

Rapport fra Statens legemiddelverk vedrørende søknad om opptak av Forsteo på listen over refusjonsberettigede legemidler etter §14-4 i forskrift om legemidler

1	Oppsummering	2
2	Søknadslogg	4
3	Introduksjon/bakgrunn	5
3.1	Beskrivelse av det underliggende helseproblem	5
3.2	Eksisterende behandlingsmuligheter	7
3.2.1	Effekt mål	7
3.2.2	Biokjemiske markører	8
3.2.3	Ulike behandlinger mot osteoporose og brudd.....	9
4	Behandling med Forsteo.....	12
4.1	Innledning.....	12
4.2	Parathormon vs. placebo	12
4.3	Forsteo versus alendronat	13
4.4	Parathormon etter antiresorptiv behandling.	14
4.5	Parathormon versus østrogen hos kvinner med osteoporose.....	14
4.6	Oppsummering	14
4.7	Bivirkninger.....	15
5	En legemiddeløkonomisk analyse av teriparatide	15
5.1	Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat.....	15
5.1.4	Modellering av brudd	16
5.1.5	Beregning av basisrisiko for brudd.....	17
5.1.6	Modellering av effekten av teriparatide utover behandlingsperioden	19
5.1.7	Mortalitet i kontrollgruppen	20
5.2	Helseeffekter i pasientpopulasjonen det er søkt refusjon for.....	21
5.3	Helsenytte.....	22
5.4	Kostnader.....	24
5.4.8	Direkte kostnader.....	24
5.4.9	Indirekte kostnader	25
5.4.10	Ubestemte kostnader	25
5.4.11	Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativene	25
5.4.12	Legemiddelets kostnadseffektivitet	25
	Tabell 7. Gjennomsnittlig antall nye brudd per pasient i gruppen som hadde siste brudd for en god stund siden	26
	Tabell 8. Gjennomsnittlig antall nye brudd per pasient i gruppen som nylig har hatt brudd	26
	Tabell 9. Oversikt over kostnadseffektiviteten ved behandling med teriparatide sammenliknet med ingen behandling.	26
5.5	Sensitivitetsanalyser	26
6	Diskusjon.....	28
6.1	En totalvurdering.....	28
6.2	Valg av refusjonsordning	29
7	Konklusjon	31
8	Referanser.....	32

1 Oppsummering

Indikasjon for Forsteo (teriparatide) er behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner. Signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer, er vist.

Det er søkt om refusjon under § 9, refusjonspunkt 42 etablert osteoporose. Søknaden omfatter et nytt virkestoff. Det finnes per i dag ingen legemiddelgruppe som omfatter teriparatide på preparatlisten.

Det søkes om refusjon for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med alvorlig osteoporose som ikke responderer på antiresorptiv behandling. Definisjon på en ikke-responder er en pasient som etter 6 – 12 måneder ikke har oppnådd en tilfredstillende utvikling i BMD eller har opplevd et nytt lavenergi-brudd.
- Pasienter med alvorlig osteoporose som ikke tolererer antiresorptiv behandling

Paratyroidhormon, også kalt parathormon, påvirker prosessen som fører til omdannelse av ben med nettoresultat at bendannelsen øker. Det er kun en del av proteinet som er virksomt ved benomdannelsen og i teriparatide er denne delen skilt ut ved rekombinant DNA-teknikk.

Når man ser i forhold til en helseøkonomisk vurdering er de viktigste funnene når det gjelder effekten av teriparatide på kvinner med etablert osteoporose de følgende:

- Teriparatide reduserer risikoen for virvelbrudd.
- Teriparatide reduserer risikoen for total antall ikke-vertebrale brudd, men det er ikke vist signifikant effekt på risiko for hoftebrudd.
- Det foreligger lite kunnskap om behandlingseffekter utover behandlingsperioden på 18 måneder.

Refusjonssøker har lagt ved en helseøkonomisk modell som analyserer kostnadseffektiviteten ved å bruke teriparatide på pasientpopulasjonen det er søkt om. Denne modellen bygger på flere viktige punkter på antakelser som er beheftet med vesentlig usikkerhet:

- Det antas at risikoreduksjonen for lårhalsbrudd ved behandling med Forsteo er like stor som for alle ikke-vertebrale lavenergi-brudd. Det kan imidlertid være stor forskjell i effekten på ulike typer brudd og det er ikke gitt at effekten for lårhalsbrudd vil være lik effekten for det totale antallet ikke-vertebrale brudd. Størrelsen på reduksjonen i risikoen for å oppleve hoftebrudd er svært sentralt da hoftebrudd kan ha store konsekvenser for pasientenes livskvalitet og er den typen brudd som medfører de største behandlingstekostnadene.
- Data om risikoreduksjonen for brudd hviler på kun en studie (Neer 2001). Denne studien omfattet hovedsakelig pasienter som tidligere ikke hadde blitt behandlet med antiresorptive legemidler mot osteoporose. Det er imidlertid søkt refusjon for pasienter som hovedsakelig skal ha prøvd antiresorptiv behandling. Det knytter seg derfor usikkerhet til om den dokumenterte effekten også gjelder gruppen det er søkt refusjon for.
- Det antas at teriparatide reduserer risikoen for lårhalsbrudd, virvelbrudd og håndleddsbrudd i en periode på 5 år etter at behandlingen er avsluttet. Størrelsen på denne risikoreduksjonen er svært usikker bla fordi den er basert på en åpen studie der det var tillatt å bruke andre legemidler mot osteoporose og fordi vi kun har data etter 18 måneder av de 5 årene. Risikoreduksjonen for hoftebrudd er også i denne perioden basert på risikoreduksjonen for summen av ikke-vertebrale brudd.

- Verdiene for livskvalitet etter virvelbrudd som er brukt i modellen er vesentlig lavere enn for hoftebrudd. Dette er overraskende tall og avviker fra andre studier. En grunn til dette kan være at tallene er hentet fra en studie på pasienter rekruttert ved en ortopedisk sykehusavdeling. Vi vet ikke om livskvaliteten til disse pasientene er representativ for pasienter som ikke blir henvist til sykehus. I og med at det kan være grunn til å anta at det er pasientene med de mest alvorlige plagene som henvises til sykehus kan det være grunn til å anta at bruken av tall denne studien fører til at livskvalitetstapet som følge av brudd overdrives og at effekten av teriparatide dermed overvurderes. Studien hadde flere svakheter bla var svarprosenten svært lav.
- På flere punkter finnes det ikke norske data og det er brukt svenske data i stedet. Det er usikkert hvorvidt disse er overførbare til norske forhold.

Når man ser på pasienter som starter behandling med teriparatide en tid etter at de har hatt brudd gir modellen en kostnad på ca. 172 000 kroner per kvalitetsjusterte leveår spart. For pasienter som starter med teriparatide rett etter at de har hatt brudd er kostnadene per kvalitetsjusterte leveår spart vesentlig mindre, kun 38 000 kroner. Kostnadseffektiviteten er altså vesentlig bedre i gruppen som nylig har hatt brudd. Her er merutgiftene ved behandling med teriparatide mindre, man unngår flere brudd og vinner flere kvalitetsjusterte leveår. Dette skyldes at risikoen for brudd er høyere i denne gruppen.

På grunn av usikkerheten rundt flere av antakelsene i den helseøkonomiske modellen er det viktig at det gjøres sensitivitetsanalyser. Da det også er sannsynlig at flere av parametrene samtidig avviker fra verdiene som er brukt i modellen er det også viktig at det gjøres flerveis sensitivitetsanalyser dvs at flere variable varieres samtidig. Sensitivitetsanalysene viser:

- At modellen er svært sensitiv for antakelsene omkring legemidlets effekt, ikke minst effekten utover behandlingsperioden.
- At modellen ikke er like sensitiv for antakelsene om livskvalitetsverdiene etter virvelbrudd, men at dette likevel kan være av vesentlig betydning.
- At det er vesentlig større sannsynlighet for at behandling med teriparatide er kostnadseffektiv i gruppen som nylig har hatt brudd.

Det er stor usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten ved bruk av teriparatide mot etablert osteoporose. Data kan imidlertid tyde på at teriparatide er kostnadseffektiv behandling for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling.

Legemiddelforskriften sier at når særlige grunner taler for det kan Legemiddelverket bestemme at et legemiddel som er funnet refusjonsverdig bare kan refunderes etter søknad for den enkelte pasient. Legemiddelverket har funnet at individuell refusjon etter § 10.a best ivaretar formålet med refusjonsordningen. Dette med bakgrunn i medisinske hensyn, den betydelige kostnaden ved teriparatide, den store pasientpopulasjonen utenfor kriteriene for refusjonsverdig behandling og faren for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene.

Legemiddelverket går inn for at Forsteo (teriparatide) ikke gis generell refusjon etter § 9 i blåreseptforskriften. Legemidlet kan likevel refunderes etter individuell søknad (jf. § 10. a i blåreseptforskriften).

Legemiddelverket foreslår følgende vilkår for refusjon etter § 10.a.

Forsteo kan refunderes til postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som:

1. Enten ikke responderer på anti-resorptiv behandling (bifosfonater eller raloxifen). Det kreves gjentatt (minimum 2) lavenerigbrudd under behandling med anti-resorptive legemidler (bisfosfonater eller raloxifen) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenerigbrudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd.
2. Eller som ikke tolerer anti-resorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner.

For begge grupper kreves det at pasienter som skal få refusjon nylig skal ha hatt brudd. Med nylig menes innen ett år før behandlingen startes. Kostnadseffektiviteten er betydelig bedre for pasienter som nylig har hatt brudd. Behandlingen skal institueres av spesialist i indremedisin. Det refunderes kun behandling i 18 måneder.

2 Søknadslogg

Refusjonssøker: Eli Lilly Norge AS

Preparat: Forsteo

Virkestoff: teriparatide

ATC-nr: H05AA02, Parathyroidea hormon

Legemiddelform og styrke: Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn, 20 mikrogram per dose. En penn er beregnet for 28 dagers behandling.

Dosering: 1 injeksjon på 20 mikrogram per dag.

Søknadsprosess: Søknad ble mottatt hos Statens legemiddelverk 26.09. 2003 og funnet gyldig 03.10. 2003. Saksbehandlingstiden har vært stoppet i påvente av utfyllende informasjon fra søker i periodene 10.11 – 26.11. 2003, 21.01. – 17. 02. 2004 og 31.03. – 14. 04 2004. Legemiddelverket har fått bistand til å vurdere legemidlets effekt av Senter for Medisinsk Metodevurdering (SMM) som har skrevet en metodevarsling om parathormon ved osteoporose.

Endelig vedtak og rapport sendt refusjonssøker: 18. mai

Saksbehandlingstid: 180 dager. Dette inkluderer 9 dager for behandling av søknad om maksimalpris.

Indikasjon for Forsteo (teriparatide) er behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner. Signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer, er vist.

Det er søkt om refusjon under § 9, refusjonspunkt 42 etablert osteoporose. Kriteriene for refusjon etter punkt 42 er at pasienten har benmasse 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittet. Søknaden omfatter et nytt virkestoff. Det finnes per i dag ingen legemiddelgruppe som omfatter teriparatide på preparatlisten.

Det søkes om refusjon for følgende pasientgrupper:

- Kvinner med alvorlig osteoporose som ikke responderer på anti-resorptiv behandling. Definisjon på en ikke-responder er en pasient som etter 6 – 12 måneder ikke har oppnådd en tilfredsstillende utvikling i BMD (BMD ikke øker står det på s. 4 i tilleggsdokumentasjonen) eller har opplevd et nytt lavenerigbrudd.
- Kvinner med alvorlig osteoporose som ikke tolererer anti-resorptiv behandling

3 Introduksjon/bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Skjellettet består hovedsakelig av benvev. Benvevet har en organisk bestanddel bestående av særlig kollagenfibre som gir bøye og strekkfasthet. Det har imidlertid også en uorganisk bestanddel, hovedsakelig kalsiumfosfat. Den uorganiske bestanddelen utgjør 70 % av skjellettets vekt (Bjålie 2001 s. 170). Kalsiumsaltene gir stivhet og trykkfasthet.

