

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
10 juni 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2936197

Datum
9 december 2009

Ons kenmerk
PAK/29124225

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 8892

Onderwerp
teriparatide (Forsteo®): toepassing bij mannen en verlenging behandelperiode naar 24 maanden

Geachte heer Klink,

In de brief van 10 juni heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot teriparatide (Forsteo®). De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het farmacotherapeutisch rapport dat als bijlage is toegevoegd. Reeds eerder is met betrekking tot teriparatide (Forsteo®) CFH-rapport 03/25 verschenen.

Voor de overzichtelijkheid behandel ik de in de onderwerpregel genoemde aspecten separaat.

Verlenging behandelduur

Forsteo (tot voor kort 18 maanden gegevens), staat momenteel in één cluster met PreoTact. Voor dat product waren gegevens beschikbaar tot 24 maanden. Beide producten vallen onder bijlage 2 voorwaarden, maar vanwege de discrepantie in duur van de veiligheidsgegevens zijn dat twee (op het aantal maanden na identieke) teksten geworden:

36. Teriparatide

Voorwaarde:

uitsluitend voor een periode van maximaal achttien maanden voor een verzekerde vrouw met ernstige postmenopauzale osteoporose die:

- a. ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumrelaet na twee wervelfracturen opnieuw één of meer fracturen heeft gekregen, of*
- b. bisfosfonaten, raloxifeen en strontiumrelaet niet kan gebruiken.*

Voor nummer 45 (pag. 1196 Farmacotherapeutisch Kompas editie 2009) geldt hetzelfde, waar o.m. PreoTact wordt bedoeld onder de stofnaam "Parathyroïd Hormoon".

Het gaat bij de uitbreiding van 18 naar 24 maanden niet om een nieuwe indicatie, maar om de uitbreiding van de veiligheidsgegevens bij een bestaande indicatie.

Volgens het CVZ procedureboekje beoordeling extramurale geneesmiddelen hoeft alleen voor 'indicaties waarvoor binnen het desbetreffende cluster van onderling vervangbare geneesmiddelen nog geen geneesmiddelen zijn opgenomen en beoordeeld' een farmaco-economische evaluatie te worden overlegd.

Nu PreoTact al beoordeeld is voor 24 maanden, opent dit de mogelijkheid om op dit punt van beoordeling af te zien van eisen t.a.v. de farmaco-economische rapportage. De CFH heeft daarnaast op basis van het Farmacotherapeutisch Rapport geoordeeld dat de uitbreiding van de behandelduur naar 24 maanden afdoende is onderbouwd.

CVZ zal stappen ondernemen om de Bijlage 2 voorwaarden van PreoTact en Forsteo te harmoniseren.

Toepasbaarheid bij mannen

De CFH is van oordeel dat teriparatide, voor behandeling van primaire osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken, die ondanks behandeling met bisfosfonaten na twee wervelfracturen opnieuw één of meer fracturen hebben gekregen of bisfosfonaten niet kunnen gebruiken, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van 'geen behandeling'.

De CFH concludeert evenwel op basis van de farmaco-economische rapportage dat de doelmatigheid van teriparatide bij de behandeling van mannen met ernstige osteoporose onvoldoende onderbouwd is.

Het CVZ adviseert u dan ook om de uitbreiding van de toepassing van Forsteo bij mannen niet in het GVS op te nemen.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Farmacotherapeutisch rapport teriparatide (Forsteo®) bij mannen met primaire osteoporose en bij een behandelduur van 24 maanden

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel teriparatide (Forsteo®), oplossing voor injectie bij mannen met primaire osteoporose en een verhoogd risico op botbreuken. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met 'geen behandeling'. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid/effectiviteit. In het dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek onder 437 mannen met primaire osteoporose werd behandeling met teriparatide vergeleken met placebo. De botmineraaldichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom met 20 microg teriparatide per dag was toegenomen met $5,9 \pm 4,50\%$ ten opzichte van de uitgangswaarde, terwijl die in de placebogroep met $0,52 \pm 3,90\%$ toenam ($p < 0,001$ vs. placebo). De BMD van de femurhals was $1,53 \pm 3,95\%$ vs. $0,31 \pm 4,1\%$ ($p = 0,029$). In vervolgonderzoek na staken van het gerandomiseerde onderzoek was de incidentie van nieuwe vertebrale fracturen met teriparatide niet significant lager ten opzichte van placebo (teriparatide 20 microg 5,4%; placebo: 11,7%, absolute risicoreductie: 6,0%, $p = 0,07$). Gezien de behandelduur, dosis, en vergelijkbare incidentie van fracturen konden resultaten van onderzoek bij vrouwen geëxtrapoleerd worden naar mannen (CHMP richtlijn). Bij 1.637 postmenopauzale vrouwen met niet-traumatische wervelfracturen (≥ 2 lichte of ≥ 1 matig-ernstige) bedroeg het relatieve fractuurrisico bij 20 microg teriparatidegebruik in vergelijking met placebo 0,35 (95%BI=0,22-0,55, $p = 0,04$). Het absolute risico op nieuwe niet-vertebrale fragiliteitfracturen bedroeg 3% met teriparatide 20 microg en 6% met placebo, het relatief risico 0,47 (95% BI=0,25-0,88, $p = 0,02$).

Bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen van teriparatide zijn hypercalciëmie, hypercalciurie en malaiseklachten. De belangrijkste bijwerkingen van bisfosfonaten zijn maagklachten. Een toename van osteosarcomen die eerder werd vastgesteld bij proefdieren was toen aanleiding om de behandelduur te beperken tot de studieduur van het destijds beschikbare onderzoek (maximaal 18 maanden). Osteosarcomen zijn bij behandeling gedurende 24 maanden in klinisch onderzoek bij de mens niet waargenomen. De registratietekst stelt de maximale totale behandelingsduur met teriparatide nu op 24 maanden en dit behandelingschema dient gedurende het gehele leven van de patiënt niet herhaald te worden.

Kwaliteit van leven. Bij vrouwen is een verband tussen ernst van fracturen en de ziektespecifieke kwaliteit van leven zoals gemeten met de 'Osteoporosis Assessment Questionnaire' gevonden.

Ervaring. De ervaring met teriparatide bij mannen is beperkt.

Toepasbaarheid. Contra-indicaties zijn o.a. hyperparathyreoïdie, ernstige nierinsufficiëntie en gebruik door kinderen of jonge volwassenen met open epifysen.

Eindconclusie therapeutische waarde

Voor behandeling van primaire osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken, die ondanks behandeling met bisfosfonaten na twee wervelfracturen opnieuw één of meer fracturen hebben gekregen of bisfosfonaten niet kunnen gebruiken, heeft teriparatide een therapeutische meerwaarde ten opzichte van 'geen behandeling'. Het behandelingschema met teriparatide mag maximaal 24 maanden duren en dit behandelingschema dient gedurende het gehele leven van de patiënt niet herhaald te worden.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Teriparatide (Forsteo®)
Samenstelling	Oplossing voor injectie in voorgevulde pen van 3 ml die 750 microg teriparatide bevat. De voorgevulde pen bevat 28 dagelijkse doses van elk 20 microg.
Geregistreerde indicatie	Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken.
Dosering	20 microg eenmaal daags subcutaan.
Werkingsmechanisme	Teriparatide (rhPTH (1-34)) is het actieve fragment van endogeen

	<p>humaan parathyroïd hormoon (PTH). Endogeen parathyroïd hormoon is de primaire regulator van het calcium- en fosfaatmetabolisme in het bot en de nieren. Parathyroïd hormoon stimuleert de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirecte verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en de fosfaatuitscheiding door de nieren.</p>
Bijzonderheden	<p>Teriparatide is op 10 juni 2003 Europees geregistreerd. Sinds 1 februari 2005 is teriparatide opgenomen in het GVS met de volgende nadere voorwaarden (Bijlage 2, Regeling Zorgverzekering)¹:</p> <p>'Uitsluitend voor een periode van maximaal achttien maanden voor een verzekerde vrouw met ernstige postmenopauzale osteoporose die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumranelaat na twee wervelfracturen opnieuw één of meer fracturen heeft gekregen, of - bisfosfonaten, raloxifeen en strontiumranelaat niet kan gebruiken. <p>Aangevraagd wordt uitbreiding van de nadere voorwaarden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - verlenging van de maximale behandelperiode tot 24 maanden, - uitbreiding met de indicatie 'primaire osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken', onder gelijke nadere voorwaarden zoals nu ook voor vrouwen gelden. <p>Teriparatide is tevens geregistreerd voor behandeling van osteoporose geassocieerd met aanhoudende systemische glucocorticoïde behandeling bij vrouwen en mannen met een verhoogd risico op fracturen.</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Osteoporose wordt gekenmerkt door een afgenomen botmassa en botmineraaldichtheid en een verslechtering van de microarchitectuur van het botweefsel, wat leidt tot botfragiliteit en een verhoogde gevoeligheid voor fracturen van de heup, de wervelkolom en de pols. Dergelijke fracturen vormen een groot probleem voor de volksgezondheid. De diagnose wordt gesteld door meting van de botmineraaldichtheid (BMD), meestal met de zg. Dual-energy X-Ray absorptiometrie (DXA). Minder vaak wordt de quantitative computertomografie (QCT) gebruikt waarmee met name de trabeculaire botdichtheid gemeten wordt. De BMD wordt uitgedrukt als de zg. T-score ofwel het aantal standaarddeviaties verschil ten opzichte van een referentiewaarde bestaande uit de gemiddelde BMD bij volwassen personen van hetzelfde geslacht. In de CBO-richtlijn 'Osteoporose', Tweede herziening uit 2002 wordt gesproken van osteoporose bij een BMD < 2,5 SD onder de referentiewaarde (T < -2,5 SD) en van ernstige osteoporose bij ≥ 1 osteoporotische fractuur en T < -2,5 SD.² De CBO-richtlijn baseert zich hierbij op de criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Secundaire oorzaken van osteoporose bij mannen zijn gebruik van corticosteroiden, excessief alcoholgebruik en hypogonadisme.³

In de CBO-richtlijn wordt geadviseerd om mannen met osteoporose en een T-score voor de BMD < -2,5 SD te behandelen met een bisfosfonaat.² De bisfosfonaten alendroninezuur en risedroninezuur zijn geregistreerd voor de behandeling van primaire osteoporose bij mannen.^{4,5} Ook in de NHG-Standaard Osteoporose (Eerste herziening) wordt een plaats gezien voor

bisfosfonaten (alendronaat en risedronaat) als preventieve medicamenteuze behandeling. De NHG-standaard laat zich niet uit over behandeling met teriparatide noch over de betekenis van resultaten bij onderzoek bij vrouwen voor de behandeling van mannen. De beslissing over eventuele behandeling met teriparatide moet in de tweede lijn (specialistische zorg) genomen worden. Het belang van niet-medicamenteuze maatregelen wordt benadrukt, bestaande uit onder andere valpreventie en een adequate inname van calcium en Vitamine D via de voeding en eventueel suppletie.⁶

Evenals van het recombinant humaan PTH (Preotact®) dat voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose therapeutisch gelijkwaardig is aan teriparatide, is de plaats van teriparatide momenteel beperkt tot de behandeling van postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose en twee of meer wervelfracturen die, ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifeen, verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of bij wie deze middelen gecontraïndiceerd zijn.^{1,10}

Het combineren van een bisfosfonaat en teriparatide wordt door één auteur niet aanbevolen¹¹, op grond van twee gerandomiseerde onderzoeken^{12,13}. Hierin werden de effecten van PTH dan wel teriparatide op de BMD geantagoniseerd door alendronaat zowel bij mannen¹² als postmenopauzale vrouwen¹³. In twee onderzoeken met gegevens van het onderzoek 'European Study of Forsteo' (EUROFORS) was, bij 868 postmenopauzale vrouwen die met teriparatide behandeld werden, de toename in BMD na voorafgaande behandeling met bisfosfonaten geringer dan in de bisfosfonaat-naïeve groepen.^{14,15} In de subgroep die twee jaar lang behandeld werd met teriparatide was dit verschil echter niet (meer) significant.^{16,17}

Teriparatide wordt toegepast bij patiënten met ernstige osteoporose ondanks het feit dat de meeste van deze patiënten geen ziekte van de bijnierschlier of deficiëntie van het endogeen PTH hebben. Intermitterende toediening van teriparatide leidt niet tot verhoogde botresorptie, botverlies en secundaire osteoporose, zoals bij primaire hyperparathyreoïdie, maar paradoxaal genoeg juist tot nieuwe botvorming.¹¹ Het precieze werkingsmechanisme en de rol van de Vitamine D-status daarin is nog grotendeels onbekend.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

De medicamenteuze eerstelijnsbehandeling bij mannen met primaire osteoporose en verhoogd risico op botbreuken bestaat uit bisfosfonaten.^{2,6} Gezien het verschil in werkingsmechanisme is het denkbaar dat een patiënt met onvoldoende respons op een bisfosfonaat toch effectief behandeld kan worden met teriparatide. Het is niet duidelijk hoe vaak in de praktijk het gebruik van bisfosfonaten al dan niet wordt gestaakt na een recidief fractuur. Bij postmenopauzale vrouwen is, ongeacht het optreden van fracturen, het voortgezet gebruik van bisfosfonaten na 1 jaar gedaald tot 52% bij wekelijks gebruik of <30-42% bij dagelijks gebruik.¹⁸ Het is aannemelijk dat een grote meerderheid ook van de mannelijke patiënten, vooral na een osteoporotische breuk, geen bisfosfonaten meer zal gebruiken. Alternatieve behandelingen zoals strontiumranelaat¹⁹, raloxifeen²⁰ en recombinant humaan parathyroïd hormoon (Preotact®)²¹ zijn niet geregistreerd voor gebruik door mannen. Ook voor de behandeling van postmenopauzale vrouwen met osteoporose heeft teriparatide een beperkte plaats, namelijk pas bij onvoldoende gebleken effectiviteit van deze eerdere behandelopties of wanneer deze niet worden verdragen.¹ Overwegingen daarbij zijn dat de toedieningsvorm van teriparatide minder patiëntvriendelijk is dan die van de bisfosfonaten (subcutaan versus oraal) en dat de behandelduur van teriparatide beperkt is tot (momenteel) maximaal 18 maanden.¹ De therapeutische waarde van teriparatide bij mannen met primaire osteoporose moet daarom als tweedelijnsbehandeling na falen van een bisfosfonaat vergeleken worden met 'geen behandeling'.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van de IB tekst²², de EPAR²³ de Procedurele Stappen na de autorisatie²⁴, en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 3 juni 2009. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: osteoporosis en teriparatide, met de limieten ('Randomized Controlled Trial' of 'Systematic Reviews') en 'Male'. Dit leverde een extra referentie op.²⁵

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van teriparatide is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid en effectiviteit

De werkzaamheid is beoordeeld op de invloed van teriparatide op de surrogaatparameter BMD en de effectiviteit op het verminderen van (niet)-vertebrale fracturen bij mannen (harde effectiviteitsparameter). Vooral niet-vertebrale fracturen zijn van belang omdat vertebrale fracturen veelal asymptomatisch zijn.

