

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Teenus 362R: Intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord
Taotluse number	1658
Kuupäev	November 2024

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb teenuse 362R: „Intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord“ rakendustingimuste muutmist, et see oleks kooskõlas Tervisekassa ja Tartu Ülikooli Ravijuhendite nõukojaga koostöös peatselt valmiva ravijuhendiga.

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. Murrujärgne 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 kaasvalt 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 jäävad aga 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.

#### 1.2. Taotletav teenus

Zoledroonhape kuulub lämmastikku sisaldavate bisfosfonaatide rühma ja toimib otseselt luukoosse. Ta on osteoklastide poolt põhjustatud luu resorptsiooni inhibiitor. Optimaalne bisfosfonaatravi kestus osteoporoosi korral ei ole määratud. Ravi jätkamise vajadust tuleb taashinnata perioodiliselt kaaludes võimalikke Aclasta (i.v zoledroonhappe) riske ja kasu individuaalsetele patsientidele, eriti viie või enama kasutusaasta järel. Zoledronaadi kõige

sagedasemaks kõrvaltoimeks on mööduv põletikureaktsioon palaviku ja lihasevaluga, muude kõrvaltoimete sagedus on madal.<sup>1</sup> Zoledroonhappe kasuks võrreldes suukaudsete bisfosfonaatidega räägib taotlja hinnangul soodne kõrvaltoimete profiil, efektiivsus ja võimalus parandada patsiendi ravisoostumust.

**Hsu et al<sup>2</sup>** 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: võrreldes mittekasutamisega seostus zoledroonhappe kõige madalama suremusega (0,77 (0,73–0,82)), millele järgnesid ibandronaat (0,85 (0,78–0,93)) ja alendronaat/risedronaat (0,93 (0,91–0,96)).

Taotluses tuuakse ka välja, et intravenoosel bisfosfonaadil on parem ravijärgimus, sest seda manustatakse ainult kord aastas ning seetõttu on võimalik sellega saavutada kliinilises praktikas paremaid tulemusi, kuid Ravimiameti hinnangul mõnede käsitletud päriselu andmete uuringute põhjal võib järeldada, et algselt on zoledroonhappega tõesti ravijärgimus parem, aga aasta või kahe möödudes ravijärgimus suukaudsete preparaatidega võrdsustub. Näiteks **Singer et al<sup>3</sup>** viisid läbi osteoporoosiravimite ravijärgimuse kohortuuringu Medicare andmebaasi alusel. Kui esimesed 12 kuud oli ravijärgimus IV bisfosfonaatidel selgelt parem ja 18 ning 24 kuu peal mõnevõrra parem, siis alates 30 ravikuust ületas suukaudsete bisfosfonaatide ravijärgimus IV bisfosfonaatide oma.

#### **Ravijuhised:**

1) 2018. aastal ilmunud **Euroopa osteoporoosi ravijuhend<sup>4</sup>** käsitleb intravenosset 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.

2) **UK osteoporoosi ennetamise ja ravi kliiniline juhend<sup>5</sup>**, peab zoledronaati koos suukaudsete bisfosfonaatidega kõige kuluefektiivsemateks raviviisideks. Eraldi tuuakse välja, et zoledronaat peaks olema **esmaavaliku ravim reieluukaela murru järgselt**.

3) **BHOF-i** (Bone Health and Osteoporosis Foundation) poolt 2022. aastal välja antud kliinilise juhend<sup>6</sup> **ei järjesta suukaudseid ning intravenoosseid bisfosfonaate erinevatesse raviridadesse** vaid tõdeb, et mõlemad võimalused on efektiivsed murdude ennetamiseks.

Samuti soovivad uuemad ravijuhised luumurru riski hindamiseks kasutada **FRAX** (Fracture Risk Assessment Tool) **kalkulaatorit<sup>1</sup>**, kus murruriski saab arvutada lähtuvalt patsiendi riskifaktoritest kas koos või ilma DEXA-l ilmnenu luutiheduse väärtusega. Luu mineraaltiheduse (LMT) mõõtmine DEXA uuringu abil on traditsiooniliselt olnud osteoporoosi diagnoosimise kuldstandardiks. Tänapäevaks on selgunud, et luu hapruse kujunemine on multifaktoriaalne ning suurem osa haprusmurde tekivad lävendist kõrgema LMT väärtuse korral. Sellest tulenevalt peetakse vaid LMTst lähtuvat osteoporoosi diagnoosimist ebapiisavaks, luumurru riski ja ravivajaduse hindamisel tuleks võtta arvesse ka muid tegureid.