Benvevet fornyes gjennom hele livet og omtrent 10 % av benvevet fornyes i løpet av et år (Bjålie 2001 s. 171). Det er en avstemt balanse mellom oppbygging og nedbryting av benvev. Det finnes tre typer celler i benvev som står for denne fornyelsen. Osteoblastene bygger opp beinsubstansen, mens osteoklastene bryter den ned. I tillegg har vi osteocytene som er dannet fra osteoblaster og vedlikeholder beinsubstansen. Forholdet mellom oppbygging og nedbygging varierer gjennom livet, men også med fysiske påkjenninger. Fysisk aktivitet fører til oppbygging av benmasse eller hindrer tapet. Under vekst fram til og med puberteten dominerer oppbyggingen, mens benmassen hos eldre mennesker reduseres. Hos kvinner er tapet av benmasse betydelig etter menopausen.

Osteoporose er en skjellettsykdom med redusert mengde benvev og med forandringer i benstrukturen slik at benvevets styrke er svekket (Bjålie 2001 s. 432), noe som gir økt risiko for brudd. Ikke alle eldre eller kvinner etter menopausen utvikler osteoporose. Det er først når bentapet blir tilstrekkelig stort at man definerer dette som osteoporose. WHO-kriteriene sier at man skal ha en benmasse (BMD/BMC) som ligger 2,5 standardavvik eller mer under gjennomsnittlig benmasse hos friske, unge kvinner før det defineres som osteoporose (Statens legemiddelverk 2001 s. 5). Osteoporose gir seg kliniske utslag i såkalte lavenergibrudd dvs ett brudd ved så små ytre påkjenninger (traumer) at det er rimelig å tilskrive en betydelig del av årsaken for bruddet til svekkelse av benets styrke. Eks på slike påkjenninger er fall fra stående stilling. De hyppigste typene brudd er: brudd i ryggen (vertebrale brudd), lårhalsbrudd og underarmsbrudd (Statens legemiddelverk 2001 s 5).

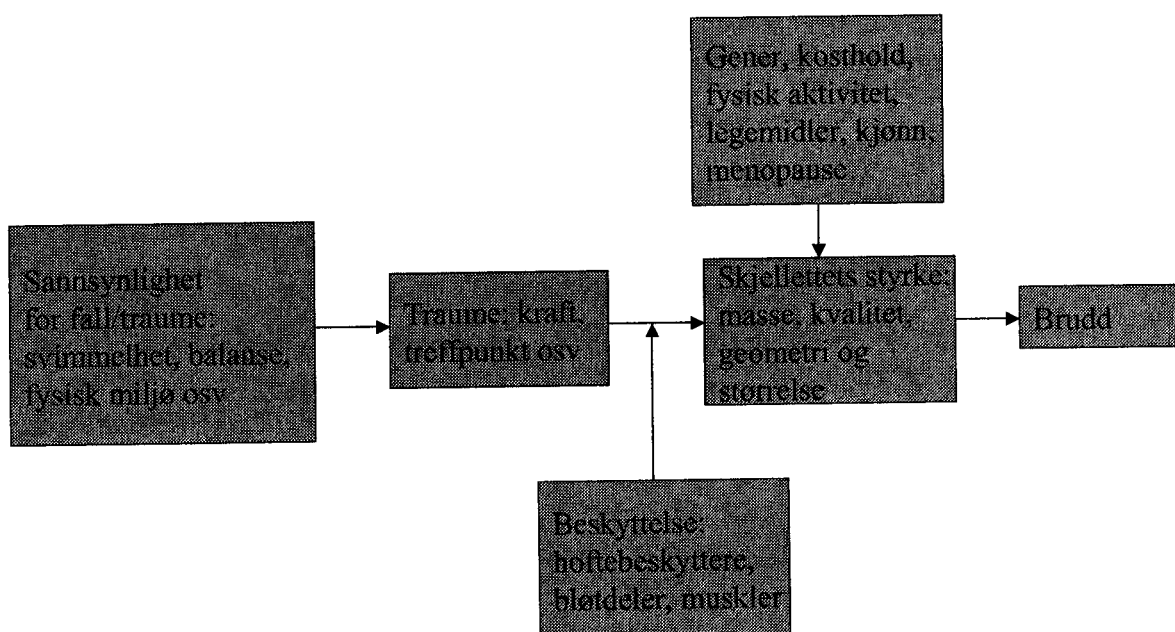
Av de ulike typene brudd er det lårhalsbrudd som har de mest alvorlige konsekvensene både for pasientene og samfunnet. Lårhalsbrudd gir en økning i mortalitet på 15 – 20 % hos eldre (Kanis 2002 s. 2) og fører ofte til sykehusinnleggelse. Det er også denne typen brudd som fører til størst livskvalitetstap og tap av funksjon.

Det er en rekke risikofaktorer for å utvikle osteoporose og brudd. Noen er ikke påvirkelige: høy alder, kjønn, tidligere brudd, alder da menopausen inntreffer, arv, etnisitet og kroppslengde. Andre er påvirkelige: fysisk passivitet, lav vekt og kroppsmasseindeks (BMI), kortisonbehandling, lav bentetthet, røyking, alkoholforbruk, lav soleksponering, falltendens (SBU 2003 s. 65).

Noen av risikofaktorene kan være medvirkende årsak til både osteoporose og brudd, mens andre kun er en risikofaktor for brudd. Dette kompliseres av at brudd både er en konsekvens av osteoporose og en faktor i definisjonen av etablert osteoporose. I tillegg til faktorer knyttet til individet vil risiko for brudd også påvirkes av utformingen av omgivelsene. Vi har under forsøkt å tegne en årsaksmodell for brudd bestående av følgende faktorer:

1. Faktorer som øker sannsynligheten for fall: svimmelhet, bruk av beroligende legemidler, dårlig balanse og utforming av omgivelsene (glatte overflater og ting det er lett å snuble i) osv.
2. Traumer: slag mot benet særlig som følge av fall. Traumene kan være sterke eller svake og også gi høyere eller lavere risiko for brudd avhengig av hvordan de treffer (traume fra siden gir f. eks større risiko for hoftebrudd enn ved fall framover).
3. Skjellettets evne til å motstå traume: skjelettets masse, kvalitet, geometri og størrelse noe som delvis er bestemt av genetiske faktorer, alder og kjønn men som også påvirkes av kosthold, fysisk aktivitet, legemidler osv.
4. Beskyttelse: Kunstig beskyttelse (hoftebeskyttere) eller bløtdeler som absorberer påkjenningen av fallet for benet. Også musklernes evne til å bremse fallet kan tas med her.

Figur 1. Faktorer som påvirker sannsynligheten for benbrudd: årsaksmodell



Epidemiologi

Forekomsten av brudd øker i den vestlige verden. Mye av økningen skyldes økende andel eldre i befolkningen, men også andre og til dels ukjente faktorer. Hyppigheten av osteoporotiske brudd i Skandinavia er høyest i verden. Hvorfor det er slik er ikke fullstendig kjent (Statens Legemiddelverk 2001 s. 6).

Tabell 1. Estimert antall lårhalsbrudd i Norge og Sverige. Kilde Statens legemiddelverk 2001 s. 6.

Norge	9 000
Sverige	18 000

Risikoen for at en svensk 50-årig kvinne skal rammes av hoftebrudd i den gjenstående del av sin levetid er i gjennomsnitt 23 % og for virvelbrudd 15 %. Insidensen av hoftebrudd i Sverige er ca. 20 per 10 000 innbyggere (SBU 2003 s. 53).

Tabell 2. Andel av kvinner i Sverige med osteoporose etter WHO's definisjon. Kilde Statens legemiddelverk 2001 s. 6.

	50 – 59 år	60 – 69 år	70 – 79 år	80 – 89 år
Ved måling i lårhals	7 %	22 %	31 %	36 %
Ved måling i rygsøyle	13 %	36 %	43 %	33 %

Tallene i tabellen er beheftet med en viss usikkerhet, men viser at en relativt stor andel av den kvinnelige befolkning over 50 år har osteoporose. Andelen som har etablert osteoporose vil være vesentlig mindre.

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

3.2.1 Effektmål

Benmineraltetthet brukes for å diagnostisere osteoporose. Benmineraltettheten kan måles på ulike måter og på ulike steder i kroppen. Måling ved ulike teknikker og på ulike steder vil gi ulike resultater. Benminrealtetthet måles i gram per kubikkcentimeter ben i kroppen. Målet består altså av benmineralinnholdet (BMC – Bone Mineral Content) målt i gram og en standardisering ved å se bemineralinnholdet i forhold til total benstørrelse målt i cm^2 .

Selv om benminrealtetthet kan måles på ulike måter og ulike steder i kroppen er Dual energy x-ray absorptiometry (DXA) den best etablerte teknikken og har størst nøyaktighet og presisjon i måleverdiene. Det er i kliniske studier vanlig å måle DXA i hofte og ryggrad. Det er etablert en klar sammenheng mellom benmineraltetthet og brudd dvs jo lavere bentetthet jo høyere risiko for brudd. Det finnes ulike metoder som kan predikere brudd, men det er kun DXA i hofte og rygg som er tilstrekkelig utredet (Statens legemiddelverk 2001 s. 6). Relasjonen mellom en gitt endring i benmineraltetthet og en gitt endring i risiko for brudd er imidlertid mindre klar (Kanis 2002 s. 7). Dvs at man ikke kan forutsi at en endring i benmineraltetthet på 0,5 standardavvik gir en bestemt endring i risiko for brudd. I tillegg til at mange andre faktorer spiller inn på risiko for brudd er benmineraltetthet heller ikke den eneste egenskapen ved ben som har en betydning. Også kvaliteten på benet (det som kalles mikroarkitektur) har en betydning.

Benmineraltetthet kan oppgis både i forhold til gjennomsnittlig benmasse hos friske, unge kvinner (T-score) og i forhold til gjennomsnittet i den aldersgruppe en tilhører (Z-score). Hvis en kvinne på 60 år har en T-score som er 2,5 standardavvik lavere enn gjennomsnittet for unge friske kvinner vil hun ha en høyere relativ risiko for brudd enn gjennomsnittet i den aldersgruppen. En 80 år gammel kvinne med samme T-score vil imidlertid ha en relativ risiko for brudd som er lavere enn gjennomsnittet for sin aldersgruppe. Den absolutte risikoen for brudd er imidlertid klart størst hos den 80 år gamle kvinnen selv om T-scoren er den samme. Alder er mao en viktigere risikofaktor for brudd enn benmineraltetthet målt ved T-score (SBU 2003 s. 111). For kostnadseffektiviteten er det den absolutte risikoen for brudd som er viktig.

I og med at det ikke eksisterer en klar sammenheng mellom endring i BMD og endring i risiko for brudd er også BMD av mindre interesse som endepunkt. Bentetthet er derfor i beste fall kun ett mellomliggende endepunkt. Det man først og fremst er interessert i er å hindre brudd. Dette må derfor regne som det klinisk viktige (harde) endepunktet.

En viktig problemstilling er knyttet til hvordan man definerer et osteoporotisk brudd dvs et brudd som er forårsaket av osteoporose. Det er kun disse man kan unngå ved å hindre utvikling eller forverring av osteoporose. Her er det flere tilnærminger (Kanis 2002 s. 49 – 50):

1. Lavenergi brudd. Dvs kun brudd som skyldes beskjedne traumer/påkjenninger antas å skyldes osteoporose. Men personer med osteoporose vil også ha en større sannsynlighet for å få høyenergibrudd, samtidig som ikke alle lavenergibrudd forekommer hos personer med redusert benmineraltetthet.
2. En annen mulighet er kun å regne et brudd som osteoporotisk hvis personen har osteoporose definert ved benmineraltetthet under 2,5 standardavvik av friske kvinner. Dette kan imidlertid komme til å omfatte brudd som ikke skyldes osteoporose (f. eks brudd som følge av høyenergibrudd).
3. Identifisere den typen brudd som øker i frekvens etter som benmineraltettheten faller. Dvs at man f. eks definerer hoftebrudd, brudd i ryggen og i underarmen som osteoporotiske. Man forutsetter da at alle brudd i denne kategorien er osteoporotiske, mens alle andre typer brudd ikke er det. Dette er en forenkling men de to antakelsene oppveier hverandre delvis.

Heller ikke måling av brudd og risiko for brudd er ukomplisert. Når det gjelder kompresjonsbrudd i ryggen kan man måle disse med røntgen (morfometriske brudd) eller man inkluderer kun symptomatiske kliniske brudd dvs brudd der pasienten har klare symptomer på brudd, særlig smerte. En god del virvelbrudd som oppdages med røntgen kan gi ingen eller få symptomer. Insidensen av brudd er derfor høyere målt ved røntgen enn når man ser på brudd oppdaget klinisk. I en helseøkonomisk sammenheng kan det argumenteres for å bruke klinisk oppdagede brudd fordi det er disse som vil bli behandlet og QALY estimatene tar ofte utgangspunkt i slike brudd (Kanis 2002 s. 51).