Werkzaamheid en effectiviteit ten opzichte van placebo bij mannen

Orwoll et al 2003²⁶/Kaufman et al 2005²⁷

Opzet. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (B3D-MC-GHAJ, afgekort GHAJ), onderdeel van de registratie.²³ Het oorspronkelijke onderzoek²⁶ was voortijdig gestaakt in december 1998 omdat duidelijk was geworden dat behandeling met teriparatide bij ratten kon leiden tot het optreden van osteosarcomen²⁸. In verband daarmee was de mediane vervolgduur 11,6 maanden en ongeveer 25% van de mannen werd meer dan 12 maanden behandeld (maximaal 14 maanden).^{23,26} Na staken van het gerandomiseerde onderzoek werd de populatie in een cohort-onderzoek vervolgd, met een mediane vervolgduur van 30 maanden.^{23,27} Voor 279 mannen waren er adequate röntgenfoto's van de wervelkolom beschikbaar bij start en na 18 maanden van dit cohortonderzoek.

Populatie en in-/exclusiecriteria. 437 mannen (gemiddelde leeftijd 58,7 jaar) met idiopathische of hypogonadale osteoporose en met een T-score voor de BMD van de lumbale wervels of heup $\leq -2,0$ SD. Bij aanvang van het onderzoek had 73% een fractuur en de gemiddelde T-scores voor de BMD van de wervels en de femurhals waren respectievelijk -2,2 SD en -2,1 SD.²⁶

Interventie. De patiënten werden gerandomiseerd naar teriparatide in een dosis van 20 microg/dag of 40 microg/dag of naar placebo. Resultaten met teriparatide 40 microg/dag worden niet in detail vermeld omdat deze dosering niet geregistreerd is. Suppletie met calcium 1000 mg en Vitamine D 400-1200 IE werd bijgegeven. Voorafgaande (medicamenteuze) behandeling van osteoporose kwam voor bij 15% van de patiënten met teriparatide 20 microg en 12% met placebo. In het vervolgonderzoek werden de patiënten niet langer behandeld met teriparatide. Overige medicatie tegen osteoporose werd gebruikt door 58 patiënten (25%) die oorspronkelijk waren gerandomiseerd naar teriparatide en door 46 patiënten (36%) die waren gerandomiseerd naar placebo. Deze overige medicatie betrof in de meeste gevallen een bisfosfonaat (teriparatide-groep: 18%, placebo-groep: 37%) of testosteron (teriparatide-groep: 18%, placebo-groep: 22%).

Primaire/secundaire eindpunten. Het primaire eindpunt van het gerandomiseerde onderzoek was de BMD van de lumbale wervelkolom, secundair eindpunt was de BMD van de heup en radius en mineraaldichtheid van het gehele lichaam met uitzondering van het hoofd. Het primaire eindpunt van het cohort-onderzoek was het aantal fracturen van de wervels. Op röntgenfoto's van de wervelkolom (wervel T4 tot en met L4) werd de ernst van fracturen door voor de behandeling geblindeerde radiologen op basis van hun ervaring ingedeeld op een schaal van 0 (geen fractuur) tot en met 3 (ernstige fractuur).

Resultaten. De resultaten van het gerandomiseerde onderzoek en het vervolgonderzoek worden samengevat in Tabel 1. Gerandomiseerd onderzoek: Patiënten die behandeld werden met teriparatide 20 microg/dag hadden significante toenames van de BMD van de lumbale wervelkolom en de heup (femurhals) vergeleken met placebo. Ook de toename in BMD van het gehele lichaam was significant sterker in de groepen met teriparatide 20 microg vergeleken met placebo (0,5% en 0,3% respectievelijk). De verandering in BMD van de radius verschilde niet significant tussen de behandel- en placebogroepen. Vervolgonderzoek: Nieuwe vertebrale fracturen kwamen voor bij 22 mannen (7,9%) gedurende een mediaan van 30 maanden vanaf randomisatie. De incidentie van nieuwe vertebrale fracturen bij mannen die teriparatide gebruikten was niet-significant lager vergeleken met placebo (teriparatide 20 microg: 5,4%, placebo: 11,7%, absolute risicoreductie: 6,0%, $p=0,07$). Voor matige/ernstige wervelfracturen (graad 2/3) en bij samenvoegen van de dosisgroepen teriparatide 20 en 40 microg was de absolute risicoreductie overigens 5,7% ($p=0,01$). Er waren geen significante verschillen tussen behandel- en placebogroep met betrekking tot non-vertebrale fracturen. Ook bij mannen die bisfosfonaten gebruikten was de toename in BMD van de lumbale wervelkolom bij gebruik van teriparatide significant verhoogd ten opzichte van placebo. In deze subgroep was er echter na 30 en 42 maanden geen significant verschil meer in BMD van de heup tussen de teriparatide-groepen en de placebo-groep.

Tabel 1. Procentuele verandering in botmineraaldichtheid en fractuurrisico met teriparatide en placebo in het dubbelblinde gerandomiseerde onderzoek bij mannen met primaire osteoporose van Orwoll et al²⁶ en het vervolgonderzoek van Kaufman et al²⁷

Onderzoek, n, mediane vervolgduur	Eindpunt	Placebo (n=147)	TPT 20 microg s.c. 1 d.d. (n=151)	p-waarde TPT 20 microg vs. placebo
Orwoll et al ²⁶ , n=437, 11,6 maanden	BMD (%±S.D.)			
	- wervelkolom	0,52 ± 3,90	5,87 ± 4,50	<0,001
	- femurhals	0,31 ± 4,1	1,53 ± 3,95	0,029
	- totale heup	0,54 ± 2,70	1,17 ± 2,94	NS
	- totale lichaam	-0,36 ± 2,72	0,40 ± 2,93	NS
Kaufman et al ²⁷ , n=355, 30 maanden	BMD (%±S.D.)			
	- wervelkolom	0,54±4,19	5,73±4,46	<0,001
	- totale heup	0,41±2,77	1,14±2,89	0,040
	- femurhals	0,36±3,95	1,44±3,61	0,038
	Patiënten met nieuwe wervelfracturen n(%)*	12 (11,7)	5 (5,4)	NG
	- waarvan matig/ernstig n(%)*	7 (6,8)	1 (1,1)	NG**

TPT: teriparatide. BMD: botmineraaldichtheid (g/cm²), gemeten met dual-energy X-ray absorptiometrie. NS: niet significant. NG: niet gerapporteerd. % ± S.D.: gemiddelde procentuele verandering en standaarddeviatie daarvan, tussen aanvang en einde van het onderzoek *aantal mannen met adequate laterale röntgenopnamen: n=103, teriparatide 20 microg: n=92, teriparatide 40 microg: n=84. **gecombineerde groep TPT 20 en 40 microg vs. placebo: p=0,014.

Werkzaamheid en effectiviteit ten opzichte van placebo bij postmenopauzale vrouwen **Neer et al 2001²⁹**

Opzet. Dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (B3D-MC-GHAC, afgekort GHAC) als onderdeel van de registratie.²³ De mediane duur van de observaties in het onderzoek bedroeg 21 maanden.

Populatie, in- en exclusiecriteria. Ingesloten werden 1.637 vrouwen, die ten minste vijf jaar in de postmenopauze waren en ten minste twee lichte of één matig ernstige niet-traumatische wervelfractuur hadden.

Interventie. De vrouwen werden gerandomiseerd naar een behandeling met teriparatide injecties 40 microg subcutaan (n=434), teriparatide injecties 20 microg subcutaan (n=444) of naar placebo (n=448).

Eindpunten. Eindpunten waren vertebrale en niet-vertebrale fracturen en fragiliteitfracturen, die als zodanig werden benoemd als een onderzoeker aannam dat het veroorzakende trauma geen fractuur zou hebben opgeleverd bij een normaal bot. Daarnaast werd gemeten de surrogaatparameter BMD van de lumbale wervelkolom, de femurhals, de radiusschacht en de totale BMD.

Resultaten. Na 12 maanden was in de groep met 20 microg teriparatide de toename in BMD van de lumbale wervelkolom 8,26%±6,11. Het verschil in toename in de BMD van de lumbale wervelkolom bij gebruik van teriparatide ten opzichte van placebo nam consistent toe over de tijd na 6, 12, 18 en 24 maanden. Nieuwe wervelfracturen (≥1) traden op bij 5% van de vrouwen die met teriparatide 20 microg werden behandeld en bij 14% van de vrouwen die met placebo werden behandeld (relatief risico [95% BI]=0,35 [0,22-0,55]). Het absolute risico op nieuwe niet-vertebrale fracturen bedroeg 6% in de groep met teriparatide 20 microg en 10% in de placebogroep (p=0,04). Het absolute risico op niet-vertebrale fragiliteitfracturen bedroeg 3% met teriparatide 20 microg en 6% met placebo (relatief risico [95% BI] = 0,47 [0,25-0,88], p=0,02).

Eastell et al¹⁶

Opzet. Open gerandomiseerd onderzoek. Subanalyses met aparte vraagstellingen zijn elders gepubliceerd.^{14,15,17}

Populatie, in- en exclusiecriteria. Ambulante postmenopauzale vrouwen (leeftijd ≥55 jaar) met een T-score van ≤-2,5 voor BMD van de lumbale wervelkolom, totale heup, of femurhals en ≥1 vertebrale of non-vertebrale fragiliteitsfractuur in de afgelopen drie jaar. Voorafgaande behandeling met antiresorptiva (o.a. bisfosfonaten) was toegestaan zonder restricties of wash-out periode, maar gebruik van deze middelen moest gestaakt worden bij aanvang van het onderzoek. Patiënten met secundaire vormen van osteoporose werden geëxcludeerd.

Interventie. Alle deelnemers (n=868) ontvingen gedurende de eerste 12 maanden teriparatide 20 microg/d met suppletie van Vitamine D en calcium, waarna in een substudie (n=507) werd gerandomiseerd naar voortgezet gebruik van teriparatide (n=305), raloxifeen (n=100) of geen actieve behandeling (n=102). De gerandomiseerde behandeling werd nog eens 12 maanden gegeven (totale studieduur 24 maanden).

Eindpunten. Verandering in BMD en klinische fragiliteitsfracturen. De verandering in BMD en de incidentie van fracturen bij 24 maanden werden vergeleken met die bij 12 maanden (tijdstip van randomisatie).

Resultaten- karakteristieken. Gedetailleerde resultaten in de raloxifeengroep blijven buiten beschouwing. Voorafgaande behandeling met antiresorptiva (bisfosfonaten, raloxifeen, estrogen/progestageen, of calcitonine) had plaatsgevonden bij 72,4% van de patiënten in de teriparatide-groep en bij 62,7% in de groep zonder actieve behandeling. Deze behandeling betrof bisfosfonaten bij 62,8% van de patiënten in de teriparatide-groep en bij 52,9% in de groep zonder actieve behandeling.

Resultaten-eindpunten. De verandering van de BMD in de teriparatide-groep verschilde significant van die in de groep zonder actieve behandeling. Dit gold zowel voor de verandering van de BMD van de lumbale wervelkolom, van de totale heup als van de femurhals (BMD lumbale wervelkolom: gem. verandering 3,6% [3,1 - 4,1] vs. -2,7% [-3,6 - -1,8]), $p < 0,001$, BMD totale heup: gem. verandering 1,9% [1,4 - 2,4] vs. 0,3% [-0,6 - 1,11], $p = 0,001$, BMD femurhals: gem. verandering 2,6% [2,0 - 3,3] vs. 1,1% [0,1 - 2,2], $p = 0,019$). Tijdens de totale studieduur van 24 maanden traden 77 fracturen op waarvan 56 werden geclassificeerd als fragiliteitsfracturen. Vanaf $t = 12$ maanden (randomisatie) traden 16 fragiliteitsfracturen op, waarvan 13 in de teriparatide-groep (waarvan 9 non-vertebrale fracturen), 2 in de raloxifeen-groep (beide non-vertebraal) en 1 in de niet-actieve behandelingsgroep (non-vertebraal). De incidenties van deze fragiliteitsfracturen waren niet significant verschillend tussen de behandelgroepen.