---

<sup>1</sup> FRAX on algoritm, mis kasutab sisendandmetena vanust, kehamassiindeksit, ja valideeritud dihhotoomseid riskifaktoreid, sh ka suitsetamine, alkoholi tarvitamine ja glükokortikosteroidide kasutamine. Sisendandmete pinnalt arvutab algoritm 10 aasta tõsise osteoporootilise murru (proksimaalse reieluu, lülisamba, õlavarreluu või randme murru) ja proksimaalse reieluumurru tõenäosust. Valikuliselt on võimalik algoritmi lisada ka reieluukaela luutiheduse väärtuse, see parandab erinevate uuringute alusel ennustuse täpsust. Eestis kasutamiseks on EST-FRAX kalibreeritud vastavalt Eesti luumurdude epidemioloogiale.

Ravimiameti hinnangul (kajastatud soodusravimi Fosavance arvamuses nr ML-6/3522-2) on ravijuhendid üksmeelel, et ravi tuleks alustada ka patsientidel, **kellel ei ole luutihedus langenud alla -2,5 SD ning ei ole esinenud varasemaid murdusid, kuid kellel on FRAX hinnangul suur risk murru tekkeks**. Küll aga on keeruline leida kliinilisi uuringuid, mis kirjeldaksid ravimitest saadava kasu täpset suurust murruriski vähenemisele sellistes populatsioonides. Ravijuhendid viitavad enamasti meta-analüüsidele, mis kirjeldavad murruriskide muutust ravimite toimet, kuid need ei erista patsientide alarühmi luutiheduse või varasema murru põhjal.

**Kanada (CADTH) tervishoiutehnoloogia ülevaade (2021)<sup>7</sup>** bisfosfonaatide kasutamisest osteoporoosi ravis postmenopausis naistel hindas bisfosfonaatide efektiivsust ja ohutust, keskendudes peamiselt nende kasutamisele erinevates riskigruppides (kõrge või madala riskigrupi patsiendid). Madala riskiga patsientide puhul (kellel ei ole luutihedus langenud alla -2,5 SD ning ei ole esinenud varasemaid murdusid) ei olnud bisfosfonaatide kasutamisest märkimisväärset kasu murru ennetamises.

**Gates et al. 2023<sup>8</sup>** süstemaatiline ülevaade näitas, et postmenopausis naiste puhul võib kaheastmeline skriining, mis hõlmab riskihindamist FRAX meetodil ja vajadusel luutiheduse mõõtmist, aidata vähendada puusaluumurdude ja kliiniliste haprusmurdude riski, kuid mõju on pigem väike. Uuringud näitavad, et skriining võib tõenäoliselt vähendada 65-aastastel ja vanematel naistel reieluukaelamurde 6,2 võrra 1000 inimese kohta ning kõiki kliinilisi murde keskmiselt 5,9 võrra 1000 inimese kohta, kuid see ei mõjuta üldist suremust ega pruugi oluliselt mõjutada elukvaliteeti. Lisaks võib FRAX meetodil skriining hinnata mõnel patsiendil luumurru riski kõrgemaks, kui see tegelikult on, mis suurendab ülediagnoosimise ja tarbetu ravi ohtu.

Zoledronaadi efektiivsust luumurdude ennetamisel on näidatud ka **osteopeenia faasis<sup>9</sup>**. Osteopeeniaga (T-skoor -1,0 ja -2,5 vahel) 65-aastastel ja vanematel naistel, kes said zoledroonhappe infusioone iga 18 kuu järel, vähenes luumurdude esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga (12% vs 19%,  $P < 0,001$ ). Uuringu tulemused viitavad sellele, et zoledroonhape võib olla tõhus luumurdude ennetamisel mitte ainult naistel, kellel on suurenenud luumurru risk, vaid ka neile, kellel on keskmine või madalam risk.