Når det gjelder brudd i ryggen kan det også skille på om man kun teller nye brudd eller også forverring av brudd i virvler som allerede har hatt brudd. Kriteriene for hva som defineres som et morfometrisk brudd kan også variere. I noen studier regnes en reduksjon i virvelens høyde på minst 15 % som et brudd mens andre bruker 20 %.

Når det gjelder ikke-vertebrale brudd telles disse ofte samlet da det ville kreve svært store studier for å finne signifikante reduksjoner for hver enkelt type brudd.

3.2.2 Biokjemiske markører

Dette er stoffer som frigjøres fra skjelettet som ledd i nydannelsen av benvev eller som biprodukt av nedbrytningen. Ved å måle mengden av disse i blod og urin har man håpet å kunne finne personer med risiko for å utvikle osteoporose, lette diagnosen, predikere risikoen for brudd og måle effekten av behandling. På grunn av stor biologisk og analyttisk variasjon kan biokjemiske markører foreløpig ikke brukes for å diagnostisere osteoporose eller for å bestemme en persons risiko for brudd (Statens legemiddelverk 2001 s. 8).

3.2.3 Ulike behandlinger mot osteoporose og brudd

Tabell 3. Omsetning av legemidler som spesifikt er rettet mot osteoporose. Kilde Farmastat.

	Omsetning siste 12 mnd AUP. Mill. kr.	Behandlingskostnader per år. Kroner	Årsdoser
Bisfosfonater:			
Etidronsyre	1	1 260	1 100
Alendronsyre	107	3 854	27 664
Risedronsyre	3	4 001	858
Etidronsyre og kalsium	14	2 458	5 806
Bisfosfonater totalt	125		
Raloxifen	8	4 003	2 057
Legemidler mot osteoporose totalt	133		37 485

Omsetningen av de legemidlene som per i dag gis refusjon mot etablert osteoporose og behandlingstkostnadene per år er vist i tabell 3. Totalt tilsvarer salget omtrent anbefalt dosering per år for 37 000 pasienter. Dette inkluderer også menn og ikke-postmenopausale kvinner.

Vitamin D og kalsium

Kalsium alene eller i kombinasjon med Vitamin D er det mest brukte legemidlet mot osteoporose. Man får i seg kalsium og vitamin D gjennom kosten, men dersom dagsbehovet ikke dekkes på denne måten anbefales tilskudd av kalsium og vitamin D (Statens legemiddelverk 2001, s. 10) i tillegg til annen osteoporosebehandling. Det er derfor vanlig å ta tilskudd med kalsium og vitamin sammen med f. eks bisfosfonater. I de kliniske studiene på Forsteo fikk pasientene tilskudd av kalsium og vitamin D. Kalsium og vitamin D er billig behandling og refunderes ikke til bruk mot osteoporose.

Dokumentasjonen for effekten av kalsium og vitamin D, gitt hver for seg, på brudd er dårlig. Heller ikke når det gjelder kombinasjonen er dokumentasjonen fullgod. Det foreligger imidlertid randomiserte studier som antyder at kalsium og vitamin D i kombinasjon har effekt på risikoen for vertebrale brudd hos eldre kvinner med lavt kalsium inntak og tidligere vertebrale brudd (Kanis 2002 s. 25). Det finnes også en randomisert studie som viser redusert risiko for ikke-vertebrale brudd, inkludert lårhalsbrudd sett for seg, hos eldre kvinner i institusjon (SBU 2003 s. 180).

Bisfosfonater

Bisfosfonater er den gruppen selektive legemidler mot osteoporose som brukes mest. På det norske markedet finnes alendronat, etidronat og risendronat. Bisfosfonatene refunderes for personer med etablert osteoporose definerte ved WHO's definisjon.

I Kanis systematiske gjennomgang fant man, basert på metaanalyse av relevante studier, en signifikant relativ risikoreduksjon for vertebrale brudd, ikke-vertebrale brudd og lårhalsbrudd ved bruk av bisfosfonater hos kvinner med primære osteoporose eller osteopeni på resepektive 43 %, 18 % og 33 % (Kanis 2002 s. 12). Man fant ingen evidens for en signifikant forskjell i

effekt mellom bisfosfonatene innbyrdes. Det finnes mest data for alendronat som er vist å gi signifikant reduksjon i både vertebrale brudd og lårhalsbrudd.

SBU-rapporten fant i ulike metaanalyser at etidronat ga en risikoreduksjon for virvelbrudd på 0,6 (95 % KI 0,41 – 0,88), men ikke effekt på andre brudd. Videre reduserte alendronat risikoen for virvelbrudd RR 0,52 (95 % KI 0,43 – 0,65), ikke-vertebrale frakturer RR 0,51 (95% KI 0,38 – 0,69). En studie ga en risikoreduksjon for hoftebrudd på 0,49 (95 % KI 0,23 – 0,99). For risendronat viste en metaanalyse redusert risiko for virvelbrudd RR 0,64 (95 % KI 0,54 – 0,77) og ikke-vertebrale brudd RR 0,73 (95 % KI 0,61 – 0,97).

Frafall er et problem ved bruk av bisfosfonater. Mage-tarm problemer kan være en viktig grunn til at pasientene avbryter behandlingen (SMM 2004 s. 3). Andre grunner kan være at tablettene er vanskelige å bruke fordi de skal tas minst ½ time før mat og at man ikke kan ligge ned i denne perioden. En annen faktor kan være at man ikke i samme grad vil merke effekten av behandlingen på spesifikke symptomer slik man kan ved en rekke andre sykdommer.

HRT

Hormonerstatningsterapi i form av østrogen og kombinasjonen av østrogen og gestagen brukes først og fremst for å forhindre postmenopausale plager. Flere randomiserte kliniske studier har imidlertid vist at de kan forebygge tap av benmasse og de har derfor også fått indikasjon for forebygging av osteoporose. Østrogen er billig behandling og refunderes ikke til bruk mot osteoporose.

Det har vært stor interesse for effekten av HRT på ulike typer sykdommer som hjertekarsykdom, brystkreft, osteoporose osv. Inntil nylig har mye av dokumentasjonen bestått av observasjonsstudier eller små randomiserte kliniske studier. I løpet av 2002 og 2003 har det kommet viktig ny informasjon om sikkerheten ved bruk av HRT, særlig i form av Womens Health Initiativ-studien (Writing group 2002) og Million Women-studien (Million Women Study Collaborators 2003). WHI studien var den første randomiserte kliniske studien som var stor nok til å kunne vise effekt av østrogenbehandling på denne type utfall. Studien sammenliknet langvarig bruk av østrogen/gestagen-tilskudd og placebo hos postmenopausale, stort sett friske, kvinner i alderen 50–79 år. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 5,2 år.

Studien viste en signifikant forhøyet risiko for koronar hjertesykdom, hjerneslag, blodpropp og brystkreft i østrogen/gestagen gruppen. På den annen siden var det en signifikant reduksjon i risikoen for lårhalsbrudd (34 %) og vertebrale brudd (34 %) og tykktarms- og endetarmskreft (37 %). Ser man på endring i absolutt risiko var denne liten da det er beregnet at på 10 000 personår vil det inntreffe 7 flere hjertekarhendelser, 8 flere slag, 8 flere tilfeller av brystkreft, 5 færre tilfeller av lårhalsbrudd og 6 færre tilfeller av tykktarms og endetarmskreft. Et samlet mål bestående av alle hendelser antydte imidlertid at behandlingen førte til flere sykdomshendelser enn den forhindret.

Resultatene gjelder kombinasjonen av østrogen og gestagen. Denne brukes for å gi regelmessige blødninger noe som reduserer risikoen for livmorkreft. WHI-studien ble utført på relativt friske, postmenopausale kvinner og dataene kan ikke uten videre overføres til kvinner med etablert osteoporose slik man har studert i studiene på bla bisfosfonater.

Også Million Women study viste økt risiko for brystkreft hos kvinner som brukte ulike former for HRT. Østrogen alene ga en liten økning i risikoen for brystkreft mens kombinasjonen av østrogen og gestagen ga en noe større risiko for brystkreft.

På bakgrunn av disse studiene har legemiddelmyndighetene i Europa gjort en felles gjennomgang av nytte-risikoforholdet ved HRT. Den felles anbefalingen er at østrogen alene eller kombinasjon av østrogen og gestagen ikke lenger bør benyttes som førstelinjebehandling ved behandling eller forebygging av osteoporose (Statens legemiddelverk: Preparater i fokus 2003)

Et problem ved HRT er varigheten av beskyttelsen. Tar man østrogen noen år i forbindelse med menopausen kan effekten ha forsvunnet innen man når den høyeste risikoen for brudd etter fylte 70 år.

Østrogenanaloger – selektive østrogenreseptormodulerere (SERM)

Østrogenanaloger har østrogenliknende effekt på skjelettet, men andre effekter enn østrogen i andre deler av kroppen. På det norske markedet finnes raloxifen som har refusjon for osteoporose.

Kanis fant to studier som sammenliknet raloxifen med placebo for kvinner med osteoporose. En meta-analyse av de to studiene viste at raloxifen reduserer den relative risikoen for vertebrale brudd med 34 % hos kvinner med etablert osteoporose (Kanis 2002 s. 34). Det var ingen signifikant reduksjon i andre typer brudd. SBU har kommet til samme resultater basert på de samme studiene. Når det gjelder bivirkninger gir raloxifen en økning i risikoen for dyp venetrombose, men kan ha en beskyttende effekt mot brystkreft.

Trening

Mangel på bevegelse er vist å føre til tap av benmasse. Motsatt virker fysisk aktivitet og belastning til å bygge opp benmassen lokalt i de kroppsdelene som trenes. Det hevdes at regelmessig trening kan gi høyere maksimal benmasse og trening brukes ofte hos personer med etablert osteoporose for å hindre tap av benmasse og dermed unngå benbrudd. Det er imidlertid vanskelig å finne dokumentasjon for dette. Observasjonsstudier gir ikke noe fullgodt svar fordi høy fysisk aktivitet kan henge sammen med andre faktorer som god helse, godt kosthold, god koordinasjon og muskelstyrke osv. som også påvirker forekomsten av benbrudd, men som ikke har noen direkte årsakssammenheng med økt benmasse (SBU 2003 s. 136).

Det finnes en del randomiserte studier av varierende kvalitet som kan tyde på at vektbærende trening har effekt på benmassen hos postmenopausale kvinner. Dokumentasjonen for effekt på brudd er enda svakere. Når det gjelder kvinner med osteoporose finnes det få randomiserte studier. Kanis fant en studie, mens SBU fant ytterligere en. Resultatene spriker og SBU konkluderer med at det finnes for få og for varierende studier til å kunne trekke en konklusjon om effekten av trening på benmasse og brudd hos kvinner med etablert osteoporose (s. 144).

4 Behandling med Forsteo

4.1 Innledning

Over har vi sett på en del legemidler som hemmer nedbrytningen av benvev bla kalsium, vitamin D, selektive østrogenreseptormodulatorer og bisfosfonater. Stoffer og legemidler som stimulerer ny bendannelse er bla fluorider, paratyroidhormon og GH/IGF-1 (SMM). Fluoridbehandling synes til tross for dette å øke risikoen for ikke-vertebrale brudd.

Paratyroidhormon, også kalt parathormon, påvirker prosessen som fører til omdannelse av ben med nettoresultat at bendannelsen øker. Vedvarende forhøyede nivåer av parathyroid hormon (som ved sykdommen hyper parathyroidisme) fører til tap av benmasse. Parathyroidhormon, gitt en gang daglig, fører likevel til den motsatte effekt. Hvorfor det er slik er ikke fullstendig kjent. Parathyroid hormon er et protein som består av 84 aminosyrer. Det er kun en del av proteinet som er virksomt ved benomdannelsen og i teriparatide er denne delen skilt ut ved rekombinant DNA-teknikk. Antiresorptiv behandling påvirker også benomdannelsesprosessen og fører til økt BMD, men ved å redusere bennedbrytingen. Forsteo skal kun brukes i 18 måneder. Behandlingen skal deretter avbrytes.

Indikasjonen til Forsteo (teriparatide) er behandling av etablert osteoporose hos postmenopausale kvinner. Refusjonssøker har altså søkt refusjon for en snevrere gruppe pasienter enn den indikasjonen definerer.

