

7. Kas kasutada teise valiku ravimina anaboolset ravimit või muud ravimit postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel?

SIHTRÜHM:	postmenopausaalsetel naistel ja vanemaealistel meestel
SEKKUMINE:	teise valiku ravimina anaboolset ravimit
VÕRDLUS:	muud ravimit
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	Lülumurru riski vähenemine: teriparatiid vs bisfosfonaadid; Mitte-lülakeha murru riski vähenemine: teriparatiid vs bisfosfonaadid; BMD muutus lülisamba nimmeosas (6 kuud): teriparatiid vs bisfosfonaadid; BMD muutus lülisamba nimmeosas (12 kuud): teriparatiid vs bisfosfonaadid; BMD muutus lülisamba nimmeosas (18 kuud): teriparatiid vs bisfosfonaadid; BMD muutus reieluukaenas (18 kuud): teriparatiid vs bisfosfonaadid; Kõrvaltoimete esinemine: teriparatiid vs bisfosfonaadid; New outcome;

HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAVALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ○ Pigem jah ● jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Erinevates ravijuhendites ja konsensusdokumentides on teriparatiidi soovitatud teise rea ravimina meestel ja postmenopausaalsetel naistel, kellel on suurenenud luumurrurisk ning eriti neil, kel on tekkinud murd (iseäranis lülisambamurd) varasema antiresorptiivse ravi foonil, kes ei talu antiresorptiivset ravi või kellel on glükokortikoidide kasutamisest tingitud osteoporoos (Recommendations on screening for primary prevention of fragility fractures 2023, Management of osteoporosis and the prevention of fragility fracture 2021, NOGG 2021 jne).	
Soovitud mõju Kui suur on eeldatav soovitud mõju?		
JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAVALUTLUSED
○ Tühine ○ Väike ● Mõõdukas ○ Suur ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Meta-analüüsis leiti, et teriparatiid vähendas postmenopausaalsetel naistel võrreldes bisfosfonaatidega lülisambade tekkeriski (RR= 0.57, 95% CI: 0.35, 0.93, P = 0.024). Lisaks suurendas teriparatiid lülisamba BMD (lumbar spine) nii 6, 12 kui 18 kuise ravi järel ning reieluukaena BMD (femoral neck) 18 kuise ravi järel (1) 2023. aastal avaldatud metaanalüüs näitas, et teriparatiid on võrreldes bisfosfonaatidega tõhusam vähendamaks kliinilisi luumurde eakatel postmenopausaalsetel naistel, kellel on väga kõrge murrurisk (2).	Väikesele rühmale inimestele (kellel on lülisambade risk väga suur) mõõdukas soovitud mõju.

Ka 2020. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaades, kus võrreldakse nii bisfosfonaate kui mitte-bisfosfonaate (sh teriparatiid) leiti, et teriparatiid vähendas võrreldes teiste sekkumistega kõige tõhusamalt lülilmurdude (HR 0.23, 95% CrI 0.16 to 0.32, PB 0.38), mitte-lülilmurdude (HR 0.58, 95% CrI 0.45 to 0.76, PB 0.52) ning reieluu proksimaalse osa murdude (HR 0.35, 95% CrI 0.15 to 0.73, PB 0.50) tekkeriski (Da(3)vis 2020).

Ravi kestus:

Kogu ravi maksimaalne kestus teriparatiidiga peab olema 24 kuud, kuna loomkatsetest on selgunud, et pikaajalisel teriparatiidi manustamisel suurenes rottidel osteosarkoomi esinemissagedus. 24-kuulist teriparatiidi ravikuuri ei tohi patsiendi elu jooksul enam korrata (Ravimiomaduste kokkuvõte).

Teriparatiidi turuletuleku järgsed jälgimisuuringud ei ole näidanud, et osteosarkoomi sagedus oleks tõusnud teriparatiidi kasutajate hulgas (Gilsenan A, et al. Teriparatide did not increase adult osteosarcoma incidence in a 15-year us postmarketing surveillance study. J Bone Miner Res 2021(4)).