Taotluses tuuakse välja, et intravenoosel bisfosfonaadil on parem ravijärgimus, sest seda manustatakse ainult kord aastas ning seetõttu on võimalik sellega saavutada kliinilises praktikas paremaid tulemusi, kuid Ravimiameti hinnangul mõnede käsitletud päriselu andmete uuringute põhjal võib järeldada, et algselt on zoledroonhappega tõesti ravijärgimus parem, aga aasta või kahe möödudes ravijärgimus suukaudsete preparaatidega võrdsustub. Näiteks **Singer et al<sup>10</sup>** viisid läbi osteoporoosiravimite ravijärgimuse kohortuuringu Medicare andmebaasi alusel. Kui esimesed 12 kuud oli ravijärgimus IV bisfosfonaatidel selgelt parem ja 18 ning 24 kuu peal mõnevõrra parem, siis alates 30 ravikuust ületas suukaudsete bisfosfonaatide ravijärgimus IV bisfosfonaatide oma.

### 1.3. Alternatiiv

Eestis on antiresorptiivses ravis hetkel hüvitatud 75%/90% soodusmääraga suukaudne bisfosfonaat alendroonhappe kombinatsioonis kolekaltsiferooliga ning denosumab.

## 2. Taotletava tervishoiuteenus kulud

Intravenoosse osteoporoosi bisfosfonaatravi (teenus 362R) ühe manustamiskorra hind on 224,13 eurot. SPC järgi<sup>1</sup> on soovitatav annus üks 5 mg intravenoosne infusioon manustatuna üks kord aastas ehk ühe patsiendi aastane ravimaksumus on 224,13 eurot.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Jaapanis läbiviidud majandusanalüüsis<sup>11</sup>** leiti, et zoledroonhappe on kulutõhus võrreldes järjekohase denosumabi/alendroonhappe raviga (kaheaastane denosumabi subkutaanne manustamine iga kuue kuu järel kolme aasta jooksul, millele järgneb nädalane suukaudne alendroonhappe manustamine kolme aasta jooksul) vanematel (alates 65 eluaastast) **ilma varasemate haprasmurdude** osteoporoosi põdevatel naistel. Kulutõhususe lävendiks oli 47 500 USA dollarit/ QALY kohta, mis vastab umbes **45 600 eurot/QALY-le**.

**Portugalis läbiviidud majandusanalüüsis<sup>12</sup>** (ICER-i lävend 32 000 eurot QALY kohta) leiti, et zoledroonhappe on kulutõhus ravivõimalus meestele ja naistele vanuses 50 aastat ja vanemad ainult kõrgemate luumurruriskide korral. Kulutõhususe lävendid zoledroonhappe puhul olid 10-aastase suure osteoporootilise murru riski korral **20,4%** ja reieluumurru riski korral **10,1%**, mis on oluliselt kõrgemad kui geneerilise alendroonhappe vastavad lävendid (8,8% ja 2,5%). Eestis koostamisel oleva osteoporoosi ravijuhendi soovitude alusel, tuleks ravi alustada, kui reieluu proksimaalse osa murrurisk on  $\geq 3\%$  ja/või tõsise osteoporootilise murru risk on  $\geq 15\%$ .

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja ei ole esitanud Tervisekassale ravimi kulutõhususe hindamiseks majandusmudelit, kuna tegemist on lihtsustatud taotlusega ravimi soodustustingimuste 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 kõrge luumurruriskiga patsientide puhul (10-aastase suure osteoporootilise murru riski korral 20,4% ja reieluumurru riski korral 10,1%), ning geneeriline alendroonhappe oleks tõenäoliselt soodsam valik FRAX meetodi alusel.

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

#### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

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**.

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Eesti tulevases ravijuhendis soovitatakse ravi alustada kohalike andmete põhjal koostatud FRAX mudeli alusel kui reieluu proksimaalse osa murrurisk  $\geq 3\%$  ja/või tõsise osteoporootilise murru risk  $\geq 15\%$  (ilma DEXA uuringuta  $\geq 20\%$ ).