Discussie: Effectiviteit en werkzaamheid ten opzichte van placebo. Ten opzichte van placebo is met teriparatide bij mannen een statistisch significante maar geringe toename van de BMD van de wervelkolom en de heup vastgesteld. Er kon echter geen effect op de kans op nieuwe fracturen worden vastgesteld, anders dan een geringe (6%) risicoreductie van matige/ernstige vertebrale fracturen. Of dit mede verband houdt met de geringe statistische power als gevolg van het voortijdig staken van de dubbelblinde fase van dit onderzoek, valt achteraf niet met zekerheid te bepalen. Slechts 52% van de populatie die gerandomiseerd was naar teriparatide, ontving dit in de geregistreerde dosis van 20 microg, de overigen kregen 40 microg. De behandelduur met teriparatide was korter dan 18 maanden (mediaan 11,6 maanden), in verband met de voortijdige beëindiging van het onderzoek (27% van de patiënten werd langer dan 12 maanden met teriparatide behandeld) en de behandelduur met teriparatide was korter dan die met placebo. De fractuurincidentie was vervolgens 18 maanden na staken van het teriparatide gemeten, waarbij een aanzienlijk deel van de patiënten wel andere osteoporosemiddelen kreeg. Dit maakt het moeilijker om een rechtstreeks verband tussen de behandeling met teriparatide en het fractuurrisico te leggen. Slechts 12-18% van de ingesloten patiënten was in het verleden voor osteoporose behandeld, wat het moeilijk maakt de bevindingen te generaliseren naar tweedelijnsbehandeling in een populatie met recidief fractuur bij eerdere therapie met bisfosfonaten.

Extrapolatie van resultaten van onderzoek bij vrouwen naar mannen. Op basis van een richtlijn van de CHMP³⁰ heeft de CHMP ermee ingestemd dat het onderzoek van Orwoll et al mag worden beschouwd als zogeheten 'bridging study' ofwel dat de reeds bekende resultaten van onderzoek bij vrouwen mogen worden geëxtrapoleerd naar mannen, onder bepaalde genoemde voorwaarden.^{23,24,31} Met name was de incidentie van wervelfracturen voor vrouwen vergelijkbaar met die voor mannen, gezien overlappende betrouwbaarheidsintervallen en rekening houdend met het bestaan van eerdere wervelfracturen. Ook werd de behandelduur (11,6 maanden, overeenkomend met het minimum van een jaar) acceptabel geacht en kwam de dosis overeen. Op basis hiervan kunnen de resultaten van het onderzoek van Neer et al als relevant beschouwd voor beoordeling van de werkzaamheid/effectiviteit van teriparatide bij mannen worden. De mate van toename van de BMD bij mannen komt ook overeen met die bij postmenopauzale vrouwen. De Vitamine D-status is overigens niet in deze overweging betrokken, terwijl deze in het algemeen verschilt tussen mannen en vrouwen. Wel kregen alle patiënten in de registratie-onderzoeken Vitamine-D suppletie. Alleen bij vrouwen is in het onderzoek van Neer et al bij de geregistreerde dosis van 20 microg een significante reductie in niet-vertebrale fracturen aangetoond. In het ondersteunende onderzoek van Eastell et al is overigens alleen een significant effect op BMD gevonden.¹⁶ Ook met recombinant humaan PTH (Preotact), dat vergelijkbaar is met teriparatide wat betreft het

werkingsmechanisme, zijn in onderzoeken met 2.749 gerandomiseerde patiënten met postmenopauzale osteoporose en een hoog fractuurrisico (eerdere fracturen en/of lumbale wervel BMD T-score ≤ -3) géén significante reducties gevonden in de incidentie van niet-vertebrale fracturen ten opzichte van placebo.^{10,21} Met name in een 18 maanden durend dubbelblind gerandomiseerd fase III onderzoek bij 2.532 patiënten verschilde de incidentie van niet-vertebrale fracturen met PTH niet significant van die met placebo (5,5% vs. 5,9%).^{10,21}

Bijkomende vergelijking in de literatuur met alendronaat. De 'All Wales Medicines Strategy Group' van de Britse National Health Service achtte het in 2008 niet bewezen dat teriparatide bij mannen met osteoporose klinisch effectief was ten opzichte van bisfosfonaten.³³ Hierbij baseerde zij zich op drie onderzoeken^{12,26,27}. In één hiervan, een ongeblindeerd onderzoek bij 83 mannen die deelnamen uit een totaal van 60.000 met een vragenlijst benaderde potentiële deelnemers, werd met humaan PTH (niet teriparatide) een significante verbetering gezien in de surrogaatparameter BMD ten opzichte van alendronaat.¹² Uit de literatuur is bekend dat mannen met primaire osteoporose (BMD: T-score $< -2,0$ SD) die behandeld zijn met alendronaat gedurende maximaal twee jaar een verbetering van de BMD hadden uiteenlopend van 2,6 tot 7,1% (BMD femurhals: verandering in BMD $2,5 \pm 0,4\%$, lumbale wervelkolom: $7,1 \pm 0,3\%$) terwijl de BMD met placebo nauwelijks verbeterde (BMD femurhals: $-0,1 \pm 0,5\%$, lumbale wervelkolom: $1,1,8 \pm 0,5\%$).³² Deze toenames in BMD met alendronaat zijn (indirect) vergelijkbaar met de hierboven beschreven toenames met behandeling met teriparatide bij mannen.^{26,27}

Conclusie: Wanneer resultaten van onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose worden gegeneraliseerd naar mannen met osteoporose conform de Guideline Osteoporosis van EMEA³⁰, kan geconcludeerd worden dat de werkzaamheid en effectiviteit van teriparatide als tweedelijns behandeling van mannen met primaire osteoporose en een toegenomen risico op fracturen, na recidief fractuur ondanks eerder gebruik van bisfosfonaten, groter is dan die van placebo.

4.b. Bijwerkingen

De SPC vermeldt dat de volgende bijwerkingen van teriparatide zeer vaak ($\geq 1/10$) voorkomen: ziek gevoel, hoofdpijn, duizeligheid en pijn in de ledematen. De volgende bijwerkingen komen vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$) voor: toename in bloedcholesterol spiegels, depressie, zenuwpijn in het been, zich flauw voelen, onregelmatige hartslag, kortademigheid, toegenomen transpiratie, spierkramp, verlies van energie, vermoeidheid en pijn op de borst. Bijwerkingen die soms voorkomen ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$) zijn toegenomen hartslag, lage bloeddruk, kortademigheid, zuurbranden, aambeien, stress- en urge-incontinentie voor urine.²² In het onderzoek van Orwoll et al bij mannelijke patiënten met osteoporose was misselijkheid de meest voorkomende aan behandeling gerelateerde bijwerking en de frequentie van deze bijwerking verschilde alleen in de groep met teriparatide in de niet-geregistreerde dosis 40 microg/dag van die met placebo (teriparatide 40 microg/dag: 18,7%, teriparatide 20 microg/dag: 5,3% en placebo: 3,4%).²⁶ Maagklachten vormen van de bisfosfonaten de belangrijkste bijwerking.

Hypercalciëmie en/of hypercalciurie weerspiegelen het bekende farmacodynamische werkingsmechanisme van parathyroïd hormoon in het gastro-intestinale kanaal, de nier en het bot. Het risico op hypercalciurie bij behandeling met teriparatide is specifiek onderzocht in een veiligheidsanalyse van de bovengenoemde onderzoeken.²⁵ Bij 2.074 patiënten (1.637 vrouwen en 437 mannen) werd de urine-calciumuitscheiding bepaald in 24-uursurine bij aanvang en na één, zes en 12 maanden. Bij vrouwen die 20 microg teriparatide per dag hadden ontvangen was de urine-calciumuitscheiding 32 mg/dag meer verhoogd dan bij vrouwen die placebo hadden ontvangen ($p < 0,05$). Zeven patiënten (0,3%) staakten het gebruik van de studiemedicatie vanwege herhaalde hypercalciurie (> 300 mg/dag). Van deze zeven patiënten waren er vier in de teriparatide-groepen en drie in de placebogroepen. In het onderzoek bij mannelijke patiënten met osteoporose waren er geen significante verschillen tussen de teriparatide- en placebogroepen in calciumuitscheiding in de urine.²⁶

In 1998 werd de ontwikkeling en het klinische onderzoeksprogramma van teriparatide tijdelijk stopgezet na het optreden van osteosarcomen in een gelijktijdig uitgevoerd onderzoek bij ratten.²⁸ De incidentie van andere typen neoplasmen bij ratten nam niet toe bij toediening van teriparatide. De behandelduur bij postmenopauzale vrouwen werd beperkt tot 18 maanden. Door de verschillen in botfysiologie bij ratten en mensen zijn deze bevindingen waarschijnlijk niet klinisch relevant. Er werden geen bottumoren waargenomen bij apen die ovariëctomie hadden ondergaan en

gedurende 18 maanden behandeld waren en er werden ook geen bottumoren waargenomen gedurende een 3 jaar durende follow-up periode na staken van de behandeling. In klinische onderzoeksgegevens met betrekking tot behandeling met teriparatide gedurende 24 maanden die door de fabrikant aan EMEA zijn verstrekt werden geen gevallen van osteosarcoom waargenomen. Het betrof onderzoek B3D-EW-GHCA bij 538 postmenopauzale vrouwen en onderzoek B3D-V.S.-GHBZ bij 214 patiënten met systemische glucocorticoid behandeling. Ook tijdens het post-behandeling vervolgonderzoek was de incidentie van osteosarcoom niet hoger dan de achtergrondincidentie in de algemene bevolking van >60 jaar oud (twee gevallen van osteosarcoom bij ongeveer 400.000 patiënten die teriparatide gebruikten, achtergrondincidentie ongeveer 4/1.000.000 personen).²⁴ In het twee jaar durend onderzoek naar teriparatide van Eastell et al (EUROFORS) zijn geen gevallen van osteosarcoom waargenomen.¹⁶ Op grond hiervan is de maximale totale behandelduur uitgebreid tot 24 maanden, met de toevoeging dat het 24 maanden durend behandelingschema met teriparatide gedurende het gehele leven van een patiënt niet herhaald dient te worden.²²

Conclusie: De meest voorkomende bijwerkingen van teriparatide zijn hypercalciëmie en hypercalciurie en malaiseklachten waaronder pijn in de ledematen. Een toename van osteosarcomen, die eerder werd vastgesteld bij proefdieren, is bij behandeling gedurende 24 maanden in klinische onderzoeken bij de mens niet waargenomen. De maximale totale behandelduur met teriparatide moet 24 maanden zijn. Het 24 maanden durend behandelingschema met teriparatide dient gedurende het gehele leven van een patiënt niet herhaald te worden. De beperking van de behandelduur tot maximaal 24 maanden geldt niet voor de bisfosfonaten.

4.c. Kwaliteit van leven

De kwaliteit van leven bij behandeling van mannen met primaire osteoporose is door de fabrikant onderzocht in een aparte analyse³⁴ van het eerdergenoemde onderzoek van Neer et al²⁹. Kwaliteit van leven werd gemeten met de 'Osteoporosis Assessment Questionnaire' (OPAQ), een Engelstalig, zelf afgenomen, gevalideerd instrument met 49 vragen in 14 domeinen verdeeld over vier samengestelde gezondheidsdimensies (fysieke functie, emotionele toestand, symptomen en sociale interacties), plus één algemene vraag met betrekking tot gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven.³⁵ De ernst van wervelfracturen werd gescoord op een semi-kwantitatieve schaal van 0 tot 4 op basis van het verlies in wervellengte. Het aantal nieuwe fracturen in het onderzoek was te klein om een statistische uitspraak te doen over de impact van nieuwe fracturen op de OPAQ. Wel werd een verband gevonden tussen ernst van de fracturen en de OPAQ-score (algehele score, de vier dimensies en 9 van de 14 domeinen). In de placebo-arm traden significant meer nieuwe fracturen op dan in de teriparatide-armen (placebo: 14/448, teriparatide 20 microg: 0/444, teriparatide 40 microg: 3/434, $p < 0,001$).

Conclusie: Bij vrouwen is een verband tussen de ernst van fracturen en de ziektespecifieke kwaliteit van leven zoals gemeten met de 'Osteoporosis Assessment Questionnaire' gevonden. Dit vormt indirect bewijs op basis waarvan te verwachten is dat de kwaliteit van leven door het voorkómen van nieuwe of ernstiger fracturen gunstig zou kunnen worden beïnvloed.