Senter for medisinsk metodevurdering har funnet 12 publiserte og 3 upublisert randomiserte kliniske studier som har sett på effekten av parathyroid hormon. Statens legemiddelverk har ikke hatt tilgang til ytterligere studier. De mest relevante studiene i denne sammenheng vil bli omtalt nedenfor.

4.2 Parathormon vs. placebo

SMM fant to studier gjennomført på kvinner med etablert osteoporose. Av disse hadde kun en (Neer 2001) brudd som endepunkt. Denne studien viste en signifikant reduksjon i forekomst av virvelbrudd og andre brudd sammenliknet med placebo. Begge studiene viste signifikant øket bentetthet i ryggvirvelen mens effekten på hofte og lårhals er mindre konsistent. Teriparatide hadde ingen eller negativ effekt på bentetthet i håndledd for kvinner. Neers studie er gjennomgått nedenfor.

Neer 2001

Dette er hovedstudien når det gjelder å vise effekten av teriparatide på brudd. Dette er en randomisert kontrollert studie som inkluderte 1637 postmenopausale kvinner med gjennomsnittsalder 69 år. Pasientene var blindet, men hvorvidt ulike leger, radiologer og forskere var blindet er kun delvis beskrevet i artikkelen. Randomiseringsprosedyren er ikke beskrevet. Kvinnene som ble inkludert i studien hadde minimum ett moderat alvorlig eller to mildt alvorlige lavenergibrudd i ryggen. For kvinnene som hadde færre enn to moderat alvorlige brudd var tilleggskriterium benmineraltetthet (BMD) 1 standardavvik under gjennomsnittet for friske, unge voksne kvinner. Kvinnene fikk daglig tilskudd av 1000 mg kalsium og 400 – 1200 IU (international units) av vitamin D. Eli Lilly har søkt om refusjon

for kvinner som etter 6 – 12 måneders behandling med antiresorptive legemidler ikke responderer. Kvinner som hadde tatt legemidler som påvirker benomdannelsen inntil 2 til 24 mnd (avhengig av legemidlet) før studiene ble utelukket fra studien. Studien omfattet i hovedsak kvinner som tidligere ikke hadde stått på antiresorptiv behandling. Studien var planlagt å vare i 36 måneder men ble avbrutt før tiden pga funn av osteosarkom i en studie på rotter. Median oppfølgingstid var 19 måneder.

Studien viste at Forsteo ga en signifikant reduksjon i antall vertebrale og ikke vertebrale brudd (se tabell). I gruppen som fikk 20 mikrogram teriparatide gikk den absolutte risikoen for nye virvelbrudd ned med 9,3 % sammenliknet med placebogruppen. Relativ risiko sammenliknet med placebo var 0,35 (0,22 – 0,55). NNT var 11 dvs at 11 kvinner ville måtte behandles i 19 måneder for å forhindre 1 eller flere nye vertebrale brudd hos en kvinne. Vertebrale brudd ble målt ved radiologi og nye brudd ble rapportert hvis en normal ryggvirvel ble deformert.

Når det gjelder ikke-vertebrale brudd (alle brudd, ikke bare lavenergibrudd) ble den absolutte risikoen redusert fra med 3,4 % sammenliknet med placebo eller en relativ risiko på 0,65 (0,43 – 0,98). NNT var 29 dvs at 29 kvinner ville måtte behandles i 19 måneder for å unngå minst ett ikke-vertebralt brudd hos en kvinne. Ikke-vertebrale brudd er et sammensatt endepunkt av brudd i ulike deler av kroppen. Studien ga ikke signifikante forskjeller i risiko for de ulike typene brudd, inkludert lårhalsbrudd. Studien var for liten og varte for kort tid til å kunne finne signifikante forskjeller i hver enkelt type brudd.

Etter 19 måneders behandling økte benmineraltettheten (BMD) i lumbalområdet (nedre del av ryggraden), hoften og lårhalsen med henholdsvis 9 %, 4 % og 2 % sammenliknet med placebo ($p < 0,001$).

Åpen oppfølgingsstudie (Lindsay 2001)

Deltakere i 7 studier som ble behandlet med teriparatide fikk tilbud om å være med i denne studien når behandlingen med teriparatide måtte avbrytes pga funnene av osteosarkom hos rotter. Studien var åpen og legen kunne fritt behandle pasientene med legemidler mot osteoporose. Det foreligger ingen publisert artikkel fra denne studien. Effekten av tidligere teriparatidebehandling i form av redusert risiko for brudd synes å bibeholdes etter at behandlingen avbrytes.

4.3 Forsteo versus alendronat

Det foreligger to publisert studier som har sammenliknet teriparatide og alendronat direkte (Body 2002, Black 2003). En tredje studie foreligger kun som upublisert konferansepresentasjon (McClung 2003). Bodys studie viste lavere frekvens av ikke-vertebrale brudd i teriparatide gruppen (4,1 %) sammenliknet med alendronat gruppen (13,7 %). Doseringen var høyere enn den som er godkjent, studien var ikke utformet for å evaluere effekten på virvelbrudd og det var ingen forskjell i de vanligste osteoporotiske bruddene.

McClungs studie foreligger kun som upublisert konferansepresentasjon og det mangler informasjon om en del viktige egenskaper ved studien. Studien hadde ikke brudd som endepunkt og viste signifikant større økning i BMD i korsryggen ved behandling med

teriparatide etter 18 måneder. Det var ingen signifikant forskjell i lårhalsen. Dosen var lik godkjent dosering.

En tredje studie så på parathyroid hormon brukt alene (ikke teriparatide) vs. alendronat alene vs kombinasjonen (Black 2003). Det var ingen signifikante forskjeller i brudd mellom gruppene. BMD i ryggvirvlene økte noe mer i gruppene som fikk parathyroid hormon alene eller i kombinasjon med alendronat sammenliknet med gruppen som fikk alendronat alene. Parathyroid hormon alene hadde liten virkning på BMD i hoften, mens alendronat alene eller i kombinasjon med parathyroid hormon ga en økning på 2 –3 %. Doseringen var høyere enn dosen som er godkjent.

4.4 Parathormon etter antiresorptiv behandling.

En kohortstudie (Rittmaster 2000) kan tyde på at alendronat gitt etter behandling med parathyroidhormon kan øke benteiteten ytterligere og uavhengig av det som ble oppnådd med teriparatide (SMM 2004).

En liten randomisert kontrollert klinisk studie som kun foreligger som konferansepresentasjon (Ettinger 2003) har sett på effekten av teriparatide hos pasienter som tidligere har stått på antiresorptiv behandling med alendronat eller raloxifen. Etter behandling med teriparatide økte BMD i korsryggen signifikant og økningen i gruppen som tidligere hadde fått behandling med raloxifen var signifikant større enn økningen i gruppen som tidligere hadde stått på alendronat. Når det gjelder lårhalsen var det, etter en nedgang i BMD i starten, ingen endring etter 12 måneder i gruppen som tidligere hadde stått på alendronat. I gruppen som tidligere hadde stått på raloxifen var det en økning som ikke var signifikant. Ytterligere dokumentasjon er nødvendig for å belyse hvordan tidligere antiresorptiv behandling påvirker effekten av teriparatide (SMM 2004 s. 7).

4.5 Parathormon versus østrogen hos kvinner med osteoporose.

To små studier (Cosman 2001, Lindsay 1997) som kan ha overlappende pasientmateriale viste 25 – 30 % reduksjon i ryggvirvelbrudd for pasienter behandlet med teriparatide og østrogen sammenliknet med pasienter som ble behandlet med østrogen alene (SMM 2004).

Effekt av Forsteo hos menn omtales ikke her.

4.6 Oppsummering

Senter for medisinsk metodevurdering konkluderer sin systematiske gjennomgang av parathormon bla med følgende:

- Foreliggende studier viser at behandling med parathyroidhormon reduserer risikoen for virvelbrudd i ryggen. Det er ikke vist signifikant effekt på risikoen for hoftebrudd.
- Det er også vist gunstig effekt av parathormon på benteiteten i ryggvirvler og lårhals, mens det ikke er noen klar effekt på benteitet i hofte. Det er ingen eller negativ effekt på benteitet i underarm.
- Parathyroidhormon øker benteiteten mer enn alendronat eller østrogen.

- Det gjenstår flere ubesvarte spørsmål bla knyttet til effekten av parathyroidhormon på de vanligste osteoporotiske ikke-vertebrale brudd og varigheten av effekten.

Når man ser i forhold til en helseøkonomisk vurdering er etter Legemiddelverkets oppfatning er de viktigste funnene når det gjelder effekten av teriparatide på kvinner med etablert osteoporose de følgende:

- Teriparatide reduserer risikoen for virvelbrudd.
- Teriparatide reduserer risikoen for total antall ikke-vertebrale brudd, men det er ikke vist signifikant effekt på risiko for hoftebrudd.
- Det foreligger lite kunnskap om behandlingseffekter utover behandlingsperioden på 18 måneder.
- Dokumentasjonen for effekt på brudd hviler på kun en studie og denne inkluderte i hovedsak pasienter som tidligere ikke hadde stått på antiresorptiv behandling. Det er imidlertid søkt om refusjon for pasienter som i hovedsak har stått på antiresorptiv behandling. Dette introduserer en usikkerhet om hvorvidt effektdata kan overføres til pasientene det er søkt refusjon for.

4.7 Bivirkninger

Når det gjelder bivirkninger forekom kvalme, hodepine og svimmelhet hyppigere hos pasienter som fikk teriparatide sammenliknet med placebo (Neer 2001). Dette gjaldt særlig de som fikk den høyeste styrken. Reaksjoner på injeksjonsstedet forekom også hyppigere. Hyperkalsemi er en mulig komplikasjon ved behandling med parathyroid hormon og flere kvinner i teriparatidgruppen fikk dette. Problemene var størst hos de som ble behandlet med høye styrker.

Frafallet var betydelig i de fleste studiene og varierte mellom 20 og 37 % (SMM 2004 s. 8). Vanlige årsaker var bivirkninger og problemer med injeksjonene.

5 *En legemiddeløkonomisk analyse av teriparatide*

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

Modellen bruker en Monte Carlo simulering dvs at et stort antall individer kjøres gjennom modellen og opplever ulike hendelser baser på sannsynligheter for disse hendelsene (stokastisk modell). Resultatene når det gjelder helsenytte og kostnader for hvert enkelt individ summeres og det beregnes gjennomsnittlige kostnader, nytte og leveår. Hovedbegrunnelsen for valget av en slik modell framfor en kohortmodell der en gruppe pasienter kjøres gjennom modellen og fordeles på ulike hendelser er at det er mulig å variere kostnader, risiko og nytte knyttet til nye brudd i forhold til om pasienten har opplevd tidligere brudd eller ikke. Modellen forsøker slik sett å inkorporere nyere epidemiologiske data som viser at tidligere brudd har effekt på risikoen for nye brudd og mortaliteten som følge av disse. Modellen har sykler på 6 måneder der pasientene har risiko for hoftebrudd, virvelbrudd og underarmsbrudd eller de kan unngå brudd eller dø. Pasientene i modellen avviker fra den gruppen det er søkt refusjon for.

Sammenlikningsalternativ

Det er søkt om refusjon for pasienter som ikke har effekt av eller ikke kan bruke antiresorptiv behandling. Behandling med teriparatide er derfor sammenliknet med vanlig rutinebehandling med kalsium og vitamin D. Det ikke gjort en sammenlikning av teriparatide og bisfosfonater eller raloxifen. Så lenge man holder seg til pasientgruppen definert over synes valget av sammenlikningsalternativ rimelig.

5.1.4 Modellering av brudd

Som vi har sett over er det ikke uten videre gitt hvordan man skal måle frekvensen av brudd som skyldes osteoporose. Alle brudd disse pasientene opplever kan ikke sees som osteoporotiske. I Neers studie ble alle radiografiske vertebrale brudd og alle radiografisk bekreftede ikke-vertebrale brudd som ble bedømt å være lavenergibrudd brukt som primære endepunkt. I den helseøkonomiske analysen har man brukt risikoreduksjonen for å oppleve de primære endepunktene i Neers studie som estimat for effekten av teriparatide. Når det gjaldt risikoreduksjonen for å oppleve ikke-vertebrale lavenergibrudd var denne i Neers studie 53 % (s. 1437).