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Teenus 362R: Intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Reumatoloogia Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Jah	Suukaudsed bisfosfonaadid, denosumab
<b>Kulutõhusus</b>	Kulutõhusus on Eesti oludes teadmata	
<b>Omaosalus</b>	Ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: 2700	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 2700	
<b>Teenuse piirhind</b>	224,13 eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Jah	Eesti tulevases ravijuhendis soovitatakse ravi alustada kohalike andmete põhjal koostatud FRAX mudeli alusel kui reieluu proksimaalse osa murrurisk $\geq 3\%$ ja/või tõsise osteoporootilise murru risk $\geq 15\%$ (ilma DEXA uuringuta $\geq 20\%$ ).
<b>Muudatusest tulenev ravikindlustuse eelarvele lisakulu aastaks kokku</b>	Prognoositav lisakulu on ca 544 635 eurot	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Reumatoloogia Selts on esitanud taotluse laiendada koodiga 362R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse suure luumurruriskiga patsientidele (M80-M82, R93.7) ühelt patsiendilt üks kord aastas BHOE kliiniline juhend ei järjesta suukaudseid ning intravenoosseid bisfosfonaate erinevatesse raviridadesse, kuna mõlemad on samaväärse efektiivsusega. Uuemad ravijuhised üle maailma soovitavad riski	

	<p>hindamiseks kasutada FRAX kalkulaatorit. Ravi soovitatakse alustada suure luumurruriskiga patsientidel sõltumata varasema hapruse esinemisest või luutihedusest, kuid täpselt nende soovitude aluseks olevat selget kliinilist tõendust ei ole õnnestunud leida. I.v zoledroonhappe kulutõhusus uue ravijuhise soovitude (FRAX meetodi) alusel on Eesti oludes teadmata. Rahvusvaheliste majandusanalüüside tulemuste põhjal ei pruugi selle kasutamine isegi väga kõrge luumurruriskiga patsientidel olla majanduslikult põhjendatud, kuna see ületab tõenäoliselt kehtiva ICER lävendi (20 000 eurot/QALY), samas kui geneeriline alendroonhappe pakub tõenäoliselt soodsamat alternatiivi.</p>	
--	--	--

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> Aclasta SPC: [https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/aclasta-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/aclasta-epar-product-information_et.pdf)

<sup>2</sup> Hsu Y et al. (2022) Reduced All-Cause Mortality With Bisphosphonates Among Post-Fracture Osteoporosis Patients: A Nationwide Study and Systematic Review. Vol. 112, Clinical Pharmacology & Therapeutics. Wiley p. 711–9

<sup>3</sup> Singer AJ et al (2021) Treatment patterns and long-term persistence with osteoporosis therapies in women with Medicare fee-for-service (FFS) coverage. Osteoporos Int. 32(12):2473-2484.

<sup>4</sup> Kanis JA et al (2018). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Vol. 30, Osteoporosis International. Springer Science and Business Media LLC- p. 3–44

<sup>5</sup> Gregson CL et al. (2022) UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Vol. 17, Archives of Osteoporosis. Springer Science and Business Media LLC.

<sup>6</sup> LeBoff MS et al. (2022) The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Vol. 33, Osteoporosis International. Springer Science and Business Media LLC. p. 2049–102.

<sup>7</sup> [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hta-he/he0023\\_drugs-for-osteoporosis-final.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/hta-he/he0023_drugs-for-osteoporosis-final.pdf)

<sup>8</sup> Gates M et al (2023) Screening for the primary prevention of fragility fractures among adults aged 40 years and older in primary care: systematic reviews of the effects and acceptability of screening and treatment, and the accuracy of risk prediction tools. Syst Rev. 21;12(1):51.

<sup>9</sup> Reid IR. (2019) Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. J Intern Med. 286(2):221-229..

<sup>10</sup> Singer AJ et al (2021) Treatment patterns and long-term persistence with osteoporosis therapies in women with Medicare fee-for-service (FFS) coverage. Osteoporos Int. 32(12):2473-2484.

<sup>11</sup> Mori T et al (2021). Cost-effectiveness of zoledronic acid compared with sequential denosumab/alendronate for older osteoporotic women in Japan. Arch Osteoporos. 16(1):113

<sup>12</sup> Marques A et al (2016). Cost-Effectiveness of Intervention Thresholds for the Treatment of Osteoporosis Based on FRAX(®) in Portugal. Calcif Tissue Int. 99(2):131-41.