid

Teadaolevalt ei ole tehtud uuringuid, mis hindaksid FRAX skoori alusel skriinitud luumurdude vältimise osakaalu. Ravijuhendid võtavad arvesse, et need on nn vananenud lähtekohad, kuid ei ole oodata, et uuringuid vastavalt ümber tehakse. FRAXi meetodil riski hindamist kasutatakse laialdaselt ja on soovitatud ka ravijuhendites. Seda on praktikas nähtud, et FRAX meetodil skriinimisest on kasu, kuna skriinimise järgselt määratakse patsientidele ravi, mille abil on võimalik haprusmurde ennetada. Sellist ohtu, et osteoporoosi hakatakse üle ravima, ei ole. Pigem selle muudatuse foonil kirjeldame täpsemalt ära riskigrupi, kellele seda ravi tõsiselt vaja on. Varasemalt oli oht, et ravi said ka noored patsiendid T-skoori alusel, kellel tegelikult muid riskifaktoreid ei olnud. Liigume sinna poole, kus oskame täpsemalt patsientide sihtrühma määratleda ja ravi alustada.

DEXA uuringu kättesaadavusega Eestis probleeme ei esine – see on uuringutega välja tulnud. Eestis on vahemaad lühikesed ja keskustes on DEXA võimalus olemas. DEXA uuringu tulemused ei ole aga ainuüksi määravad – noortel võib olla T-skoor -2,5, aga ei ole muid riskifaktoreid ning seetõttu ei ole tegelikult luumurrurisk suur. Vanematel patsientidel võib olla vastupidi T-skoor osteopeenia faasis, kuid luumurru risk sealjuures on väga suur. Ravijuhendis leiab kajastust samuti asjaolu, et kui patsiendil on esinenud raske osteoporootiline murd, siis ei ole vaja DEXA alusel hinnata, vaid tuleb kohe ravi alustada.

Ravijuhendis on jagatud osteoporoosi ravimid kahte raviritta: esimeses reas suukaudsed bisfosfonaadid ja parenteraalsed ravimid ning teises reas teriparatiid. Patsientidel, kellel ei esine vastunäidustusi bisfosfonaatidele, on need esimeseks valikuks. Intravenoosne ravi ei ole nii hästi kättesaadav, kuna tehakse päevaravi osana keskustes. Denosumab sobib ainsana neerupuudulikkusega patsientidele ning oleme nõus, et see ei pea olema laialdane ravi ja kättesaadav esimeses ravireas, vaid ainult patsientidele, kellel ei saa bisfosfonaate kasutada. Ravijuhendis ei ole käsitletud toimeaineid erinevates raviridades, kuna uuringute järgi on efektiivsus suhteliselt sarnane – denosumabil ja zolendronaadil veidi parem efektiivsus kui suukaudsetel bisfosfonaatidel.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles ravi vajaduse üle. Tõdeti, et käesolevalt ei ole ravimite väljakirjutamise tingimused ravijuhendite soovitusetega kooskõlas. Taotluse järgi on luuhapruse kujunemine multifaktoriaalne ning seetõttu ei piisa ravi vajaduse hindamiseks üksnes luutiheduse langusest alla -2,5SD DEXA uuringuga hinnatuna, kuna suur osa haprusmurde tekib lävendist suurema luu mineraaltiheduse väärtuse korral. Kaasaegse osteoporoosi ravi eesmärgiks on haprusmurdude ennetus juba enne esimese luumurru teket alustades aegsasti raviga. Haprusmurrud põhjustavad inimeste elukvaliteedi langust ning murdude ravimine on koormav ka tervishoiusüsteemile. Tuginedes ekspertide tagasisidele on Eestis osteoporoos pigem alaravitud – vaid 10% osteoporoosi diagnoosiga ja kõrge luumurruriskiga patsientidest kasutavad antiresorptiivseid ravimeid. Muutes väljakirjutamise tingimusi selliselt, et ravi vajadust hinnataks FRAX murruriski kalkulaatori abil, võimaldaks see ravi alustada patsientidel, kes seda enim vajavad. Taotluse andmete järgi tekib ligikaudu 80% osteoporootilistest murdudest osteopeenia faasis ning seetõttu on ekspertide hinnangul oluline arvestada ka muid tegureid kui DEXA abil määratud luu mineraalne tihedus. FRAX kalkulaator võtab arvesse ka muid riskifaktoreid, millest kõige tugevam on varem aset leidnud tõsine osteoporootiline murd.