Det er kun kliniske brudd som modelleres. Som utgangsrisiko i modellen har man dermed brukt data om alle vertebrale-, hofte- og underarmsbrudd og ikke bare osteoporotiske brudd. Bruken av kliniske brudd i modellen begrunnes med at det er bedre data tilgjengelige for kliniske enn for radiografiske brudd. Det kan også føyes til at kliniske brudd er helseøkonomisk mest relevante siden det først og fremst er de som fører til behandling. I og med at vi kun har data om teriparatides effekt på radiografiske vertebrale brudd er imidlertid dette en kilde til usikkerhet. Det antas at risikoreduksjonen for kliniske virvelbrudd er lik risikoreduksjonen for radiografiske målte virvelbrudd slik det ble målt i Neers studie. Denne settes dermed til 0,65. Videre antas det at risikoreduksjonen for kliniske hoftebrudd er lik den risikoreduksjonen for alle ikke-vertebrale lavenergibrudd man fant i Neers studie. Denne settes til 0,53. Her antas at det at risikoreduksjonen for hoftebrudd er lik som for alle ikke-vertebrale brudd noe som er svært usikkert. Videre antas det at alle hoftebrudd er lavenergibrudd noe som også kan være en overdrivelse. Man antar dermed at alle hofte, rygg og underarmsbrudd er osteoporotiske i denne populasjonen.

Effekten av behandling med 20 µg Forsteo på de ulike typene brudd var ikke signifikant hver for seg. Dette gjelder også lårhalsbrudd og underarmsbrudd. I søknaden anføres det at det er rimelig å anta at Forsteo også har effekt på lårhalsbrudd selv om man ikke fant en signifikant risikoreduksjon for lårhalsbrudd i den pivotale kliniske studien. Dette begrunnes med at Forsteo øker benmassen i alle områder av hoften, at Forsteo signifikant reduserer totalantallet ikke-vertebrale brudd, at det for hvert enkelt type brudd alltid var færre brudd i Forsteo-gruppen enn i placebo-gruppen og at analyser av kortikalt ben (dvs ytterste lag av kompakt benvev) i hofte viser økt frakturstyrke etter behandling med Forsteo (s. 22 i søknaden).

Selv om disse argumentene kanskje kan tale for at Forsteo har en effekt på forekomsten av lårhalsbrudd sier de lite om hvor stor denne effekten er. I den helseøkonomiske modellen antas det at risikoreduksjonen for lårhalsbrudd ved behandling med Forsteo er like stor som for alle ikke-vertebrale lavenergibrudd totalt dvs 53 %. Det kan imidlertid være stor forskjell i effekten på ulike typer brudd og det er ikke gitt at effekten for lårhalsbrudd vil være lik effekten for det totale antallet ikke-vertebrale brudd. Selv om Forsteo øker benmassen i hoften

sier dette lite om hvor stor effekt man ut fra dette skal anta på lårhalsbrudd siden det ikke er etablert noen eksakt relasjon mellom BMD og risiko for brudd. Økningen av benmassen i hoften er også liten. 3,6 % økning fra baseline sammenliknet med placebo mot 8,6 % for ryggraden (Neer 2001 s.1438). Nå er ikke BMD eneste egenskap ved ben som har betydning for styrken – også andre egenskaper knyttet til mikroarkitektur har betydning. Det er imidlertid ikke etablert noen klar sammenheng mellom slike egenskaper og bruddrisiko. Størrelsen på reduksjonen i risikoen for å oppleve hoftebrudd er svært sentralt da det er hoftebrudd som har de største konsekvenser for pasientenes livskvalitet og for behandlingskostnader.

Legemiddelverket etterlyste derfor en bedre begrunnelse for eller ytterligere dokumentasjon for at man kan anta at effekten av Forsteo på lårhalsbrudd er like stor som effekten på ikke-vertebrale brudd totalt. I sitt svar trekker Eli Lilly inn ytterligere dokumentasjon som viser at teriparatide øker BMD og forbedrer mikroarkitekturen i benvevet. Dette gir imidlertid ikke bedre grunnlag for antakelsen om størrelsen på risikoreduksjonen for hoftebrudd.

I mangel av dokumentasjon for hvilken risikoreduksjon for hoftebrudd som er mest rimelig å operere med er det viktig å gjøre en sensitivitetsanalyse som analyserer effekten av denne antakelsen på kostnadseffektiviteten. Dette er gjort for det første året etter hoftebrudd (se punkt 5.5).

Neers studie viser ingen eller negativ effekt på bentettheten i underarmen (Neer 2001 s. 1438). Dette er et konsistent funn også i andre studier (SMM 2004 s. 8). Det ble i Neers studie ikke vist signifikant reduksjon i brudd i underarmen. Til tross for dette er det i den helseøkonomiske analysen antatt samme risikoreduksjon for brudd i underarmen som for det sammensatte målet ikke-vertebrale brudd. Legemiddelverket kan ut fra det som er sagt ovenfor ikke se at det finnes grunnlag for denne antakelsen. Det er dermed heller ikke grunnlag for å regne med reduserte behandlingskostnader eller bedret livskvalitet som følge av unngåtte underarmsbrudd. Fordi underarmsbrudd krever lite ressurser og reduserer livskvaliteten lite påvirker dette antakelig resultatene av modellen i liten grad.

Modellen er basert på en pasientpopulasjon bestående av 69 år gamle kvinner med redusert benmineraltetthet og minst ett brudd i ryggen. Siden risikoen for nye brudd er størst i perioden nærmest etter et brudd kjøres modellen for to ulike grupper kvinner:

- Kvinner som hadde brudd for så lenge siden at det ikke er forhøyet risiko for nye brudd.
- Kvinner som nylig har hatt brudd. Det antas at disse kvinnene starter behandling rett etter brudd og har en forhøyet risiko for nye brudd og død i en periode på ett år. Fordi risikoen er høyere kan det også unngås flere brudd i denne gruppen.

Kontrollgruppen er en gruppe kvinner som kun får behandling med kalsium og vitamin D.

5.1.5 Beregning av basisrisiko for brudd.

Målsetningen i denne del av modellen er å finne risikoen for brudd hos kvinner med etablert osteoporose i omtrent samme alder, BMD og forekomst av tidligere brudd som i den kliniske studien.

Man finner risikoen for brudd i en gjennomsnittlig norsk kvinnelig menopausal befolkning. Tallene er hentet fra følgende kilder:

- Hoftebrudd. Aldersfordelt risiko for hoftebrudd i Oslo. (Lofthus 2001).
- Virvelbrudd og underarmsbrudd. Risikoen er basert på en studie i Malmø da norske tall mangler (Kanis 2000).

Der det mangler data om frakturrisiko fra Norge har man antatt at forholdstallet mellom brudd i ulike kroppsdelar er som i Sverige. Tilgjengelige data tyder på at det er konsistente forholdstall mellom ulike typer brudd i den vestlige verden (Kanis 2002 s. 51). Denne antakelsen synes derfor rimelig. Det brukes data for kliniske brudd. Dette er rimelig, men introduserer en usikkerhet.

Risikoen for brudd er avhengig bla av alder og BMD. 69-årige kvinner med etablert osteoporose er aktuelle for behandling med Forsteo og disse har høyere risiko for brudd enn normalbefolkningen i samme aldersgruppe. Risikoen for denne gruppen (relativ risiko) er funnet ved å ta utgangspunkt i benmineraltettheten målt ved lårhalsen i Neers studie. Gjennomsnittlig t-score i denne gruppen var 2,34, dvs at BMD var 2,34 standardavvik lavere enn for friske unge kvinner. I modellen ønsker en imidlertid å bruke data om hvor mye lavere BMD er i forhold til friske kvinner i samme aldersgruppe. Dette uttrykkes ved Z-score dvs antall standardavvik fra verdien til gjennomsnittet i aldersgruppen.

Det finnes konverteringstabeller mellom T-score og Z-score basert på observasjonsstudier. En T-score på 2,34 tilsvare en Z-score på 0,69 for 69 år gamle kvinner. Dvs at kvinnene i studien hadde BMD 0,69 standardavvik lavere enn normalsbefolkningen av 69-årige kvinner. Z-scoren brukes så til å beregne den relative risikoen for brudd. Dette er basert på en meta-analyse over hvor godt BMD predikerer brudd (Marshall 1996). Ut fra denne studien finner man tall på hvor mye bruddrisikoen øker når BMD reduseres med 1 standardavviks målt ved Z-score for kvinner i denne alderen. En T-score på 2,34 gir f. eks 4,32 ganger så høy risiko for vertebrale brudd som for gjennomsnittet av 69-årige kvinner. Den absolutte risikoen for brudd for gjennomsnittet av 69-årige kvinner har man fra observasjonsstudier. Dermed kan man også beregne den absolutte risikoen for brudd for norske kvinner med samme kjennetegn (alder og BMD) som i den kliniske studien.

Data fra lårhalsen predikerer lårhalsbrudd bedre enn målinger andre steder i skjelettet og data fra lårhalsen predikerer andre typer brudd like godt som målinger andre steder på skjelettet. Målinger i lårhalsen foretrekkes derfor og anbefales brukt for diagnostisering (Kanis 2002 s. 52). Generelt er det slik at jo lavere BMD, jo høyere risiko for brudd. Sammenhengen mellom benmineraltetthet og bruddrisiko er imidlertid fortsatt til en viss grad usikker. Dessuten spiller andre faktorer inn slik at den aldri kan etableres en gang for alle. Det finnes mao også andre predikatorer. Enda mer usikkert er hvor stor endring i bruddrisiko man kan få ved å endre BMD med en gitt verdi.

Tabell 4. Relativ risiko for brudd hos 69-årige kvinner med etablert osteoporose er i tabellen nedenfor gjengitt i forhold til normalbefolkningen i samme aldrer.

Bruddsted	Relativ risiko
Rygg (virvelbrudd)	4,32
Hofte	3,4
Underarm	1,26

Risikoen for virvelbrudd er altså beregnet å være 4,32 ganger høyere enn i en norsk normalbefolkning av kvinner på 69 år

I tillegg bygger man inn i modellen at risikoen for brudd også er avhengig av tiden siden forrige brudd. Modellen bygger her på tall fra en upublisert studie i Malmø (Johnell 2003). Ut fra denne studien beregner man risiko for brudd som en funksjon av kjønn, alder og tid siden forrige brudd. Risikoen for brudd var høyest rett etter bruddet og falt så gradvis ned til risikoen i befolkningen generelt.

Bruddrisikoen i kontrollgruppen uten behandling blir da som følger:

- Inntil man får brudd brukes den relative risikoen i forhold til normalbefolkningen i samme aldersgruppe. Kall basisrisikoen.
- Når en pasient får et brudd brukes bruddrisikoen basert på Malmø-studien i 5 år.
- Etter 5 år går man tilbake til basisrisikoen.

Tallene er overført til Norge ved å multiplisere med den aldersspesifikke relative forskjellen i risiko for hoftebrudd i Norge og Sverige.

5.1.6 Modellering av effekten av teriparatide utover behandlingsperioden

En annen sentral forutsetning er effekten av teriparatide utover behandlingsperioden på 18 måneder. Det forutsettes at teriparatide fortsatt har effekt på risikoen for brudd inntil 5 år etter at behandlingen er avsluttet. Størrelsen på effekten er hentet fra den åpne oppfølgingsstudien. Referanse er her en upublisert studie av Lindsay som kun foreligger som en konferansepresentasjon (Lindsay 2001). Risikoreduksjonene som er brukt i den helseøkonomiske modellen er oppgitt å være 41 % for virvelbrudd i ryggen og 48 % for hofte- og underarmsbrudd. Den siste er senere korrigert til 42 %. Vi antar at risikoreduksjonen for hoftebrudd også her er en antakelse basert på risikoreduksjonen for ikke-vertebrale brudd totalt. Etter de 5 årene antas det at effekten umiddelbart faller til null, dvs at de som fikk teriparatide får samme risiko som hvis de ikke hadde fått behandling. Risikoreduksjonen for hoftebrudd er ikke omtalt i konferansepresentasjonen som er tilgjengelig for oss. Det er heller ikke de relative risikoreduksjonene. Det står i den helseøkonomiske analysen ikke hvilket tidsrom resultatene gjelder for, men i brev fra Eli Lilly av 13. februar oppgis det at effekt på virvelbrudd gjelder etter 18 måneders oppfølging. Når det gjelder virvelbrudd er det risikoreduksjonen for radiografisk målte brudd som er oppgitt. Når det gjelder andre typer brudd er det ikke oppgitt hvordan de er definert eller målt.