4.d. Ervaring

Naar opgave van de fabrikant aan EMEA ('12^e Periodic Safety Update Report') zijn er tot eind april 2009 naar schatting 747.000 patiënten wereldwijd behandeld met teriparatide zonder nieuwe signalen met betrekking tot de veiligheid. Er is geen bekende toename in het risico op osteosarcoom boven de achtergrondfrequentie. Volgens opgave van de fabrikant, gebaseerd op cijfers van ApotheekZorg, zou het aantal incidentie gebruikers van teriparatide in Nederland van 2005 tot april 2009 ca. 2.200 zijn, waarvan 9% mannen.

Conclusie: De ervaring met toepassing van teriparatide bij mannen is beperkt. De ervaring met bisfosfonaten bij mannen en vrouwen is groter.

4.e. Toepasbaarheid

Patiënten met osteoporose moeten aanvullend calcium- en Vitamine D- supplementen gebruiken als de inname met de voeding onvoldoende is.

Op basis van post-marketing ervaring en van veiligheidsgegevens van twee klinische onderzoeken met respectievelijk 538 postmenopauzale vrouwen en 214 patiënten met systemische

glucocorticosteroidbehandeling verwacht de CHMP/EMEA dat zes additionele maanden van behandeling (van 18 naar 24 maanden) het veiligheidsprofiel van teriparatide niet significant zullen veranderen (zie ook Sectie 4.b Bijwerkingen).²⁴

Op grond van het werkingsmechanisme is gebruik bij metabole ziekten (met inbegrip van de ziekte van Paget en hyperparathyreoïdie) anders dan primaire osteoporose gecontraïndiceerd. Overgevoeligheid voor het substraat of voor één van de hulpstoffen, zwangerschap en lactatie, reeds bestaande hypercalciëmie, voorafgaande radiotherapie van het skelet, maligniteit van het skelet of botmetastasen, onverklaarde verhoogde alkalische fosfatase en ernstige nierinsufficiëntie vormen eveneens contra-indicaties. Teriparatide mag niet worden gebruikt bij kinderen of jonge volwassenen met open epifysen. Teriparatide is niet onderzocht bij patiënten met actieve urolithiasis en niet bij patiënten met verminderde leverfunctie. Bij patiënten met actieve of recente urolithiasis moet voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van teriparatide. Er kan zich voorbijgaande orthostatische hypotensie voordoen bij de eerste paar doses, maar dit sluit voortzetting van de behandeling niet uit. Bij patiënten met een matige nierinsufficiëntie moet de nodige voorzichtigheid in het voorschrijven van teriparatide worden betracht. Er zijn geen interacties bekend tussen teriparatide en andere geneesmiddelen, maar eventuele hypercalciëmie kan aanleiding geven tot digoxinevergiftiging.

Conclusie: Behandeling met teriparatide is gecontraïndiceerd bij o.a. metabole ziekten (met inbegrip van de ziekte van Paget en hyperparathyreoïdie), zwangerschap en lactatie. Teriparatide mag niet worden gebruikt bij pediatrie patiënten of jong volwassenen met open epifysen.

4.f. Gebruiksgemak

Teriparatide wordt toegediend via subcutane injectie met behulp van een voorgevulde injectiepen. De injectie kan op elk moment van de dag plaatsvinden en is onafhankelijk van de inname van voedsel. Patiënten dienen gemotiveerd te zijn voor deze behandeling en ook in staat te zijn tot het dagelijks injecteren gedurende de behandelperiode. Bisfosfonaten worden oraal toegediend.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Hiervoor wordt verwezen naar de Kostenconsequentieraming.

5.b. Bijzonderheden

De CHMP/EMEA vraagt een jaarlijkse veiligheidsrapportage ('Periodic Safety Update Report') en na vijf jaar een evaluatie mede in verband met de recente uitbreiding van de indicatie met mannen.²⁴

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van teriparatide

6.a. Claim van de fabrikant

De fabrikant claimt aan te tonen dat tweedelijsbehandeling met teriparatide voor mannen een meerwaarde heeft ten opzichte van 'geen behandeling'. De fabrikant claimt voorts dat teriparatide veilig kan worden toegepast gedurende een maximale behandelduur van 24 maanden.

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De CFH is van oordeel dat teriparatide, voor behandeling van primaire osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken, die ondanks behandeling met bisfosfonaten na twee wervelfracturen opnieuw één of meer fracturen hebben gekregen of bisfosfonaten niet kunnen gebruiken, een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van 'geen behandeling'.

De CFH is voorts van oordeel dat de maximale behandelduur voor mannen en vrouwen met primaire osteoporose kan worden verlengd van 18 naar 24 maanden, onder de hierboven genoemde nadere voorwaarden.

7. CFH-advies

Teriparatide heeft een beperkte plaats bij de behandeling van ernstige osteoporose met twee of meer wervelfracturen. Het betreft patiënten die ondanks behandeling (bij mannen) met bisfosfonaten, dan wel (bij postmenopauzale vrouwen) met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumranelaat, verdere fracturen ontwikkelen of deze middelen niet kunnen gebruiken. Voor mannelijke patiënten met osteoporose en verhoogd risico op fracturen houdt dit in, dat teriparatide een plaats als tweedelijns geneesmiddel na de bisfosfonaten inneemt. Nadeel van teriparatide is de subcutane toediening en de prijs. Het behandelingsschema met teriparatide mag maximaal 24 maanden duren en dit behandelingsschema dient gedurende het gehele leven van de patiënt niet herhaald te worden.

8. Literatuur

1. Farmacotherapeutisch rapport teriparatide (Forsteo®) bij de indicatie behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. CVZ, Diemen, 2004. http://www.cvz.nl/resources/cfh0431%20teriparatide-Forsteo%20FTR_tcm28-19463.pdf . [geraadpleegd op 17-09-2009].
2. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. Osteoporose. Tweede herziene richtlijn. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, Utrecht, 2002. <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/osteoporose.pdf> . [geraadpleegd op 17-09-2009].
3. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 2008; 29: 441-464.
4. SPC alendroninezuur (Fosamax®), 01/04/1996. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag, 1996. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h18021.pdf> . [geraadpleegd op 17-09-2009].
5. SPC natriumrisedroninezuur (Actonel®), 27/01/2003. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, Den Haag, 2003. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h28338.pdf> . [geraadpleegd op 17-09-2009].
6. Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC, et al. NHG-Standaard M69 Osteoporose (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005; 48: 559-570.
7. Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001347 .
8. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 202-211.
9. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 242-247.
10. Farmacotherapeutisch rapport recombinant humaan parathyroïd hormoon (Preatact®) bij de indicatie behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen. CVZ, Diemen, 2006. http://www.cvz.nl/resources/cfh0630%20parathyro%3%AFdhormoon-Preatact%20FTR_tcm28-22519.pdf [geraadpleegd op 17-09-2009].
11. Lems WF, Hamdy NAT, Netelenbos JC. Teriparatide: een anabool geneesmiddel voor de behandeling van patiënten met osteoporose. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006; 150: 132-137.
12. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1216-1226.
13. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1207-1215
14. Minne H, Audran M, Simões ME, et al. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3117-3128.
15. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591-1600.
16. Eastell R, Nickelsen T, Marin F, et al. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009; 24: 726-736.
17. Boonen S, Marin F, Obermayer-Pietsch B, et al. Effects of previous antiresorptive therapy on the bone mineral density response to two years of teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 852-860.

18. Penning-van Beest FJA, Goettsch WG, Erkens JA, et al. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006; 28: 236-242.
19. EPAR strontiumranelaat (Protelos®), Rev. 4, 23/03/2009. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/H-560-PI-nl.pdf> [geraadpleegd op 17-09-2009].
20. EPAR raloxifeen (Evista®), Rev. 15, 01/04/2009. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Evista/H-184-PI-nl.pdf>. [geraadpleegd op 17-09-2009].
21. EPAR parathyroïdhormoon rDNA (Preatact®), Rev. 1, 25/1/2008. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/preactact/H-659-PI-nl.pdf> [geraadpleegd op 17-09-2009].
22. SPC teriparatide (Forsteo®), 25/02/2009 Forsteo-H-C-425-II-19. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/emea-combined-h425nl.pdf> [geraadpleegd op 17-09-2009].
23. EPAR teriparatide (Forsteo®), Rev. 10 21/09/2009. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/659802en6.pdf> [geraadpleegd op 29-09-2009].
24. Procedurele stappen na registratie van teriparatide (Forsteo), Rev. 10, 21/09/2009. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/H-425-en8.pdf> [geraadpleegd op 29-09-2009].
25. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, et al. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 3535-3541.
26. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. J Bone Miner Res 2003; 18: 9-17.
27. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Osteoporos Int 2005; 16: 510-516.
28. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. Toxicol Pathol 2002; 30: 312-321.
29. Neer RM, Arnaud CD, Zancheta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl J Med 2001; 344: 1434-1441.
30. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Doc. Ref. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2. 16/11/2006. CPMP/EMEA, Londen. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf> [geraadpleegd op 17-09-2009].
31. EPAR teriparatide (Forsteo®), Rev. 9, 26/03/2009 Forsteo/H/C/000425/II/0011. CPMP/EMEA, Londen. [geraadpleegd op 17-09-2009].
32. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. New Engl J Med 2000; 343: 604-610.
33. All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal report Teriparatide (Forsteo®) - October 2008. All Wales NHS,UK. [http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Teriparatide%20\(Forsteo\)%20FAR%20Final%20For%20Website.pdf](http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Teriparatide%20(Forsteo)%20FAR%20Final%20For%20Website.pdf)
34. Crans GG, Silverman SL, Genant HK, et al. Association of severe vertebral fractures with reduced quality of life: reduction in the incidence of severe vertebral fractures by teriparatide. Arthritis Rheum 2004; 50: 4028-4034.
35. Randell AG, Bhalerao N, Nguyen TV, et al. Quality of life in osteoporosis: reliability, consistency, and validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. J Rheumatol 1998; 25: 1171-1179.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 9 november 2009.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk XIV van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Farmaco-Economisch rapport teriparatide (Forsteo®) bij de indicatie osteoporose bij mannen (behandelduur 18 maanden).

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel teriparatide (Forsteo®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

Economische evaluatie

Voor de economische evaluatie wordt gebruik gemaakt van een Monte Carlo microsimulatie. Het model is eerder ontwikkeld en gepubliceerd voor preventie van fracturen bij vrouwen met postmenopauzale osteopenie en osteoporose. Het model is vervolgens aangepast voor preventie van fracturen bij mannen met osteoporose. In het model is het ziekteverloop van een cohort van 100.000 identieke patiënten gesimuleerd.

Vergelijkende behandeling

In de economische evaluatie is teriparatide vergeleken met 'geen behandeling'.

Aannames

- Teriparatide heeft ook een effect op het risico op heup- en polsfracturen. Deze aanname is onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.
- Het effect van teriparatide op het fractuurrisico bij mannen is hetzelfde als bij postmenopauzale vrouwen.
- Patiënten met een fractuur hebben een verhoogd risico op nieuwe fracturen
- Het relatieve risico op een fractuur na 3 eerdere fracturen is gelijk aan het relatieve risico na twee fracturen.
- Een gedeelte (15%) van de patiënten stopt behandeling na drie maanden zonder effecten. Alle andere patiënten gebruiken gedurende 18 maanden teriparatide 20 µg/dag. Deze aanname wordt onderzocht in gevoeligheidsanalyses.
- Behandeling met teriparatide heeft na drie maanden effect op het relatieve fractuurrisico.
- Het effect van teriparatide op het fractuurrisico blijft in verminderde mate bestaan gedurende 18 maanden na stoppen van de behandeling, en neemt dan gedurende 18 maanden lineair af tot de basiswaarde.
- Het relatieve risico op fractuur na een fractuur is onafhankelijk van de leeftijd.
- De werkzaamheid van "geen behandeling" wordt gelijk gesteld aan placebo
- Kosten en disutiliteiten van bijwerkingen zijn niet meegenomen
- Kosten buiten de gezondheidszorg zijn niet meegenomen
- De verhouding heupfracturen/ wervelfracturen in het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Nederland is gelijk.
- Het risico op een eerste fractuur komt bij benadering overeen met het fractuurrisico voor individuen met een gemiddelde BMD (Z=0).
- Het risico op fracturen voor mannen en vrouwen met dezelfde leeftijd en T-score is gelijk.
- Het verschil in fractuurrisico tussen mannen en vrouwen wordt veroorzaakt door een hogere BMD bij mannen.

Effecten

De effecten van de behandelingen zijn uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren. De fabrikant rapporteert een gezondheidswinst van 0,095 QALY per patiënt ten opzichte van geen behandeling.

Kosten

Alleen directe medische kosten zijn in het model opgenomen. Kosten van bijwerkingen zijn niet opgenomen in het model. Over een levenslange tijdschhorizon bedragen de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt € 5.741 ten opzichte van geen behandeling.

Doelmatigheid

De fabrikant rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van € 60.625 per QALY ten opzichte van geen behandeling.

Eindconclusie

De gevoeligheidsanalyses tonen aan dat de meest kritische parameters het baseline fractuurrisico van de populatie, en het toegevoegde risico door een eerdere fractuur betreffen. De fabrikant claimt dat behandeling met teriparatide een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstige osteoporose bij mannen.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van teriparatide bij de behandeling van mannen met ernstige osteoporose onvoldoende onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij de analyse.