Arutleti efektiivsusandmete üle. Tõdeti, et uuringud, millele ravijuhendid tuginevad, ei ole taotleval näidustusel kuigi relevantid ja tõendus on küllaltki nõrk. Ekspertid selgitasid, et kuna käsitletavad toimeained on maailmas juba aastakümneid kasutuses ja samuti kasutatakse FRAX murruriski kalkulaatorit laialdaselt, ei ole oodata, et sellekohaseid uuringuid ka tehakse. Kehtivad ravijuhendid arvestavad, et tegemist on nn vananenud lähtekohtadega ning tuginetakse eeskätt praktikas saadud tulemustele. Komisjoni sõnul lisab adekvaatsete uuringutulemuste puudumine taotletavatel näidustustel ebakindlust, kuid arvestades ravi vajadust taotletaval sihtrühmal võib pidada ravijuhendite soovitusi ja olemasolevaid uuringuandmeid piisavaks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotletud ravimid erinevad üksteisest hinna poolest tunduvalt ning arvestades, et ei ole esitatud kuluefektiivsuse hindamiseks vastavat analüüsi, ei saa väljakirjutamise tingimusi kõigil sellistel alustel ühtlustada. Komisjon leiab tuginedes eelpool arutatule, et on põhjendatud suukaudsete bisfosfonaatide väljakirjutamise tingimuste muutmine taotlusele vastavalt, kuna patsiendid vajavad kättesaadavat ja sihtrühmale suunatud ravi ning lisakulu, arvestades patsientide arvu, on mõõdukas. Zolendroonhapet saab manustada intravenoosselt päevaravi osana ning selle kättesaadavus on seetõttu piiratud. Arvestades kallimat hinda ei saa tingimusi rakendada üheselt

suukaudsete bisfosfonaatidega. Komisjon soovib Tervisekassal pidada ravimitootjatega läbirääkimisi ning kui suukaudse ja intravenoosse bisfosfonaadi hind on samas suurusjärgus, siis hüvitada neid samadel alustel, mis annab arstidele ja patsientidele valikuvõimaluse. Kui aga teenus 362R jääb kehtima tänase hinnaga, on põhjendatud tingimuste muutmine selliselt, et intravenoosne bisfosfonaat on kättesaadav II ravireas patsientidele, kes ei saa suukaudseid bisfosfonaate kasutada talumatuse või kõrvaltoimete tõttu. Denosumabi hind on aga pea poole kõrgem kui zoledroonhappel, mistõttu komisjon ei pea põhjendatuks selle väljakirjutamise tingimuste muutmist sarnaselt bisfosfonaatidega. Ekspertid selgitasid, et denosumabi vajavaid patsiente ei ole palju ning vajadus on suurim patsientidel, kellele on bisfosfonaatide kasutamine vastunäidustatud, eelkõige neerupuudulikkusega patsiendid. Ekspertid selgitasid samuti, et tulenevalt sarnastest efektiivsusandmetest ei olnud põhjust toimeaineid valmivas Eesti ravijuhendis erinevatesse raviridadesse seada, kuid farmakoökonomilistel põhjustel on see igati vastuvõetav ja arstid toetavad seda lähenemist.

Kokkuvõttes soovib komisjon rahuldada taotlus ja muuta Fosavance väljakirjutamistingimusi vastavalt patsientidele, kellel esineb suur luumurru risk FRAX murrukalkulaatoriga hinnatuna ning zoledroonhappel juhul, kui ravi suukaudsete bisfosfonaatidega on talumatu. Denosumabi väljakirjutamise tingimusi soovib komisjon muuta vastavalt, et ravi oleks kättesaadav patsientidele, kellele lisaks eelmainitud tingimustele on kaasvalt neerupuudulikkus, mille tõttu on bisfosfonaatide kasutamine vastunäidustatud. Täpsed väljakirjutamise tingimused on soovitatud kooskõlastada erialaekspertidega.

Komisjoni otsus (ühehäälnel):

Komisjon soovib taotluse teenuse 362R: „Intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord“ rakendustingimuste muutmiseks osaliselt rahuldada ja muuta rakendustingimused vastavalt, et ravi on võimalik rakendada suure luumurruriskiga patsientidel, kellel ei saa suukaudseid bisfosfonaate kasutada.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Vösaste

Protokollija