Forutsetningene når det gjelder risikoreduksjon i 5 års perioden etter behandlingen er avbrutt virker svært usikre:

- De er basert på en åpen studie. Det var også tillatt for pasientene å bruke andre legemidler mot osteoporose, inkludert antiresorptiv behandling. Etter 18 måneder brukte 54 % av kvinnene slik behandling (Lindsay 2001).

- Det finnes kun data om effekt på brudd etter 18 måneders oppfølging og ikke etter 5 år som det antas effekten vil være.
- Risikoreduksjonen for hoftebrudd er basert på risikoreduksjonen for summen av ikke vertebrale brudd.
- Risikoreduksjonen for virvelbrudd er basert på måling av radiografiske brudd mens det er kliniske brudd som er modellert.

Til tross for at risikoreduksjonen for brudd utover behandlingsperioden er svært usikker er det ikke gjort en sensitivitetsanalyse i den opprinnelige modellen.

5.1.7 Mortalitet i kontrollgruppen

Hoftebrudd fører til økt mortalitet. I det første året etter et hoftebrudd øker risikoen for død med 2 til over 10 ganger avhengig av alder. Men dårlig helse forut for hoftebruddet bidrar antakelig til en god del av dødeligheten. Studier som kontrollerer for tidligere sykkelighet viser at en betydelig del av dødeligheten skyldes andre sykdommer (komorbiditet) (Kanis 2002 s. 56). Den økte dødeligheten etter hoftebrudd ujustert bør derfor ikke brukes i helseøkonomisk analyser siden ikke all denne dødeligheten kan unngås ved å unngå hoftebrudd. Man kan f. eks anta at den akutte økningen i dødelighet i de 6 første månedene kan unngås ved å unngå hoftebrudd. Kanis beregner ut fra en slik antakelse at 48 % av dødsfallene det første året etter et hoftebrudd skyldes selve hoftebruddet og kan unngås ved å forebygge bruddet. Kanis finner at personer med tidligere virvelbrudd har høyere dødelighet, men det er ingen akutt overdødelighet i perioden rett etter bruddet. Det er imidlertid en akutt overdødelighet knyttet til lav BMD. Kanis antar derfor ingen ytterligere overdødelighet knyttet til virvelbrudd og ingen effekt av medikamentell behandling dødelighet som følge av virvelbrudd.

I en annen artikkel av Kanis hevdes det at økningen i dødelighet rett etter hoftebrudd kan dekomponeres i dødelighet som skyldes osteoporose og dødelighet som skyldes komorbiditet (Kanis 2003). Overdødeligheten over lang tid antar de stort sett skyldes komorbiditet. Forskjellen mellom overdødelighet rett etter brudd og langvarig overdødelighet kan antas å være forårsaket av osteoporose. I denne artikkelen kom man fram til at ca 23 % av dødsfallene etter hoftebrudd var kausalt relatert til bruddet. Denne dødeligheten kan antas å være reversibel.

Eli Lillys modell henter risiko for død etter brudd fra en upublisert studie i Malmø (Johnell 2003). Dødelighet beregnes som en funksjon av kjønn, alder og tid siden brudd. Dødeligheten er høyest rett etter bruddet og faller så til den igjen når dødsrisikoen i den generelle befolkningen etter 5 år. Til forskjell fra Kanis finner Johnell i denne artikkelen signifikant høyere dødelighet rett etter kliniske vertebrale brudd, noe som tyder på overdødelighet som følge av bruddet. Tallene er overført til Norge ved å multiplisere ved den aldersspesifikke relative forskjellen i risiko for død i Norge og Sverige. Det regnes med overdødelighet som følge av hofte og virvelbrudd, men ikke som følge av underarmsbrudd.

I Johnells artikkel oppgis det tall for dødeligheten for menn og kvinner i ulike aldersgrupper fordelt på 0 – 5 år etter brudd. For hoftebrudd og kliniske vertebrale brudd er overdødeligheten sammenliknet med normalbefolkningen klart størst rett etter brudd og synker så. Det gjøres ingen forsøk på å beregne hvor stor andel av dødsfallene som er kausalt relatert til bruddet. Når det i den helseøkonomiske analysen sies at dødsrisikoen er hentet fra Johnells studie går vi derfor ut fra at det er tall for dødsfall uansett årsak som ligger til grunn

og at tallene ikke er justert for at en stor del av dødsfallene kan skyldes komorbiditet. Det understrekes i Johnells artikkel at de ikke registrerte komorbiditet og at spørsmålet om noen av dødsfallene kan unngås blir spekulasjoner.

Det er derfor i modellen regnet med at et høyere antall dødsfall skyldes osteoporose og potensielt kan unngås ved å behandle eller forebygge osteoporose enn det som er rimelig. Man regner dermed også med at et større antall dødsfall kan unngås som følge at teriparatide reduserer frekvensen av brudd enn det det er grunnlag for.

Dette bør behandles i en sensitivitetsanalyse. Dette er gjort, men dødeligheten er her kun redusert med 30 % og 50 %. Med utgangspunkt i artiklene til Kanis og Johnell kunne det være rimelig å gjøre en sensitivitetsanalyse der bare 25 % av bruddene kan unngås. Refusjonssøker har siden gjort en ekstrapolering av dataene til en 75 % reduksjon i dødeligheten. Denne viser en økning i kostnadene per kvalitetsjusterte leveår på ca 45 000 kroner.

5.2 Helseeffekter i pasientpopulasjonen det er søkt refusjon for

Det er søkt om refusjon for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med alvorlig osteoporose som ikke responderer på antiresorptiv behandling. Definisjon på en non-responder er en pasient som etter 6 – 12 måneder ikke har oppnådd en tilfredstillende utvikling i BMD eller har opplevd et nytt lavenergibrudd.
- Pasienter med alvorlig osteoporose som ikke tolererer antiresorptiv behandling

I definisjonen av ikke-respondere er det altså inkludert kvinner som ved behandling med antiresorptiv behandling likevel opplever et nytt lavenergibrudd. Det finnes imidlertid ingen legemidler som kan gi en garanti mot nye lavenergibrudd. At en kvinne får et nytt lavenergibrudd er derfor ikke nødvendigvis ett tegn på at behandlingen ikke har effekt. Flere påfølgende lavenergibrudd vil derimot være et tydeligere tegn på at behandlingen ikke har effekt. Legemiddelverket finner det derfor rimelig å kreve minst to lavenergibrudd under antiresorptiv behandling for at behandlingen skal anses å være mislykket. Heller ikke to brudd er noen garanti for at behandlingen ikke har effekt, men er et rimelig kompromiss.

Eli Lilly har ikke definert hva som menes med utilfredstillende utvikling i BMD. Dette er vanskelig da man må regne med at alle pasientene, også de som har effekt av antiresorptiv behandling, vil oppleve en gradvis reduksjon i BMD. Effekten av antiresorptiv behandling på BMD er vist ved forskjeller i gjennomsnittlig utvikling mellom placebogruppen og gruppen som fikk aktiv behandling. Så lenge man ser på individuelle pasienter blir det svært vanskelig å spesifisere hvilken utvikling i BMD som viser at behandlingen ikke har effekt. Det er vanskelig å bestemme ved hvilke tidspunkter og hvilke steder i skjelettet målingene skal foretas. Det er også vanskelig å bestemme hvor ofte BMD bør måles og å bestemme grensen for en utilfredstillende utvikling.

Som vi har sett var pasientpopulasjonen i hovedstudien en mer generell gruppe osteoporosepasienter bestående av kvinner mellom 30 og 85 år (gjennomsnitt 69 år) med etablert osteoporose. Gruppen det søkes om refusjon er en liten undergruppe av denne populasjonen. Dette betyr at man ikke automatisk kan trekke den slutning av effektresultatene i studien også vil gjelde for pasientpopulasjonen det er søkt om refusjon for.

5.3 Helsenytt

For å anslå effekten av behandling med teriparatide på livskvalitet må man anslå livskvalitetstapet som følger av et brudd slik at man kan beregne gevinsten ved å unngå eller utsette brudd. Man har i modellen brukt kvalitetsjusterte leveår (QALY) for å måle helsenytt av behandling med teriparatide. Det er vanlig at ulike studier gir ulike resultater når det gjelder livskvaliteten i de ulike sykdomstilstandene man forsøker å måle. Det kan være mange kilder til slik variasjonen men noen av dem skyldes forskjeller i målemetoder:

- Kilde til livskvalitetsverdien: Dette dreier seg om hvorvidt pasienten vurderer egen tilstand eller en hypotetisk tilstand. Det trenger heller ikke være en pasient som vurderer en tilstand men helsepersonell eller et representativt utvalg av befolkningen. Det har vært hevdet at når formålet er å opplyse beslutninger om ressursfordeling bør verdiene til samfunnet (dvs representativt utvalg av befolkningen) være best egnet (Nord 1999 s. 90). Det er imidlertid ingen enighet om dette.
- Hva vurderes dvs hvordan er tilstanden beskrevet: Dette kan gjøres ved hjelp av vignetter, sykdomsspesifikke måleinstrumenter eller generiske måleinstrumenter. Spesifikke måleinstrumenter muliggjør ikke sammenlikning på tvers av sykdommer og er lite egnet. Ved valg av generiske mål er det viktig at målene gjenspeiler de variasjoner i sykdomstilstanden som finnes i befolkningen og at populasjonen i den helseøkonomiske modellen tilsvarer populasjonen brukt for å måle livskvaliteten.
- Verdsetnings teknikk: Standard gamble, time trade off eller rating scale er ulike teknikker. Resultatene kan også variere med om man bruker standard gamble eller time trade off direkte eller om standard gamble eller time trade off er brukt indirekte via generisk måleinstrumenter.
- Referansetilstand: Dvs hva som er ytterpunktene i variasjonen i livskvalitet. QALY forutsetter at alle helsetilstander plasseres på en skal mellom 0 og 1. 0 er ofte død, men 1 kan være perfekt helse eller f. eks beste helse for din aldersgruppe. Det kan være forskjell på de to siste. Må ha felles skala uavhengig av alder dvs at 1 = perfekt helse. Når man beregner helsetapet for en hendelse kan man ikke sammenlikne med perfekt helse hvis populasjonen generelt er gammel.

For kontrollgruppen av friske med osteoporose bruker modellen data fra svenske spørreundersøkelser der man har målt livskvaliteten i ulike aldersgrupper for menn og kvinner (Lundberg 1999). Livskvalitetsverdiene etter ulike typer brudd er basert på en studie fra Malmø (Zethraeus 2002). Fordi studien fra Malmø ikke samlet inn data om livskvalitet før bruddet måtte man ta utgangspunkt i de generelle spørreundersøkelsene for å beregne livskvalitetstapet som følge av brudd. Ved å dele livskvaliteten etter de ulike typene brudd på livskvaliteten for friske innen samme aldersgruppe og kjønn fant man den prosentvise reduksjonen i livskvalitet (nytt) som følge av de ulike typene brudd. Dermed finner man en multiplikator for de ulike typene brudd.

Tabell 5. Helsenytt med og uten brudd i ulike aldersgrupper. Tabellen viser også den multiplikator som er brukt for å beregne livskvalitetstapet som følge av ulike typer brudd i Eli Lillys og Kanis studier.

	Eli Lilly Multiplier	Aldersgruppe:				Kanis Multiplier
		50 -59	60 - 69	70 - 79	80-	
Frisk	1	0,91	0,87	0,7	0,6	1
Virvelbrudd	0,63	0,57	0,55	0,44	0,38	0,91
Hoftebrudd	0,79	0,72	0,69	0,55	0,48	0,8
Underarmsbrudd	0,87	0,79	0,76	0,61	0,52	0,98

Livskvaliteten til en person mellom 70 og 79 år som har hatt hoftebrudd relativt nylig får man ved å ta livskvaliteten til en frisk 70 – 79-åring (0,7) og multiplisere med multiplikatoren for hoftebrudd på 0,79. Man kommer da fram til verdien 0,55. Man har også antatt lavere livskvalitet i årene som følger bruddene. For hoftebrudd har man antatt en verdi 0,9 ganger verdien til friske i samme alder og for virvelbrudd 0,93 ganger verdien til friske i samme alder. For underarmsbrudd er det antatt et livskvalitetsreduksjon kun i 6 mnd.