- Een onderbouwing voor de gekozen patiëntenpopulatie ontbreekt. De studiepopulatie dient overeen te komen met de werkelijke patiëntenpopulatie. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de leeftijdsverdeling van de populatie.
- De CFH kan zich niet vinden in de waardering van de kosten. De acute en doorlopende kosten van een heupfractuur zijn onvoldoende onderbouwd.
- De gevoeligste parameter in de analyse - het baseline fractuurrisico voor onbehandelde patiënten - is gebaseerd op een reeks met elkaar gecombineerde aannames en berekeningen. De opeenstapeling van onzekerheden in deze met elkaar gecombineerde aannames is onvoldoende inzichtelijk gemaakt.
- Gevoeligheidsanalyses voor de meest belangrijke modelparameters ontbreken. De parameters die het meest gevoelig zijn in de univariate sensitiviteitsanalyse zijn niet meegenomen in de multivariate sensitiviteitsanalyse. Hierdoor zijn de uitkomsten van de analyse niet robuust.

2. Inleiding

Teriparatide is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken.

In deze economische evaluatie wordt de doelmatigheid onderzocht van behandeling van mannen met ernstige osteoporose, die ondanks behandeling met bisfosfonaten (alendroninezuur) na twee wervelfracturen opnieuw één of meer fracturen hebben gekregen, óf bisfosfonaat niet kunnen gebruiken. Teriparatide wordt vergeleken met 'geen behandeling'.

Middels een modelstudie, waarbij relevante gegevens (respons, kwaliteit van leven en kosten) vanuit verschillende bronnen worden gecombineerd, heeft de fabrikant een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd.

De fabrikant heeft tegelijkertijd uitbreiding van de maximale behandelduur van 18 naar 24 maanden aangevraagd. Hiervoor is geen economische evaluatie uitgevoerd (noch voor mannen noch voor vrouwen).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Een geneesmiddel dient vergeleken te worden met de standaardbehandeling of de gebruikelijke behandeling. De standaardbehandeling bij mannen bestaat uit bisfosfonaten¹. Na falen van bisfosfonaten is er geen standaardbehandeling voor mannen beschikbaar. In de economische evaluatie is behandeling met teriparatide vergeleken met 'geen behandeling'. Het is onduidelijk in hoeverre bisfosfonaten in de praktijk gecombineerd worden met teriparatide en of het gebruik van bisfosfonaten al dan niet wordt gestaakt na een recidief fractuur. Alternatieve behandelingen zoals strontiumrelaet, raloxifeen en recombinant humaan parathyroïd hormoon zijn niet geregistreerd voor gebruik door mannen.

Conclusie:

De CFH kan zich vinden in de gekozen vergelijkende behandeling.

3.b. Studiepopulatie

De economische analyse is uitgevoerd voor een identiek cohort mannelijke patiënten met ernstige osteoporose (T-score=-2,5) met één historische wervelfractuur en één acute wervelfractuur. Dit komt niet overeen met de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd. De fabrikant geeft aan dat er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om te modelleren voor een populatie met twee historische en één acute wervelfractuur. Omdat dit een conservatieve benadering is ten opzichte van het effect van teriparatide is deze aanname acceptabel. Er zijn ook twee analyses uitgevoerd voor cohorten zonder een historische wervelfractuur. Omdat deze gegevens niet relevant zijn voor de indicatie waarvoor vergoeding is aangevraagd worden de laatst genoemde analyses bij de beoordeling buiten beschouwing gelaten. De leeftijd van het cohort aan het begin van de modelstudie is 68 jaar.

De gekozen leeftijd van het gemodelleerde cohort is niet voldoende onderbouwd. De gemiddelde leeftijd van patiënten in de klinische trial¹⁷ was 59 jaar. Gegevens uit de GIP-databank laten zien dat van de mannelijke patiënten die nu al teriparatide gebruiken 47% jonger is dan 65 jaar². De fabrikant geeft aan dat de keuze van de leeftijd van 68 jaar gebaseerd is op gebruiksgegevens die in bezit zijn van de fabrikant. Uit deze gegevens zou blijken dat de gemiddelde leeftijd van gebruikers van teriparatide 68 jaar is.

De gegevens die de fabrikant aanhaalt zijn niet beschikbaar bij het CVZ en kunnen daarom niet als onderbouwing van de gekozen leeftijd van het cohort geaccepteerd worden. Bij het modelleren van de populatie dient rekening gehouden te worden met de leeftijdsverdeling van de patiëntenpopulatie. Als de leeftijd van de populatie scheef verdeeld is – zoals aannemelijk bij oudere patiënten – is gebruik van de gemiddelde leeftijd niet geschikt voor modellering.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de gekozen studiepulatie. De studiepulatie in het model dient overeen te komen met de werkelijke patiëntenpopulatie.

3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen³ dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden.

De fabrikant geeft aan dat vanwege de leeftijd van de geanalyseerde cohort (68 jaar) maatschappelijke kosten zoals productieverlies niet relevant zijn. De fabrikant geeft tevens aan dat er geen gegevens beschikbaar zijn over de reiskosten van de patiënt en de kosten van thuiszorg en informele zorg. De fabrikant argumenteert tevens dat het weglaten van deze kosten een conservatieve benadering is ten opzichte van teriparatide.

Het weglaten van de maatschappelijke kosten kan in dit geval beschouwd worden als een conservatieve aanname. De CFH acht het buiten beschouwing laten van de directe en indirecte niet medische kosten in dit geval acceptabel.

De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het gezondheidszorg perspectief te hebben uitgevoerd, en alleen de directe medische kosten te hebben meegenomen in de analyse. Directe en indirecte niet-medische kosten zijn buiten beschouwing gelaten. Een uitzondering hierop zijn de acute kosten van een heupfractuur, waar de directe maatschappelijke kosten wél meegenomen zijn. Als gekozen wordt voor het gezondheidszorg perspectief dienen de directe niet medische kosten bij alle kostencategorieën buiten beschouwing gelaten te worden.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in het gekozen perspectief. Dit perspectief dient consequent gehandhaafd te worden in alle kostencategorieën.

3.d. Analyse periode

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. In het model worden patiënten gevolgd vanaf het begin van de behandeling met teriparatide tot overlijden of tot een maximale leeftijd van 100 jaar.

Conclusie: De analyseperiode van de modelstudie sluit goed aan bij de chronische aard van de aandoening.

3.e. Modelling

Er wordt gebruik gemaakt van een model dat eerder is ontwikkeld en gepubliceerd voor preventie van fracturen bij vrouwen met postmenopauzale osteopenie en osteoporose¹². Vanwege het ontbreken van gegevens over de lange termijn effecten van behandeling en vanwege de relatief korte tijdshorizon van de beschikbare klinische studies is het gebruik van een modelleringstudie gerechtvaardigd.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de keuze voor modellering.

4. Methodes

4.a. Analyse techniek

Indien er sprake is van een therapeutische meerwaarde dient een kosteneffectiviteitsanalyse (KEA) en/of een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd te worden. In de economische evaluatie is gebruik gemaakt van een kostenutiliteitsanalyse om de doelmatigheid van behandeling met teriparatide aan te kunnen tonen.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen analysetechniek.

4.b. Effectparameters

De effecten van de te vergelijken behandelingen worden uitgedrukt in voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY).

Utiliteiten

Omdat de enige voor Nederland beschikbare utiliteiten gebaseerd zijn op de inschatting van een Amerikaans expert panel zijn deze waarden niet gebruikt in de analyse. De in het model gebruikte algemene gezondheidstoestanden van mannen per leeftijdsgroep zijn afkomstig uit onderzoek in het Verenigd Koninkrijk⁴. Om het verlies in kwaliteit van leven na een fractuur te berekenen zijn deze basiswaarden vermenigvuldigd met een factor ('multiplier') afkomstig uit een Zweedse studie⁵. In deze studie zijn utiliteiten verkregen d.m.v. de EQ-5D af te nemen bij patiënten die behandeld werden voor acute wervel-, heup- en polsbreuken (40, 86, 126 patiënten respectievelijk). Bij patiënten met een fractuur in het verleden wordt de factor van de fractuur in het verleden vermenigvuldigd met de factor van de acute fractuur. Vermenigvuldiging van de gecombineerde fractuurfactor met de baseline utiliteit levert de resterende utiliteit na twee fracturen op. Bij twee opeenvolgende fracturen op dezelfde plaats wordt 25% van de blijvende disutiliteit van de eerste fractuur vermenigvuldigd met de acute disutiliteit van de volgende fractuur.

De fabrikant geeft in het rapport een tabel weer van de op basis van deze berekening verkregen utiliteiten na één fractuur. Tabel 1 geeft de utiliteiten weer zoals gebruikt in het model.

Tabel 1: Overzicht van de door de in het model gebruikte utiliteiten na een fractuur.

		utiliteiten na een fractuur		
		leeftijd		
	fractuurfactor ('multiplier')	50-54	55-74	75+
baseline voor mannen (zoals gerapporteerd door fabrikant)		0,84	0,78	0,75
1 ^e jaar na fractuur				
- heup	0,792	0,665	0,618	0,594
- klinische wervelfractuur	0,626	0,526	0,488	0,470
- pols	0,977	0,821	0,762	0,733
volgende jaren				
- heup	0,813	0,683	0,634	0,610
- klinische wervelfractuur	0,909	0,764	0,709	0,682
- pols	0,999	0,839	0,779	0,749

Conclusie. De CFH kan zich vinden in de in het model gehanteerde utiliteiten.

4.c. Kosten

Vanuit het maatschappelijk perspectief dienen de directe kosten, binnen en buiten de gezondheidszorg, onderdeel te zijn van de analyse. Als sprake is van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg dan dienen deze apart vermeld te worden. De fabrikant heeft alleen de directe medische kosten opgenomen in het model. Voor het berekenen van de kosten zijn de volgende kostensoorten in de analyse meegenomen: kosten van medicatie, kosten van één huisartsbezoek (€21) per half jaar gedurende teriparatide behandeling, kosten van acute fracturen inclusieve evt. ziekenhuis- en verpleeghuisopname en doorlopende kosten van fracturen in het verleden. Daarbij worden ook de (hogere) kosten van een acute fractuur gedurende zes maanden berekend. Daarna worden de doorlopende kosten van een fractuur in het verleden berekend. De kosten zijn uitgedrukt in euro's en gecorrigeerd voor inflatie voor het jaar 2009.

Tabel 2 geeft een overzicht van de kostencategorieën en de bijbehorende bronnen.

Tabel 2: Identificatie en waardering van kosten		
Identificatie (items)	bron	kosten (in 2009 €) per cyclus (zes maanden)
Medicatie	Doseringsvoorschriften, Z-index ⁶⁵	3033 (16,61/dag)
Huisartsbezoek	onbekend	21
Kosten acute fractuur		
- heupfractuur	Polder 2003	18943
- klinische wervelbreuk, niet geopereerd	van der Roer 2005, Kanis 2007 Jansen 2008,	4118
- polsfractuur	Jansen 2008	978
Kosten fractuur in het verleden		
- heup	Jansen 2008, Polder 2003	3002
- wervel	Jansen 2008	53
- pols	Jansen 2008	26

Kosten van behandeling met teriparatide

In de basecase is ervan uitgegaan dat alle patiënten gedurende de volledige 18 maanden behandeld worden met teriparatide. In een gevoeligheidsanalyse is rekening ermee gehouden dat een gedeelte van de patiënten vroegtijdig stopt met de behandeling.

De apotheekinkoopprijs (AIP) voor teriparatide bedraagt € 436 per wegwerpspuit van 3 ml (750µg). De fabrikant hanteert een bedrag van €16,61 per dag inclusief BTW, clawback en receptregelvergoeding, gebaseerd op een consumptie van een teriparatide pen per 28 dagen. Gedurende de behandelperiode wordt per zes maanden een huisartsbezoek berekend (21€).

Kosten van fracturen

De kosten van fracturen bestaan uit acute kosten die optreden in de cyclus waarin de fractuur plaatsvindt, en de doorlopende kosten van een in het verleden opgelopen fractuur.

Voor een inschatting van de kosten van verschillende fracturen zijn data uit een studie naar de kosteneffectiviteit van behandeling en preventie van osteoporose in Nederland gebruikt⁷ en gecombineerd met data uit andere studies. De kosten uit deze studie zijn gebaseerd op gegevens uit de CBO richtlijn¹, van het RIVM⁸ en het CBS. Voor de kosten van een acute heupfractuur is gebruik gemaakt van een Nederlands kostenonderzoek⁹.

acute heupfractuur

In totaal heeft de fabrikant per jaar € 37886 berekend per patiënt met een heupfractuur (€18943 per cyclus van zes maanden).

De fabrikant heeft voor de berekening van de acute kosten van een heupfractuur gebruik gemaakt van de studie van Polder et al⁹. In tegenstelling tot de andere in deze economische evaluatie

gebruikte kosten zijn in de studie van Polder et al de directe kosten buiten de gezondheidszorg meegenomen.

In de studie van Polder et al worden de kosten van patiënten met een heupfractuur gerapporteerd gedurende drie maanden voor de heupfractuur en vier maanden erna. Het in de berekening gebruikte bedrag heeft betrekking op de kosten die optreden na de fractuur. Hierbij is niet gecorrigeerd voor het zorggebruik van deze patiënten dat niet gerelateerd is aan de fractuur. In de vier maanden na de fractuur bedroegen de zorgkosten gemiddeld € 14799 (in 1998 Euro). De zorgkosten van deze patiënten over een periode van drie maanden voor de heupfractuur bedroegen gemiddeld € 4612 (in 1998 Euro). Dit komt onder andere omdat een gedeelte (15%) van de patiënten al voor de heupfractuur opgenomen was in een verzorgingshuis of een verpleeghuis. Voor het berekenen van de acute kosten van een heupfractuur op moet gecorrigeerd worden voor de zorgkosten van de patiënten voor het optreden van de heupfractuur.