Teriparatide: label changes and identifying patients for long-term use (Miller 2021)

Kellel võiks ravi jätkata kauem kui 2 aastat:

- Very high fracture risk, unable to come off glucocorticoid therapy
- High fracture risk, with P1NP level that remains high after 2 years on teriparatide (*P1NP = procollagen type 1 N-terminal propeptide*)
- High fracture risk, with multiple vertebral compression fractures at baseline but none while on teriparatide
- Adynamic renal bone disease
- Severe chronic obstructive pulmonary disease and vertebral compression fractures

Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Suur ○ Mõõdukas ● Väike ○ Tühine ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Meta-analüüs, kus võrreldi teripariidi ning bisfosfonaatide kasutamist, ei leitud olulist erinevust kõrvaltoimete esinemises RR = 1.09, 95% CI 0.89, 1.33, P = 0.424). Sagedasemad kõrvaltoimed teripariidi rühmas oli seljavalu, iiveldus ja pearinglus ravi esimesel kuul. Võrreldes bisfosfonaatidega esines rohkem hüperkaltsseemiat, hüperurikeemiat ning hüpomagneesemiat (1). Teriparatiidi kasutamine on vastunäidustatud järgnevatel juhtudel: eelnev hüperkaltsseemia; raske neerukahjustus; metaboolsed luuhaigused, (sh hüperparatüreoidism ja Pageti luutõbi) välja arvatud primaarne osteoporoos ja glükokortikoididest tingitud osteoporoos, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine teadmata põhjusel, skeleti eelnev väline- või implanteeritav kiirgusravi. Skeleti pahaloomuliste kasvajatega või luu metastaasidega patsiente ei tohi teriparatiidiga ravida (Ravimiomaduste kokkuvõtte).	

Tõendatuse kindlus

Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatusest?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
○ Väga madal ● madal ○ Mõõdukas ○ väga ○ kaasatud uuringud puuduvad	Uuringutes esinenud puuduste tõttu (nt pimendamine) tuli tõendus madalam.	

Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
-----------	---------------------------	------------------------

- o oluline ebakindlus või varieeruvus - o võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus ● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub - o oluline ebakindlus või varieeruvus puudub	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	Igapäevane süstimine võib tekitada kõhklusi võrreldes tableti võtmisega. Siiski on patsiente, kes eelistavad süsti. Mõju keskkonnale (prügi, ohtlike jäätmete käitlemine). Ravim peab olema külmkapis. Patsiendile on oluline, et ravi oleks tõhus.
--	---------------------------------	---

Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
- o soosib võrdlust - o pigem soosib võrdlust - o ei soosi sekkumist ega võrdlust ● pigem soosib sekkumist - o soosib sekkumist - o Varieerub - o Ei oska öelda		

Vajaminevad ressursid

How large are the resource requirements (costs)?"

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KALUTLUSED
- o suur kulu - o Mõõdukas kulu - o mitteamvestatav kulu ja sääst - o Mõõdukas sääst - o suur sääst - o Varieerub ● Ei oska öelda		Teriparatiid 1. Movymia inj 20mcg/80mcl 2.4ml N1 täishind 126,27€ 2. Movymia inj pen-süstlis 20mcg/80mcl 2.4ml N1 täishind 126,27€ 3. Sondelbay 20mcg/80mcl süstelahu 2.4ml pen-süstlis N1 täishind 204,85€

		TKle on taotlus esitatud. Otsust ei saa hetkel langetada.
--	--	---

Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ Väga madal ○ madal ○ Mõõdukas ○ väga ● kaasatud uuringud puuduvad		

Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
○ soosib võrdlust ○ pigem soosib võrdlust ○ ei soosi sekkumist ega võrdlust ○ pigem soosib sekkumist ○ soosib sekkumist ● Varieerub ○ kaasatud uuringud puuduvad	Cost-effectiveness of sequential daily teriparatide/weekly alendronate compared with alendronate monotherapy for older osteoporotic women with prior vertebral fracture in Japan (Mori T, 2021) Leiti, et järjestikune teriparatiidi ja alendronaadi kasutamine ei olnud kulutõhus võrreldes alendronaadi monoteraapiaga. Tundlikkusanalüüsis (ingl <i>deterministic sensitivity analysis</i>) muutuks kombinatsiooni kasutamine kulutõhusaks vanuserühmades 70, 75 ja 80, kui teriparatiidi hinda alandatakse vastavalt 85%, 50% ja 15% võrreldes praeguse hinnaga.	Kui oli teriparatiidi originaalravim, siis ei ole näidatud, et on kulutõhus. Geneerikud on olemas ning ravimi hind on soodsam (u 10 korda).

Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation (Davis S, 2020)

Hinnati mitte-bisfosfonaatide (denosumab, raloksifeen, romosozumab, teriparatiid) kliinilist efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust. võrreldes bisfosfonaatide ja mittesekkumisega (no treatment). Kaasati 52 RCT mitte-bisfosfonaadid ja 51 RCT bisfosfonaadid. Kõik ravimid efektiivsed võrreldes platseeboga lülilmurdude, mitte lülilmurdude ja puusa proksimaalse osa murdude ennetamises võrreldes platseeboga (HR 0.23...0.94). Mõju luukoe mineraalsele tihedusele statistiliselt oluline kõigi ravimite puhul. Vahet kõrvaltoimete esinemises polnud.

Täiendkulu tõhususe määr (ingl *incremental cost-effectiveness ratio, ICER*) oli > £20,000 kvaliteetse eluaasta (QALY) kohta kõigi mitte-bisfosfonaatide puhul võrreldes ravi puudumisega. ICER oli ebaselge väga suure riskiga patsientide grupis. Järeldati, et mitte-bisfosfonaadid on efektiivsed haprusmurdude ennetamisel, kuid täiendkulu tõhususe määr on üldjuhul suurem, kui kokkulepitud (tavapäraselt kasutatav) kulu £20,000–30,000 ühe QALY kohta.

Cost-Effectiveness of Sequential Teriparatide/Zoledronic Acid Compared With Zoledronic Acid Monotherapy for Postmenopausal Osteoporotic Women in China (You R, 2022)

Hinnati kulutõhusust, kui s.c teriparatiidi kasutati 2 aastat, millele järgnes i.v zoledroonhappe kasutamine 3 aastat versus 3 aastat zoledroonhappe monoteraapiat. Leiti, et ICER oli kombinatsioonravil \$173,223/QALY, mis osutus oluliselt kallimaks kui kokkulepitud valmisolek ravimaksumuseks (pre-determined willingness-to-pay (WTP)) \$ 31,512/QALY. Järeldus: Postmenopausis Hiina naistel ei olnud järjestikune teriparatiidi/zoledroonhappe kasutamine kulutõhus, välja arvatud juhul, kui ülu 80-aastaste grupis vähendatakse teriparatiidi hinda 50% võrra.

Cost-Effectiveness of Sequential Teriparatide/Alendronate Versus Alendronate-Alone Strategies in High-Risk Osteoporotic Women in the US: Analyzing the Impact of Generic/Biosimilar Teriparatide (Mori, 2019)

Võrreldi teriparatiid 2a + alendronaat 10a versus alendronaat 10a. In conclusion, among community-dwelling older osteoporotic women with prior vertebral fracture, sequential teriparatide/alendronate is likely not cost-effective compared with alendronate alone even with the potential availability of generic/biosimilar teriparatide in the US market under the assumption that the cost of generic/biosimilar teriparatide would be 70% (ie, 30% discount) of the brand product and 90% took the generic/ biosimilar

	product. Sequential teriparatide/alendronate would not be cost- effective unless the cost of teriparatide were heavily discounted with respect to the current brand cost.	
--	---	--

Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt vähendab võrdsust ☐ tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust ☒ tõenäoliselt suurendab võrdsust ☐ suurendab võrdsust ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Vastuvõetavus

Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAALUTLUSED
☐ Ei ☐ Pigem ei ☒ Pigem jah ☐ jah ☐ Varieerub ☐ Ei oska öelda		

Teostatavus

Kas sekkumine on teostatav?

JUDGEMENT	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVAD KAALUTLUSED
○ Ei ○ Pigem ei ● Pigem jah ○ jah ○ Varieerub ○ Ei oska öelda	Vastavaid uuringuid ei otsitud.	Hetkel on piirang hind, aga muidu kättesaadav.

SOOVITUSED

15. Väga suure luumurru riskiga patsiendil, kellel on olnud üks järgnevatest:

- vähemalt kaks lülimurdu või
 - glükokortikoidravi koos ühe lülimurruga või
 - bisfonaatravi foonil tekkinud lülimurd või reieluu proksimaalse osa murd
- suunake osteoporoosiga tegelevale spetsialistile anaboolse ravi (teriparatiidi) kaalumiseks.

Nõrk soovitus, madal tõendatuse aste

21. Anaboolset ravi teriparatiidiga saaval patsiendil kasutage ravimit maksimaalselt kaks aastat, pärast mida jätkake ravi bisfosfonaadi või denosumabiga.

Praktiline soovitus

VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J.. Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis..Int J Surg; 2019.
2. Ayers C, Kansagara D, Lazur B. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med; 2023.
3. Davis, S, Simpson, E, Hamilton, J, al, et. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation..Health Technol Assess.; 2020.
4. Gilsenan, A, Midkiff, K, Harris, D, et, al. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study..J Bone Miner Res; 2021.