Studien fra Malmø (Zethraeus 2002) var basert på at pasientene selv fylte ut spørreskjemaer sendt i posten. Studien var en pilotstudie. Spørreskjemaene var EuroQol-5D og SF-36 som er vanlige spørreskjemaer å bruke for å måle livskvalitet. For EuroQol-5D eksisterer det en konverteringstabell for helsetilstandene til en skala mellom 0 og 1 basert på Time Trade Off. En svakhet ved undersøkelsen var den lave svarprosenten som etter 2 uker lå mellom 18 % og 42 % for de ulike bruddene og ved senere tidspunkter lå enda lavere. Dette resulterte i at man hadde svar for få personer med de ulike typene brudd. Dette gjelder særlig brudd i ryggen. Dette gjør at resultatene må brukes med forsiktighet.

Denne studien finner at virvelbrudd i ryggen fører til omtrent de samme konsekvensene i form av kostnader og tap av livskvalitet som hoftebrudd. Dette har ikke vært antatt i tidligere studier. Man konkluderer derfor med at det er behov for flere studier.

Livskvalitetsverdiene for virvelbrudd i Malmø-studien ligger lavere enn i mange andre studier (Kanis 2002 s. 62). Kanis baserer sine livskvalitetsverdier på en systematisk gjennomgang av studier av livskvalitet etter brudd. Han velger ut de studiene som har høyest kvalitet og baserer verdiene som brukes i sin modell på disse. Livskvalitetsverdier for friske i Storbritannia fordelt på alder finner Kanis i studien til Kind. Verdiene varierer mellom 0,85 for 50 – 55 åringer og 0,7 for 80 – 85 åringer. Verdiene ligger generelt noe lavere enn tallene fra Sverige. Når det gjelder livskvalitet etter hoftebrudd er tallene svært like mens de svenske tallene ligger vesentlig lavere enn verdiene Kanis bruker for virvelbrudd og underarmsbrudd. Særlig verdiene for virvelbrudd avviker betydelig. Verdiene for livskvalitet etter virvelbrudd som er brukt i modellen er vesentlig lavere enn for hoftebrudd. Dette er overraskende tall og avviker fra andre studier og avviker fra flere andre studier som har sett på livskvalitet etter kliniske virvelbrudd. Eli Lilly har henvist til tre andre studier som støtter resultatene fra Zethraeus studie. Uansett synes det rimelig å konkludere med at anslagene rundt livskvalitet etter brudd og da særlig virvelbrudd er beheftet med vesentlig usikkerhet.

Pasientene i studien fra Malmø ble rekruttert ved den ortopediske avdelingen ved Malmø universitetssykehus. Som vi tidligere har vært inne på er det antakelig kun ett mindretall av virvelbruddene som fører til at pasientene oppsøker lege og av disse er det igjen et mindretall som blir henvist til sykehus. Denne studien kan dermed kun si noe om livskvaliteten til pasienter som kommer i kontakt med sykehus som følge av virvelbrudd. Vi vet ikke om livskvaliteten i denne studien er representativ for pasienter som ikke blir henvist til sykehus. Studiens kostnadsperspektiv. I og med at det kan være grunn til å anta at det er pasientene med de mest alvorlige plagene som henvises til sykehus kan det være grunn til å anta at bruken av tall fra Malmø-studien fører til at livskvalitetstapet som følge av brudd overdrives og at effekten av teriparatide dermed overvurderes.

5.4 Kostnader

5.4.8 Direkte kostnader

I den helseøkonomiske modellen skilles det mellom akutte kostnader som inntreffer i det første året etter et brudd og langtidskostnader de påfølgende årene. Underarmsbrudd antas kun å føre til merkostnader det første året.

Akutte kostnader forbundet med hoftebrudd, virvelbrudd og underarmsbrudd i Norge hentes fra en studie av Andersen (Andersen 1995). Studien til Andersen er en grundig beregning av kostnader som følge av brudd.

Når det gjelder lårhalsbrudd det første året inkluderer dette legebesøk, ambulansetransport, kirurgi og oppfølging. Det er inkludert komplikasjoner som følge av operasjoner og re-operasjoner. Pasientene er også fordelt i forhold til hva slags oppfølging de trenger: noen må legges inn i sykehjem, andre får opphold i rehabiliterings institusjon og blir så skrevet ut, andre får fysioterapi men bor hjemme. En del pasienter vil trenge hjemmehjelp. Disse andelene er basert på en dansk og en norsk studie. Det er bla antatt av 10 % av de som får lårhalsbrudd ender opp i sykehjem som en følge av bruddet. Det ble i studiene registrert personer som ble lagt direkte inn i sykehus fra eget hjem og som ble permanent utskrevet til sykehjem. Justert til priser fra 2002 blir kostnadene 193 000 kroner det første året etter et lårhalsbrudd i gjennomsnitt.

En del av pasientene får mer eller mindre alvorlige permanente skader som krever behandling og pleie utover det første året. Dette er beregnet å koste 43 100 kroner per pasient per år i gjennomsnitt.

Når det gjelder virvelbrudd inkluderer studien til Andersen kun pasienter innlagt i sykehus. Disse pasientene kostet 24 800 1994-kroner. Svensk statistikk viser imidlertid at kun 25 % av pasientene som søker behandling for virvelbrudd legges inn i sykehus. Man antar derfor at de resterende 75 % av pasientene med virvelbrudd har to legebesøk og en røntgenundersøkelse. Samlet gjennomsnittlig kostnad for pasienter med virvelbrudd som søker legehjelp beregnes til 7 400 kroner i 2002 priser.

Underarmsbrudd beregnes å koste 5400 kroner per pasient i 2002 priser.

Vi kan regne med at alle som får hoftebrudd eller underarmsbrudd vil oppsøke lege og få behandling. Slik er det ikke for virvelbrudd. Studier viser at så få som 1/3 av virvelbruddene blir oppdaget klinisk (Zethraeus 2002 s. 10). For virvelbrudd som ikke fører til legebesøk og behandling kan man ikke regne med de samme kostnader. Disse virvelbruddene er imidlertid ikke inkludert i modellen.

Når det gjelder kostnader de påfølgende år for virvelbrudd er disse hentet fra en studie av De Laet utført i Nederland (De Laet 1999) . I hvilken grad disse tallene er overførbare til Norge er usikkert og dette er ikke kommentert i den helseøkonomiske analysen. Man fant i denne studien at pasienter som fikk virvelbrudd allerede hadde større kostnader før bruddet, sannsynligvis som følge av komorbiditet. Det er justert for dette i kostnadsanslaget på ca 4 000 kroner per år. Det regnes kun med kostnader i tre år.

Behandlingskostnadene for pasienter som får teriparatide inkluderer 155 kroner per dag for legemidlet og ett årlig legebesøk, samt en røntgenundersøkelse hvert annet år. Legemiddelkostnadene tilsvarer en kostnad per år per pasient på 56 488 kroner inklusive moms. En mulig kostnad som er uteglemt er opplæring av pasientene i å sette injeksjoner. Betydningen av dette er imidlertid antakelig beskjeden.

5.4.9 Indirekte kostnader

Indirekte kostnader i form av f. eks produksjonstap er ikke inkludert i modellen. Dette er rimelig siden vi snakker om personer som stort sett ikke er i arbeid.

Det er i sensitivitetsanalysen trukket inn at teriparatide ved å føre til redusert dødelighet kan føre til økte kostnader ved å spare leveår. Dette henger sammen med at eldre personer generelt forbruker mer enn de produserer. Å inkludere relasjonen mellom personers produksjon og forbruk har vært kritisert med at dette vil diskriminere behandling av eldre vs yngre. På den annen side kan man si at ved ikke å ta med disse kostnadene vil man favorisere behandling som forlenger livet til eldre framfor behandling som forbedrer livskvaliteten. Legemiddelverket finner det rimelig at dette er tatt med i sensitivitetsanalysen og ikke i modellens base case.

5.4.10 Ubestemte kostnader

Slike kostnader er ikke inkludert.

5.4.11 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsoalternativene

Tabell 6. Oversikt over de ulike kostnadskomponentene i modellen

	Ingen behandling	Teriparatide	Differanse
Legemiddelkostnader	0	83 516	-83 516
Andre behandlingsokostnader	0	572	-572
Kostnader som konsekvens av underarmsbrudd	962	776	186
Kostnader som konsekvens av vertebrale brudd	10 054	8 093	1 961
Kostnader som konsekvens av hoftebrudd	250 707	221 720	28 987
Totale kostnader	261 723	314 677	-52 954

Resultatene av modellen presenteres for kvinner som følges fra de er 69 år til de er 100 år. Kostnader og effekter diskonteres med 3 %. Tabellen viser de totale kostnadene som genereres i løpet av kvinnenens gjenstående levetid. Tallene er hentet fra den helseøkonomiske analysen. I løpet av denne tiden sparer behandling med teriparatide inn i overkant av 31 000 kroner per kvinne som følge av reduserte behov for behandling av brudd. Dette mer enn oppveies av legemiddelkostnadene i løpet av de 18 måneder kvinnene behandles med teriparatide. Behandling med teriparatide fører i gjennomsnitt til økte netto kostnader på omkring 53 000 kroner for 69-årige kvinner med etablert osteoporose i løpet av deres gjenstående levetid. De klart største kostnadene skyldes hoftebrudd, men relativt sett gir teriparatide like store innsparinger på ressurser brukt til behandling av hoftebrudd som til vertebrale brudd.

5.4.12 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Merkostnadene knyttet til behandling med teriparatide gir ifølge modellen imidlertid også en helsegevinst i form av unngått brudd, vunne leveår og vunne kvalitetsjusterte leveår.

Tabell 7. Gjennomsnittlig antall nye brudd per pasient i gruppen som hadde siste brudd for en god stund siden.

Brudd	lårhalsbrudd	vertebrale brudd	underarmsbrudd
Ingen behandling	1,36	1,23	0,25
Teriparatide	1,29	1,07	0,22
Unngåtte brudd	0,07	0,16	0,04

I gruppen som hadde siste brudd relativt lenge før behandlingen med teriparatide startes vil hver kvinne i gjennomsnitt unngå 0,07 hoftebrudd, 0,16 vertebrale brudd og 0,04 underarmsbrudd i løpet av resten av deres levetid.

Tabell 8. Gjennomsnittlig antall nye brudd per pasient i gruppen som nylig har hatt brudd

Brudd	lårhalsbrudd	vertebrale brudd	underarmsbrudd
Ingen behandling	1,26	1,52	0,21
Teriparatide	1,07	1,09	0,17
Unngåtte brudd	0,19	0,43	0,04

I gruppen som har hadde brudd rett før behandlingen med teriparatide startes vil hver kvinne i gjennomsnitt unngå 0,19 hoftebrudd, 0,43 vertebrale brudd og 0,04 underarmsbrudd i løpet av resten av deres levetid. Man vil altså unngå flere brudd i gruppen som nylig har hatt brudd.

Tabell 9. Oversikt over kostnadseffektiviteten ved behandling med teriparatide sammenliknet med ingen behandling.

	Brudd langt tilbake:			Brudd nylig:		
	Kostnader	QALY	Leveår	Kostnader	QALY	Leveår
Ingen behandling	262 373	6,82	10,49	305 025	4,57	7,88
Teriparatide	315 249	7,13	10,85	317 662	4,90	8,29
Differanse	52 876	0,31	0,36	12 637	0,33	0,41
Inkrementell kostnadseffektivitet:						
Kostnad per QALY	171 564			38 248		
Kostnad per leveår vunnet	145 704			30 620		

Når man ser på pasienter som starter med teriparatide behandling en tid etter at de har hatt brudd gir modellen en kostnad på ca. 172 000 kroner per kvalitetsjusterte leveår spart. For pasienter som starter med teriparatide rett etter de har hatt brudd er kostnadene per kvalitetsjusterte leveår spart vesentlig mindre, kun 38 000 kroner. Kostnadseffektiviteten er altså vesentlig bedre i gruppen som nylig har hatt brudd. Her er merutgiftene ved behandling med teriparatide mindre, man unngår flere brudd og vinner flere leveår og kvalitetsjusterte leveår.

5.5 Sensitivitetsanalyser

Det ble gjort sensitivitetsanalyse kun for pasienter som starter behandling med teriparatide en tid etter siste brudd. Det ble kjørt enveis sensitivitetsanalyser (dvs der en variabel endres om

gangen) for gjennomsnittsalder på pasientene, ulike relative frakturrisikoer, kostnader variert mellom 80 og 120 %, helsenytt variert mellom 60 og 140 %, redusert overdødelighet med 30 og 50 %, effekten av teriparatide ble variert innenfor 95 % konfidensintervallet, diskonteringsrate mellom 0 og 5 % og om kostnad som følge av sparte leveår ble inkludert.