De fabrikant heeft deze correctie niet uitgevoerd en daarom is de CFH van oordeel dat de in het model gehanteerde kosten voor een acute heupfractuur overschat zijn.

acute wervelfractuur

Voor de acute kosten van een wervelfractuur zijn de kosten van een wervelfractuur waarbij ziekenhuisopname nodig is¹⁰ gecombineerd met de lagere kosten van een wervelfractuur zonder ziekenhuisopname. De kosten voor ziekenhuisopname zijn daarbij gebaseerd op opname in een academisch ziekenhuis. De verhouding ziekenhuisopname/geen ziekenhuisopname is gebaseerd op Kanis 2007 (35% ziekenhuisopname). Voor de acute kosten van een klinische wervelfractuur zijn € 4118 berekend voor de eerste zes maanden.

acute polsfractuur

Voor een acute polsfractuur zijn € 978 berekend, gebaseerd op Jansen 2008 geciteerd uit de CBO richtlijn van 2002, gebaseerd op een iMTA studie uit 1993¹¹.

Langdurige kosten van fracturen in het verleden

heupfractuur

Voor een heupfractuur wordt € 3002 per zes maanden berekend. Dit bedrag is berekend op basis van de aanname dat 27% van de patiënten met een heupfractuur blijvend opgenomen wordt in een verpleeghuis, en 15% van deze patiënten al voor de heupfractuur opgenomen was in een verpleeghuis⁹. Voor deze patiënten zijn kosten van €46323 per jaar berekend op basis van de publicatie van Jansen 2008⁷. Als bron voor dit bedrag worden de CBO richtlijn osteoporose¹ en de RIVM studie "Kosten van ziekten in 2003" aangegeven. Echter, noch in de CBO-richtlijn noch in het rapport van het RIVM worden de kosten van verpleeghuisopname als gevolg van een heupfractuur weergegeven. Het in de publicatie genoemde bedrag is niet te achterhalen.

De in het model gehanteerde langdurige kosten van een heupfractuur zijn onvoldoende onderbouwd. De fabrikant geeft aan dat voor de doorlopende kosten van een heupfractuur geen andere gegevens beschikbaar zijn. De kosten van verpleeghuisopname zijn echter beschikbaar in de handleiding kostenonderzoek en kunnen als benadering van de doorlopende kosten gebruikt worden.

wervelfractuur

Voor een wervelfractuur worden per jaar € 57 aan doorlopende kosten berekend⁷.

polsfractuur

Voor een polsfractuur worden per jaar € 26 aan doorlopende kosten berekend⁷.

Directe en indirecte niet-medische kosten zijn niet opgenomen in het model. Alleen bij de acute kosten van een heupfractuur is rekening gehouden met de directe niet-medische kosten. Voor pols- en wervelfracturen en voor de doorlopende kosten van een heupfractuur zijn deze kosten buiten beschouwing gelaten.

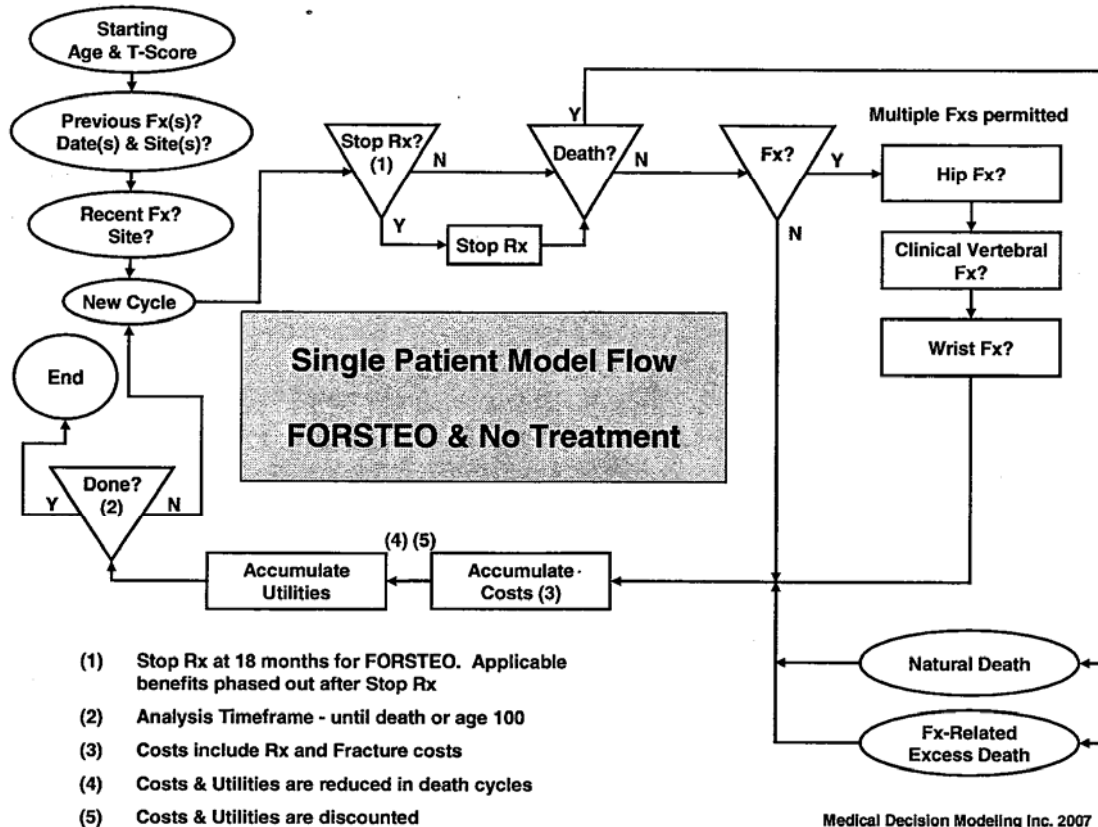
Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de waardering van de kostencategorieën. Zowel de acute als de doorlopende kosten van heupfracturen zijn onvoldoende onderbouwd.

4.d. Methode modellering

Het model is gebaseerd op een eerder gepubliceerd model voor economische evaluatie van behandeling van osteopenie en osteoporose met raloxifeen ter preventie van botbreuken¹². Het model is aangepast voor de behandeling van osteoporose met teriparatide bij mannen. Gegevens in het model zijn grotendeels afkomstig uit een economische analyse van glucocortoïde geïnduceerde osteoporose⁵. In figuur 1 is de modelstructuur weergegeven.

Cost-effectiveness of 18-month Teriparatide Regimen for Male Osteoporosis Patients in The Netherlands

MEDICAL DECISION MODELING



Figuur 1: Modelstructuur van teriparatide voor mannen.

Modelstructuur

In het model wordt een Monte Carlo microsимулатie uitgevoerd waarin het ziekteverloop van een cohort van 100.000 identieke individuele patiënten gesimuleerd wordt. De gebruiker kan de invoergegevens en aannames variëren en het model opnieuw laten runnen, maar de onderliggende berekeningen zijn niet te achterhalen. Voor de simulatie is voor alle patiënten een beginleeftijd van 68 jaar verondersteld. In een cyclus van zes maanden wordt gesimuleerd of de patiënt nog behandeld wordt met teriparatide, of de patiënt een nieuwe fractuur (heup, wervel of pols) heeft en of de patiënt overlijdt. Alle patiënten in het model worden gedurende 18 maanden behandeld met teriparatide. De kansen op het plaatsvinden van een event (zoals overlijden of het hebben van een fractuur) zijn in het model afhankelijk van de T-score en eerdere fracturen van de patiënt. Een patiënt kan gedurende een cyclus meerdere fracturen ondergaan. De patiënten worden in het model gevolgd tot overlijden met een maximale leeftijd van 100 jaar.

Fractuurrisico zonder behandeling

Voor het model heeft de fabrikant het risico op een fractuur voor onbehandelde patiënten nodig. Omdat dit baseline risico in de gevoeligheidsanalyse als meest gevoelige parameter naar voren kwam wordt de onderbouwing van dit risico hieronder uitgebreid besproken.

Het fractuurrisico is afhankelijk van de leeftijd en de botmineraaldichtheid (BMD) van een individu. De botmineraaldichtheid wordt aangegeven in T-scores en Z-scores. De T-score is het verschil (in standaarddeviaties) tussen de botmineraaldichtheid (BMD) van het individu en de BMD van een

gezonde 26-jarige vrouw. De T-score is afhankelijk van de leeftijd en geslacht van een individu. De Z-score is het verschil in standaarddeviatie tussen de T-score van een individu en de gemiddelde T-score voor de betreffende leeftijd en het geslacht. Een patiënt met een voor zijn leeftijd en geslacht gemiddelde BMD heeft een Z-score van 0.

Het gemiddelde risico op een fractuur per leeftijdsgroep en geslacht komt niet overeen met het risico van een patiënt met een - voor zijn leeftijd en geslacht - gemiddelde BMD (Z-score = 0). Dit komt doordat de meeste fracturen voorkomen bij patiënten met lage BMD en het verband tussen BMD en fractuurrisico exponentieel is. Het fractuurrisico voor mensen met een gemiddelde BMD (Z-score = 0) is onbekend.

Het risico op een fractuur zonder behandeling is door de fabrikant geschat op basis van een aantal berekeningen en aannames. Hieronder worden de stappen van de door de fabrikant uitgevoerde berekening toegelicht.

- 1.) Aanname: Het fractuurrisico risico van individuen met een gemiddelde BMD (Z=0) komt bij benadering overeen met het risico op een eerste fractuur. De herhaalde fracturen van mensen met een lage BMD worden immers op deze manier uitgesloten.
- 2.) De gemiddelde T-score (Z=0) per leeftijdsgroep voor mannen is onbekend, maar wel beschikbaar voor vrouwen in het Verenigd Koninkrijk.
- 3.) Aanname: Het risico op fracturen voor mannen en vrouwen met dezelfde leeftijd en T-score is gelijk.¹³
- 4.) Het risico op een heupfractuur voor mannen en vrouwen per leeftijd is bekend. Voor mannen is het risico consistent lager dan voor vrouwen van dezelfde leeftijd.
- 5.) Aanname: Het verschil in fractuurrisico tussen mannen en vrouwen wordt veroorzaakt door een hogere BMD bij mannen.
- 6.) Aan de hand van de relatie tussen Z=0-scores en het risico op een eerste heupfractuur bij vrouwen en de verhouding van het risico op een eerste heupfractuur bij mannen en vrouwen is een lineaire vergelijking opgesteld waarmee de gemiddelde T-score (Z=0) per leeftijdsgroep bij mannen geschat wordt.
- 7.) Om vanuit de geschatte Z=0 score het fractuurrisico voor een patiënt met een gegeven leeftijd en Z-score te berekenen is een vergelijking uit de economische analyse van Kanis 2007 gebruikt. Hierbij wordt gebruik gemaakt van een fractuur- en leeftijdsafhankelijke risicogradiënt.
- 8.) De risicogradiënt wordt verheven tot de macht van de Z-score van de patiënt.
- 9.) Het resulterende getal geeft de relatieve risicofactor van de patiënt weer ten opzichte van een individu met een voor de leeftijd gemiddelde T-score (Z=0).

Voor Nederland zijn geen data over het risico op een klinische wervelfractuur beschikbaar voor patiënten met een gemiddelde BMD. In het model is het risico op een wervelfractuur berekend aan de hand van gegevens uit de Britse economische analyse. Hiervoor is de verhouding heupfracturen/ wervelfracturen in het Verenigd Koninkrijk gebruikt om met behulp van het aantal heupfracturen in Nederland ^{5,14} het aantal wervelfracturen in Nederland te schatten. Daarbij is verondersteld dat de verhouding heupfracturen/ wervelfracturen voor het Verenigd Koninkrijk en Nederland gelijk is. Het aantal wervelfracturen in het Verenigd Koninkrijk dat voor de berekening gebruikt is, is eerder met behulp van dezelfde methodiek geschat uit de verhouding heupfracturen/ wervelfracturen uit een Zweedse studie¹⁵.

Het fractuurrisico van onbehandelde patiënten is gebaseerd op een reeks gecombineerde berekeningen en aannames die gepaard gaan met aanzienlijke onzekerheid. In de univariate gevoeligheidsanalyse komt dit risico als meest gevoelige parameter naar voren. In de multivariate gevoeligheidsanalyse is geen rekening gehouden met onzekerheid in deze parameter.

Risico op een nieuwe fractuur na een eerdere fractuur

Het risico op een fractuur is behalve van de leeftijd en de T-score van de patiënt ook afhankelijk van het al dan niet gehad hebben van een eerdere fractuur. Patiënten die al een fractuur gehad hebben, hebben een verhoogd risico op een nieuwe fractuur. Het relatieve risico op een fractuur na een fractuur is gebaseerd op een meta-analyse¹⁶. Het relatieve fractuurrisico na een bestaande fractuur is berekend door het baseline risico op een fractuur te vermenigvuldigen met het relatieve risico uit de meta-analyse. Het risico op een nieuwe fractuur blijft verhoogd gedurende vijf jaar na een eerdere fractuur.

Mortaliteit

In het model wordt natuurlijke sterfte (niet gerelateerd aan osteoporose) gemodelleerd aan de hand van "life-tables" afkomstig van het CBS. Oversterfte door fracturen is gebaseerd op data uit de economische analyse van Kanis 2007¹³. De oversterfte gerelateerd aan osteoporosis is van de natuurlijke sterfte afgetrokken om dubbele telling te voorkomen. De mortaliteit is verhoogd na een fractuur, en daalt in de loop van de zeven erop volgende jaren terug naar de baselinewaarde.

Effect van teriparatide

Omdat de enige klinische studie met teriparatide in mannen met osteoporose vervroegd afgebroken werd zijn alle effecten van teriparatide gebaseerd op studies in postmenopauzale vrouwen. Het relatieve risico op fracturen van patiënten behandeld met teriparatide is daarbij vergeleken met het relatieve risico van patiënten behandeld met placebo. De fabrikant geeft aan dat op basis van de beperkte gegevens uit de klinische trial bij mannen¹⁷ het effect van teriparatide op het aantal wervelfracturen bij mannen en vrouwen vergelijkbaar is. De studie had niet voldoende power om bij mannen een effect van teriparatide op andere fracturen aan te tonen. Omdat het effect op de botmineraaldichtheid bij mannen en vrouwen vergelijkbaar was zijn voor andere fracturen eveneens de relatieve risico's van postmenopauzale vrouwen gebruikt. Hierbij worden alle niet-wervel fracturen samengevat. Een direct effect op het aantal heup- of polsfracturen is niet aangetoond. De fabrikant heeft het een univariate gevoeligheidsanalyse opgenomen waarbij het effect van teriparatide op het risico op heup- en polsfracturen buiten beschouwing gelaten wordt. Zie Tabel 3 voor een overzicht van de in het model gehanteerde effecten van teriparatide.

soort fractuur	relatief risico	bron	duur
wervelfractuur tijdens behandeling	0.17	Genant 2005	18 maanden constant gedurende behandeling
alle overige fracturen (niet wervel)	0.47	Neer 2001	18 maanden constant gedurende behandeling
klinische wervelfractuur, post teriparatide	0.43 (hier alleen matige & ernstige fracturen, milde fracturen niet inbegrepen)	Lindsay 2004	18 maanden na afloop van de behandeling
overige fracturen (niet wervel), post teriparatide	0.73	Prince 2005	30 maanden na afloop van de behandeling

In het model wordt behandeling met teriparatide gedurende 18 maanden gesimuleerd. Hierbij wordt ermee rekening gehouden dat 15% van de patiënten na drie maanden stopt met de behandeling. Deze patiënten hebben geen effect van behandeling met teriparatide. In een sensitiviteitsanalyse wordt gerekend met 100% therapietrouw gedurende de hele periode. Volgens gegevens die de fabrikant zelf levert is het percentage patiënten in Nederland dat teriparatide gedurende de hele periode gebruikt echter lager. Na 12 maanden gebruikt nog 66% van de patiënten teriparatide. Maar 23% van alle patiënten maakt gebruik van de huidige maximale behandelduur van 18 maanden. In de economische evaluatie dienen realistische aannames gemaakt te worden wat betreft de te verwachten therapietrouw en de behandelduur. Hierbij dient het effect van verminderde therapietrouw op het effect van de behandeling meegenomen te worden.

In het model wordt ervan uitgegaan dat het effect van teriparatide ook na stoppen met de behandeling gedeeltelijk blijft bestaan. Deze aanname is gebaseerd op twee follow-up studies bij vrouwen^{18,19}. Het gedeeltelijke effect blijft in het model voor wervelfracturen constant gedurende 18 maanden, en neemt dan gedurende een verdere 18 maanden lineair af. Voor overige fracturen blijft in het model een gedeeltelijk effect constant bestaan gedurende 30 maanden en neemt dan eveneens lineair af over een periode van 18 maanden.

Conclusie: De CFH kan zich vinden in de gekozen modelstructuur. De CFH kan zich niet vinden in de gekozen inputparameters. De CFH merkt daarbij ten eerste op dat het fractuurrisico van onbehandelde patiënten gebaseerd is op een reeks gecombineerde berekeningen en aannames die gepaard gaan met aanzienlijke onzekerheid. Daarom moet de invloed van deze aannames op de resultaten onderzocht worden in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. Ten tweede wordt ervan uitgegaan dat teriparatide ook een effect heeft op heupfracturen en polsfracturen, terwijl dit

niet aangetoond is. Ook deze aanname dient in de probabilistische sensitiviteitsanalyse onderzocht te worden.

4.e. Aannames

1.	Teriparatide heeft ook een effect op het risico op heup- en polsfracturen. Deze aanname is onderzocht in een gevoeligheidsanalyse.
2.	Het effect van teriparatide op het fractuurrisico bij mannen is hetzelfde als bij postmenopauzale vrouwen.
3.	Patiënten met een fractuur hebben een verhoogd risico op nieuwe fracturen
4.	Het relatieve risico op een fractuur na 3 eerdere fracturen is gelijk aan het relatieve risico na twee fracturen.
5.	Een gedeelte (15%) van de patiënten stopt behandeling na drie maanden zonder effecten. Alle andere patiënten gebruiken gedurende 18 maanden teriparatide 20 µg/dag. Deze aanname wordt onderzocht in gevoeligheidsanalyses.
6.	Behandeling met teriparatide heeft na drie maanden effect op het relatieve fractuurrisico.
7.	Het effect van teriparatide op het fractuurrisico blijft in verminderde mate bestaan gedurende 18 maanden na stoppen van de behandeling, en neemt dan gedurende 18 maanden lineair af tot de basiswaarde.
8.	Het relatieve risico op fractuur na een fractuur is onafhankelijk van de leeftijd.
9.	De werkzaamheid van "geen behandeling" wordt gelijk gesteld aan placebo
10.	Kosten en disutiliteiten van bijwerkingen zijn niet meegenomen
11.	Kosten buiten de gezondheidszorg zijn niet meegenomen
12.	De verhouding heupfracturen/ wervelfracturen in het Verenigd Koninkrijk, Zweden en Nederland is gelijk.
13.	Het risico op een eerste fractuur komt bij benadering overeen met het fractuurrisico voor individuen met een gemiddelde BMD (Z=0).
14.	Het risico op fracturen voor mannen en vrouwen met dezelfde leeftijd en T-score is gelijk.
15.	Het verschil in fractuurrisico tussen mannen en vrouwen wordt veroorzaakt door een hogere BMD bij mannen.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de volgende aannames:

- Het effect van teriparatide op heup- en polsfracturen is niet bewezen. Deze aanname dient ook onderzocht te worden in de probabilistische gevoeligheidsanalyse.
- Therapietrouw (aanname 5): Deze aanname is te optimistisch. Uit de gegevens die de fabrikant zelf levert blijkt dat een groter deel van de patiënten vervroegd stopt met het gebruik van teriparatide (zie ook 4f punt 8). In de basecase analyse dienen realistische aannames gemaakt te worden over het te verwachten therapietrouw en de behandelduur. Hierbij dienen ook de gevolgen van verminderde therapietrouw en verkorte behandelduur op het effect van de behandeling meegenomen te worden.
- Kosten buiten de gezondheidszorg (aanname 11). De directe kosten buiten de gezondheidszorg dienen in de analyse meegenomen te worden.
- Fractuurrisico (aannames 13-15) Het baselinerisico komt uit de gevoeligheidsanalyse naar voren als meest gevoelige parameter, maar is niet opgenomen in de multivariate gevoeligheidsanalyse. Deze drie aannames zijn gebruikt om het baseline fractuurrisico van de populatie te berekenen. Deze parameter blijkt het meest gevoelig in de univariate gevoeligheidsanalyse, maar wordt niet meegenomen in de probabilistische gevoeligheidsanalyse. De afzonderlijke aannames zijn eveneens niet onderzocht in de gevoeligheidsanalyse.

4.f. Gevoeligheidsanalyse

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste.

Om inzicht te verschaffen in de doelmatigheid van teriparatide heeft de fabrikant univariate gevoeligheidsanalyses en multivariate probabilistische gevoeligheidsanalyses uitgevoerd.

De base-case analyse is uitgevoerd met 100.000 replicaties per cohort. De univariate sensitiviteitsanalyses zijn uitgevoerd met 25.000 replicaties per cohort.

In de oorspronkelijke farmaco-economische evaluatie zijn meer gevoeligheidsanalyses uitgevoerd dan hieronder weergegeven. De fabrikant heeft naar aanleiding van vragen van de CFH een nieuwe basecase analyse uitgevoerd. Hieraan zijn vier nieuwe gevoeligheidsanalyses toegevoegd. De oorspronkelijke gevoeligheidsanalyses zijn niet opnieuw uitgevoerd voor de nieuwe basecase.

De volgende univariate gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd:

1. De kosten en effecten zonder discontering.
2. Kosten van heupfracturen: +25% en -25% van de kosten in de basecase
3. Behandelduur/ therapietrouw: Alle patiënten gebruiken teriparatide gedurende 18 maanden (100% therapietrouw).
4. Geen effect van teriparatide op heup- en polsfracturen.
5. Een scenarioanalyse waarbij de kosteneffectiviteit bij patiënten met een lagere Z-score onderzocht wordt.

Probabilistische sensitiviteitsanalyse

Voor de multivariate sensitiviteitsanalyse zijn drie parameters gevarieerd: De kosten van een fractuur, de disutiliteiten van een fractuur en de effectiviteit van de behandeling met teriparatide. Hiervoor is een tweede orde Monte Carlo analyse uitgevoerd met 1000 cohorten van 1000 patiënten.

De parameters die in de oorspronkelijke evaluatie bij de univariate gevoeligheidsanalyse als meest gevoelig naar voren kwamen zijn niet meegenomen in de probabilistische sensitiviteitsanalyse.

Conclusie: De CFH kan zich niet vinden in de gepresenteerde gevoeligheidsanalyses. De parameters die in de oorspronkelijke analyse als gevoelig naar voren kwamen dienen ook uitgevoerd te worden voor de aangepaste basecase. De parameters die het meest gevoelig zijn in de univariate sensitiviteitsanalyse dienen meegenomen te worden in de multivariate sensitiviteitsanalyse.

5. Uitkomsten

5.a. Effecten

Behandeling met teriparatide resulteert in een winst in kwaliteit van leven ten opzichte van geen behandeling (0.112 QALY, zie Tabel 5). Zie

Tabel 6: Verwachte fracturen (per 1000 patiënten)
--

voor een overzicht van het aantal voorkomen fracturen.

Tabel 5: Gemiddelde totale effecten per patiënt, uitgedrukt in het aantal voor kwaliteit van leven gecorrigeerde levensjaren (QALY's) voor een levenslange analyseperiode.		
	Disconteringsvoet 1,5%	Disconteringsvoet 0%
geen behandeling	7,769	8,734
Teriparatide 20 µg/dag	7,863	8,842
Teriparatide 20 µg/dag t.o.v. geen behandeling	0,095	0,107

Tabel 6: Verwachte fracturen (per 1000 patiënten)			
	Heup	Klinische wervelfracturen	Polsfracturen
Geen behandeling	306	280	39
Teriparatide (20µg)	282	202	35
Voorkomen fracturen Teriparatide 20 µg/dag t.o.v. geen behandeling	24	79	4

5.b. Kosten

De behandeling met teriparatide 20 µg resulteert in € 5740 extra kosten per jaar (verdisconteerd). In tabel 7 zijn de kosten gepresenteerd.

Tabel 7: Gemiddelde totale kosten per patiënt, uitgedrukt in 2009 Euro's voor een levenslange analyseperiode.		
	Disconteringsvoet 4%	Disconteringsvoet 0%
geen behandeling	€ 10.252	€ 15.777
Teriparatide 20 µg/dag	€ 15.993	€ 21.195
Nettokosten	€ 5.741	€ 5.418

5.c. Incrementele Kosten-Utiliteitsteitsratio (IKUR)

De fabrikant rapporteert een incrementele kostenutiliteitsratio (IKUR) van € 60.625 per QALY ten opzichte van "supportive care".

Tabel 8: Incrementele effecten van teriparatide		
teriparatide 20 µg	IKUR t.o.v. "no treatment"	
disconteringsvoet	kosten 4% effecten 1,5%	kosten 0% effecten 0%
IKUR (voor mannen)	€ 60.625/ QALY	€ 50.508/ QALY

5.d. Gevoeligheidsanalyse

Uit de univariate gevoeligheidsanalyse komt naar voren dat 25% hogere of 25% lagere kosten van een heupfractuur resulteren in een IKUR van €56.836 en €64.411 per QALY respectievelijk. Als uitgegaan wordt van een cohort met een T-score van -3,0 bedraagt de IKUR €35.339. Als het effect van teriparatide op heup- en polsfracturen buiten beschouwing gelaten wordt resulteert dit in een IKUR van €135.258 per QALY.

Uit de resultaten van de univariate gevoeligheidsanalyses in de eerste versie van de economische evaluatie komt naar voren dat de uitkomsten het meest gevoelig zijn voor variaties in het fractuurrisico van de populatie, het toegevoegde risico na een bestaande fractuur en de duur van het effect van teriparatide na stoppen met de behandeling. De onderstaande ranges van IKURs hebben betrekking op andere basecase waarden dan hierboven beschreven (oorspronkelijke basecase: IKUR €44.771/QALY). Het baseline fractuurrisico van onbehandelde patiënten is in de gevoeligheidsanalyse met maximaal 50% verhoogd en met maximaal 30% verlaagd. Het is niet duidelijk waarom hierbij voor verschillende ranges gekozen is. Dit leverde IKUR's op tussen €21.265/QALY (50% hoger risico) en €70.964/QALY (30% lager risico). Verdubbeling of halvering van het toegevoegde risico na een bestaande fractuur leverde IKUR's tussen €23.919/QALY (hoog risico) en €63.825/QALY (laag risico) op.

De minst gevoelige parameters uit de univariate gevoeligheidsanalyse zijn de effectiviteit van teriparatide, de tijdshorizon en de kosten van een fractuur. Verlaging van de effectiviteit van teriparatide (65% risicoreductie i.p.v. 83%) verhoogde de IKUR tot €55.990/QALY. Verkorting van de tijdshorizon tot 15 jaar leverde een IKUR van €57.100/QALY op. Variatie van de fractuurkosten met ±20% rond de basecase kosten leverde IKUR's op van respectievelijk €39.796/QALY en €52.630/QALY.

De fabrikant heeft een probabilistische gevoeligheidsanalyse uitgevoerd gebaseerd op de aangepaste basecase zoals hierboven beschreven. Uit deze analyse komt naar voren dat bij een

willingness to pay van €50.000/QALY de kans dat teriparatide voor mannen kosteneffectief is ca 40% is. Bij een willingness to pay van €100.000/QALY is er ca. 80% kans dat teriparatide bij mannen een kosteneffectieve interventie is.

Het fractuurrisico van de populatie kwam bij de univariate gevoeligheidsanalyse als meest gevoelige parameter naar voren, maar is niet meegenomen in de boven beschreven probabilistische sensitiviteitsanalyse. Juist deze waarden zijn verkregen d.m.v. een indirecte schatting, gebaseerd op een combinatie van berekeningen en aannames (zie 4d) en moeten in de probabilistische analyse worden opgenomen. De resultaten van de analyse zijn daarom niet robuust.

6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant claimt dat behandeling met teriparatide een kosteneffectieve interventie is voor de behandeling van ernstige osteoporose bij mannen.

De CFH concludeert dat de doelmatigheid van teriparatide bij de behandeling van mannen met ernstige osteoporose onvoldoende onderbouwd is. De CFH merkt het volgende op bij de analyse.

- Een onderbouwing voor de gekozen patiëntenpopulatie ontbreekt. De studiepopulatie dient overeen te komen met de werkelijke patiëntenpopulatie. Hierbij dient rekening gehouden te worden met de leeftijdsverdeling van de populatie.
- De CFH kan zich niet vinden in de waardering van de kosten. De acute en doorlopende kosten van een heupfractuur zijn onvoldoende onderbouwd.
- De gevoeligste parameter in de analyse - het baseline fractuurrisico voor onbehandelde patiënten - is gebaseerd op een reeks met elkaar gecombineerde aannames en berekeningen. De opeenstapeling van onzekerheden in deze met elkaar gecombineerde aannames is onvoldoende inzichtelijk gemaakt.
- Gevoeligheidsanalyses voor de meest belangrijke modelparameters ontbreken. De parameters die het meest gevoelig zijn in de univariate sensitiviteitsanalyse zijn niet meegenomen in de multivariate sensitiviteitsanalyse. Hierdoor zijn de uitkomsten van de analyse niet robuust.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 9 november 2009.

7. Literatuur

- ¹ Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO 2002: Osteoporose Tweede Herziene Richtlijn, ISBN 90-76906-23-8
- ² GIP/College voor zorgverzekeringen 2009, www.gipdatabank.nl. Aantal gebruikKURs naar leeftijd en geslacht voor ATC-code H05AA02 : Teriparatide in 2008
- ³ Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, Diemen, CVZ, april 2006
- ⁴ Kind P, Hardman G, Macran S: UK Population Norms for EQ5D. November 1999.
- ⁵ Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al: The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2004 Jan;15(1):20-6. Epub 2003 Oct 31.
- ⁶ Z-index. G-standaard. Den Haag 2009
- ⁷ Jansen JP, Gaugris S, Bergman G, Sen SS: Cost-effectiveness of a fixed dose combination of alendronate and cholecalciferol in the treatment and prevention of osteoporosis in the United Kingdom and The Netherlands. *Curr Med Res Opin.* 2008 Mar;24(3):671-84.
- ⁸ Slobbe LCJ, Kommer GJ Smit JM Groen J Meerding WJ Polder JJ: Kosten van Ziekten in Nederland 2003 - Zorg voor euro's - 1 RIVM 2005
- ⁹ Polder JJ, van Balen R, Steyerberg EW, et al: A cost-minimisation study of alternative discharge policies after hip fracture repair. *Health Econ.* 2003 Feb;12(2):87-100.
- ¹⁰ van der Roer N, de Bruyne MC, Bakker FC, van Tulder MW, Boers M: Direct medical costs of traumatic thoracolumbar spine fractures. *Acta Orthop.* 2005 Oct;76(5):662-6.
- ¹¹ institute for Medical Technology Assessment, Al MJ, van Hout BA, Duursma SA. Kosten en effecten van Didronel profylaxe, iMTA 93.25.
- ¹² Meadows ES, Klein R, Rousculp MD, Smolen L, Ohsfeldt RL, Johnston JA et al Cost-effectiveness of preventative therapies for postmenopausal women with osteopenia. *BMC Womens Health.* 2007 Apr 17;7:6.
- ¹³ JA Kanis, M Stevenson, EV McCloskey, S Davis and M Lloyd-Jones: Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis, *Health Technology Assessment* 2007; Vol 11: number 7, National Institute for Health Research
- ¹⁴ Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone.* 2004 Jan;34(1):195-202. Erratum in: *Bone.* 2006 Apr;38(4):603.
- ¹⁵ Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmö. *Osteoporos Int.* 2000;11(8):669-74.
- ¹⁶ Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M.: Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39.
- ¹⁷ Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):9-17
- ¹⁸ Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004, 164(18):2024-30
- ¹⁹ Prince R, Sipos A, Hossein A et al. Sustained nonvertebral fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005; 20(9):1507-13

Kostenconsequentieraming van uitbreiding van de indicatie van teriparatide (Forsteo®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

Teriparatide is geïndiceerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op botbreuken. Teriparatide (rhPTH (1-34)) is het actieve fragment van endogeen humaan parathyroïd hormoon (PTH). PTH stimuleert de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirecte verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en de fosfaatuitscheiding door de nieren. Bij postmenopauzale vrouwen is er een significante afname aangetoond in de incidentie van wervel- en niet-wervelfracturen, maar niet van heupfracturen¹. De fabrikant heeft aangevraagd de voorwaarden voor vergoeding uit te breiden met de volgende indicaties:

- voor mannen met ernstige primaire osteoporose die ondanks behandeling met bisfosfonaten na twee wervelfracturen opnieuw een of meer fracturen heeft gekregen of bisfosfonaten niet kan gebruiken.
- verlenging van de maximale behandelduur van 18 naar 24 maanden.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Het aantal gebruikers van teriparatide is sinds marktintroductie in 2005 elk jaar gegroeid. Voor een inschatting van de kosten van uitbreiding van de maximale behandelduur naar 24 maanden wordt uitgegaan van een stijging van het aantal gebruikers met jaarlijks 10%.

Vrouwen:

Volgens de GIP-databank gebruikten in 2008 992 vrouwen teriparatide. Omdat deze gegevens gebaseerd zijn op het aantal prevalentie patiënten bij een huidige maximale behandelduur van 1,5 jaar wordt ervan uitgegaan dat het aantal incidentie gebruikers 33% lager ligt. In verband met de verwachte stijging van het aantal gebruikers over de komende jaren wordt uitgegaan van 792 gebruikers in 2010.

Mannen:

Volgens de GIP-databank gebruikten in 2008 74 mannen teriparatide. Deze patiënten kregen teriparatide op grond van een individuele regeling vergoed door de zorgverzekeraar. Volgens de fabrikant is in andere Europese landen ongeveer 11% van de gebruikers van teriparatide man, ongeacht de vergoedingsstatus. Voor deze KCR wordt uitgegaan van 87 incidentie mannelijke gebruikers in 2010.

Dosering

De aanbevolen dosering van teriparatide is 20 µg/dag. Teriparatide wordt afgeleverd als pen voor subcutane injectie. Een pen bevat 3ml teriparatide 250 µg/ml.

Duur van gebruik

Teriparatide wordt op dit moment gedurende maximaal 18 maanden gebruikt. De fabrikant heeft uitbreiding van de maximale behandelduur tot 24 maanden aangevraagd. De fabrikant geeft op basis van distributiegegevens aan dat op dit moment na 12 maanden 34% van de patiënten gestopt is met de behandeling. Tabel 1 geeft het percentage patiënten weer dat na verloop van tijd stopt met teriparatide². De patiëntenaantallen hebben betrekking op het verwachte aantal patiënten in 2012.

behandelduur (maanden)	0	3	6	9	12	15	18
% patiënten dat gestopt is met teriparatide	0%	15%	23%	28%	34%	42%	77%
aantal vrouwen	792	673	610	570	523	459	182
aantal mannen	87	74	67	63	57	50	20

Bij de interpretatie van deze gegevens moet rekening ermee gehouden worden dat teriparatide ook intermitterend gebruikt wordt³. Dat wil zeggen dat een patiënt die na zes maanden gestopt is met teriparatide mogelijk op een later tijdstip weer teriparatide gaat gebruiken, totdat de maximale totale behandelduur bereikt is. Het is niet bekend hoeveel patiënten teriparatide intermitterend gebruiken. Om de kosten van uitbreiding van de behandelduur in te kunnen schatten bij intermitterend gebruik worden twee scenario's geschetst.

Scenario 1: Alleen patiënten die na 18 maanden nog niet gestopt zijn met teriparatide zullen gebruik maken van de maximale behandelperiode

Scenario 2: 50% van alle patiënten maakt gebruik van de maximaal toegestane behandelduur (al dan niet verdeeld over meerdere periodes)

Scenario 3: 70% van alle patiënten maakt gebruik van de maximaal toegestane behandelduur (al dan niet verdeeld over meerdere periodes)

Kosten

De apotheekinkoopprijs (AIP) voor teriparatide bedraagt € 436 per wegwerpspuit van 3 ml (750µg). Een teriparatide pen is voldoende voor 28 dagen behandeling. Op basis van deze gegevens bedragen de kosten van een heel jaar behandelen met teriparatide €5966 incl. clawback, BTW en receptregelvergoeding (bij een recept per drie maanden). Voor de gehele behandelduur van 24 maanden bedragen de kosten € 11933

Substitutie

Op dit moment zijn bisfosfonaten de enige behandeling voor mannen met osteoporose. Omdat teriparatide pas ingezet zal worden na falen van bisfosfonaten wordt ervan uitgegaan dat er geen besparingen optreden door substitutie.

Off-label gebruik

Omdat teriparatide reeds op de markt is en vergoeding gekoppeld is aan nadere voorwaarden wordt geen verder off-label gebruik van teriparatide verwacht.

Marktpenetratie

Omdat teriparatide op dit moment al door een gedeelte van de mannelijke patiënten gebruikt wordt en ook artsen al bekend zijn met het middel wordt verwacht dat de marktpenetratie snel zal verlopen. Er wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 100% .

3. Kostenconsequentieraming

Zie tabel 3 voor een overzicht van de verwachte kosten van teriparatide per scenario. Omdat teriparatide steeds voor drie maanden afgeleverd wordt is bij de berekening van de kosten van scenario 1 per 3 maanden ervan uitgegaan dat patiënten aan het einde van de periode stoppen . Op basis van de boven weergegeven verwachte patiëntenaantallen leidt vergoeding van teriparatide voor mannen gedurende 18 maanden tot kosten ter hoogte van € 654.027 ten koste van het farmaciebudget. Uitbreiding van de maximale behandelduur van 18 tot 24 maanden voor zowel mannen als vrouwen zal leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget ter hoogte van €543.412. Gezamenlijk lopen de kosten van de uitbreiding van de nadere voorwaarden op tot ca € 1,2 miljoen per jaar.

Tabel 3: Meerkosten per scenario			
	mannen behandelduur tot 24 maanden	vrouwen verlenging behandelduur tot 24 maanden	totaal
meerkosten scenario 1	€ 654.027	€ 643.412	€ 1.297.439
meerkosten scenario 2	€ 519.069	€ 1.181.330	€ 1.700.399
meerkosten scenario 3	€ 726.697	€ 1.653.862	€ 2.380.559

4. Conclusies

Uitbreiding van de vergoede indicaties van teriparatide gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 2,4 miljoen per jaar drie jaar na marktpenetratie. Onzekere factoren betreffen het aantal patiënten dat teriparatide intermitterend gebruikt, de groei van het aantal totale gebruikers en het aantal mannelijke patiënten dat teriparatide zal gebruiken.

5. Referenties

¹ Farmacotherapeutisch Kompas

² Vergoedingsdossier teriparatide (Forsteo), Kosten consequentieraming p. 6, op basis van distributiegegevens van apotheekzorg.

³ Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, schriftelijke communicatie.