Resultatene er stort sett lite sensitive for variasjonen i parametrene med noen unntak. Hvis den relative risikoen for brudd sammenliknet med normalbefolkningen reduseres til 2 stiger kostnadene per QALY til 378 000. Hvis man inkluderer kostnader som følge sparte leveår stiger kostnadene per QALY til 455 000. Dette skyldes at når man lever lenger vil pasientene i denne aldersgruppen forbruke mer enn de produserer slik at forlenget levetid fører til netto utgifter for samfunnet.

Når effekten av teriparatide settes lik de øvre grensene i konfidensintervallet i Neers studie (risikoreduksjon på 45 % for virvelbrudd mot 65 % i base case, risikoreduksjon på 12 % for hoftebrudd og underarmsbrudd mot 45 % i base case) øker kostnadene per QALY til 211 000 kroner.

På grunn av usikkerheten rundt flere av antakelsene i den helseøkonomiske modellen er det viktig at det gjøres sensitivitetsanalyser. Da det også er sannsynlig at flere av parametrene samtidig avviker fra verdiene som er brukt i modellen er det også viktig at det gjøres flerveis sensitivitetsanalyser dvs at flere variable varieres samtidig. Dette er viktig for å få et mest mulig fullstendig bilde av usikkerheten knyttet til resultatene av modellen. Dette manglet i den opprinnelige modellen. Dette er tatt opp med Eli Lilly og Legemiddelverket påpekte følgende områder hvor vi ønsket ytterligere sensitivitetsanalyser:

1. Det er bra at det i modellen er gjort sensitivitetsanalyser der man varierer effekten i selve behandlingsperioden. Det er imidlertid ikke gjort sensitivitetsanalyser rundt anslagene over effekten i de 5 første årene utover behandlingsperioden. Dette er viktig fordi disse dette logisk sett henger sammen med effekten i selve behandlingsperioden. Økes eller reduseres effekten i forhold til modellens base case i selve behandlingsperioden er det rimelig å forvente at effekten også vil være øket eller redusert i de 5 etterfølgende årene. Det er i rapporten laget sensitivitetsanalyser der effekten er satt lik henholdsvis den høyest og den laveste verdien i konfidensintervallet i Neers studie. Det burde derfor også vært gjort tilsvarende sensitivitetsanalyser der effekten utover behandlingsperioden ble variert innenfor den høyeste og den laveste verdien i konfidensintervallet fra den åpen studien.
2. Det er gjort en sensitivitetanalyse der reduksjonen i livskvalitet er redusert til 60 % av base case. Denne antakelsen bør imidlertid også inngå i en flerveis sensitivitetanalyse.
3. I og med at usikkerheten særlig er knyttet til virvelbrudd er det viktig at det gjøres en sensitivitetanalyse der kun reduksjonen i livskvalitet etter virvelbrudd endres. Dvs at livskvalitetstapet etter hoftebrudd beholdes som i modellens base case mens livskvalitetstapet etter ryggbrudd settes 0,05 eller 0,1 lavere enn forhoftebrudd dvs at livskvaliteten etter virvelbrudd ligger 0,05 eller 0,1 over verdien etter hoftebrudd. Dette vil være i tråd med resultater fra andre studier og antakelsene i andre helseøkonomiske modeller.
4. Legemiddelverket ønsket også at reduksjonen i andel dødsfall som skyldes osteoporotiske brudd på 50 % inngikk i en flerveis sensitivitetanalyse.

Eli Lilly har utført sensitivitetanalysene de ble anmodet om og resultatene presenteres nedenfor. Man har her sett på et hovedalternativ der:

- 50 % av dødeligheten etter brudd tilskrives selve bruddet
- Livskvaliteten etter virvelbrudd reduseres med 0,87 mot 0,63 som tidligere ble brukt.

I tillegg til dette har man så variert antakelsene om effekten av teriparatide under og etter behandlingsperioden innenfor konfidensintervallet i de to studiene. Man har også variert om man kun har endret effektantakelsene for behandlingsperioden eller for perioden etter behandlingen eller begge to.

Analysen viser for det første at når man reduserer andelen av dødeligheten som tilskrives brudd til 50 % og øker livskvaliteten etter brudd til 0,87 øker kostnadene per QALY til 246 000 kroner. Resultatet endres mao en del, men modellen er ikke svært sensitiv for disse antakelsene. Når det gjelder variasjonene rundt legemidlets effekt viser imidlertid analysen at modellen er svært sensitiv for dette. Dette er vist i tabellen under.

Tabell 7. Kostnad per QALY gitt ulike alternativer. Kroner.

Antakelse	Gruppen med brudd langt tilbake	Gruppen med nylige brudd
Hovedalternativ	246 000	dominert
Alt. 1. ca 10 % risikoreduksjon i 5 årsperioden etter behandling	739 000	435 000
Alt. 2. ca 70 % risikoreduksjon i 5 årsperioden etter behandlingen avbrytes	102 000	dominert
Alt 3. ca 75 % risikoreduksjon under behandling og 70 % risikoreduksjon etter behandlingen avbrytes	87 000	dominert
Alt. 4. 45 % risikoreduksjon for virvelbrudd under behandling og 12 % risikoreduksjon for andre brudd. Ca 10 % risikoreduksjon etter at behandlingen avbrytes	1 093 000	1 040 000

Det kan hevdes at alternativ 3 og 4 kan vurderes som usannsynlige siden det er snakk om henholdsvis de laveste og høyeste verdiene fra alle konfidensintervallene fra 4 ulike effektparametere. Det er kanskje usannsynlig at alle disse 4 høyeste eller laveste verdiene vil være de sanne verdiene samtidig. På den annen side må vi huske på at dataene for effekten utover behandlingsperioden er svært usikre i og med at det er snakk om en åpen studie der vi kun har data etter 18 måneder og ikke for 5 år. Alternativ 1 framstår ut fra dette kanskje ikke så usannsynlig, her er det kun risikoreduksjonen i perioden etter at behandlingen avbrytes som er satt til laveste verdi. Det analysen uansett viser er at resultatene av modellen er svært sensitive for disse antakelsene. Analysen viser imidlertid også at det er vesentlig mer sannsynlig at behandling med teriparatide er kostnadseffektiv i gruppen som nylig har hatt brudd.

6 Diskusjon

6.1 En totalvurdering

Analysen av den helseøkonomiske modellen har vist at flere av modellens antakelser er usikre. Dette gjelder særlig antakelsene om effekten av teriparatide på lårhalsbrudd og antakelsene om effekten utover behandlingsperioden. Det gjelder også hvorvidt den dokumenterte effekten kan overføres til pasientgruppen det er søkt refusjon for. Det er også knyttet vesentlig usikkerhet til antakelsene som livskvaliteten etter virvelbrudd og til overføringen av svenske data til norske forhold.

En flerveis sensitivitetsanalyse har vist at modellens resultater særlig er sensitive for antakelsene om effekten av teriparatide. Av disse antakelsene er det særlig grunn til å trekke fram antakelsene om effekten av teriparatide etter at behandlingen er avsluttet. Sensitivitetsanalysen viser resultatet av modellen varierer mye når vi varierer effektanslaget innenfor konfidensintervallet fra den åpne oppfølgingsstudien. Det må i tillegg understrekes at disse effektanslagene bygger på en åpen studie som kun har data for 18 måneder, mens det i modellen er gjort antakelser om effekten over 5 år. Videre viser analysen at det er betydelig mer sannsynlig at behandling med teriparatide er kostnadseffektiv for kvinner som nylig har hatt brudd enn for kvinner som har hatt brudd en tid tilbake. Dette skyldes at risikoen for brudd er høyest rett etter ett brudd. Generelt sett synes det derfor ikke å være grunnlag for å konkludere med om teriparatide er kostnadseffektivt for kvinner med etablert osteoporose.

Dataene kan imidlertid tyde på at teriparatide kan være kostnadseffektivt for kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke kan bruke antiresorptiv behandling eller som ikke har tilfredstillende effekt av antiresorptiv behandling. Når det gjelder kvinner med etablert osteoporose som ikke har effekt av antiresorptiv behandling er det et usikkerhetsmoment at det mangler dokumentasjon om denne undergruppen spesielt. I og med at teriparatide har en annen virkningsmekanisme enn antiresorptiv behandling synes det imidlertid ikke å være grunnlag for å trekke den slutning at de fordi de ikke har effekt av antiresorptiv behandling heller ikke vil ha effekt av teriparatide.

6.2 Valg av refusjonsordning

Det er stor usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten ved bruk av teriparatide mot etablert osteoporose. Data kan imidlertid tyde på at teriparatide er kostnadseffektiv behandling for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke kan bruke antiresorptiv behandling pga bivirkninger eller kontraindikasjoner eller som ikke har tilfredstillende effekt av antiresorptiv behandling. Også dette er imidlertid beheftet med en viss usikkerhet.

Den gjennomgåtte dokumentasjon tyder altså på at Forsteo kun er kostnadseffektiv behandling for en mindre gruppe pasienter med etablert osteoporose. Nedenfor er det diskutert hvordan denne gruppen kan avgrenses gjennom kriterier.

1. Postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som ikke responderer på antiresorptiv behandling (bifosfonater eller raloxifen).

Det må imidlertid defineres hva en ikke-responder er. Her er det flere muligheter. Skal man knytte definisjonen til BMD eller brudd eller begge deler?

- a) BMD. Kvinner som i løpet av en 6 – 12 mnd periode ikke viser tilfredstillende utvikling i BMD er foreslått av refusjonssøker. Legemiddelverket finner det vanskelig å definere hva som utgjør en utilfredstillende utvikling i BMD og

foreslår at dette ikke gjøres til et kriterium. Effekten av anti-resorptiv behandling på BMD er vist ved forskjeller i gjennomsnittlig utvikling mellom placebogruppen og gruppen som fikk aktiv behandling. Så lenge man ser på individuelle pasienter blir det svært vanskelig å spesifisere hvilken utvikling i BMD som viser at behandlingen ikke har effekt. Det er ikke klart på hvilke tidspunkter og hvilken del av kroppen BMD bør måles. Det er heller ikke klart hvor ofte BMD bør måles og hvor grensen går for hva som er en utilfredstillende utvikling.

- b) Brudd. Refusjonssøker har foreslått formuleringen "eller har opplevd et nytt lavenergibrudd". Men det er intet legemiddel som kan garantere at man ikke får nye brudd. Anti-resorptiv behandling gir en viss risikoreduksjon for nye brudd men ingen garanti for å unngå brudd. Det fremste symptomet på etablert osteoporose er nettopp at man får nye brudd og ingen kjent behandling kan per i dag forhindre dette 100 %. Nye brudd trenger derfor ikke være bevis på at behandlingen ikke har effekt. Derfor bør det kreves gjentatte lavenergibrudd for at det skal være sannsynliggjort at behandlingen ikke har effekt. Minimum 2 synes å være et rimelig krav. Heller ikke to brudd er noen garanti for at behandlingen ikke har effekt men det er likevel ganske sannsynlig. Med lavenergibrudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd. Legemiddelverket har her fulgt definisjonen til SBU. Dette er en definisjon som kan overdrive forekomsten av lavenergibrudd, men hensynet til hva som er praktisk å bruke som kriterium i klinisk praksis veier her tyngst.

2. Kvinner med etablert osteoporose som ikke tolerer anti-resorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner.
3. For begge grupper kreves det at pasienter som skal få refusjon nylig skal ha hatt brudd. Kostnadseffektiviteten er betydelig bedre for pasienter som nylig har hatt brudd. Hva menes med nylige brudd? Studien som ligger til grunn for den helseøkonomiske analyse på dette punktet operer med intervaller på 1 år. Risikoen for nye brudd var største det første året etter ett brudd. Ut fra dette er det rimelig å begrense refusjon til pasienter som starter behandling med teriparatide innen 1 år etter de har hatt det siste lavenergibruddet.
4. Det refunderes kun behandling i 18 måneder.

Den nye svensk-norske terapianbefaling sier følgende om teriparatide: "man har liten erfaring med legemidlet og det ble funnet osteokarsinom hos rotter. Det siste er sannsynligvis ikke relevant for mennesker, men legemidlet må introduseres under kontrollerte former". Terapianbefalingen anbefaler at legemidlet forbeholdes leger med spesialkunnskap og stor erfaring med osteoporosebehandling. Legemiddelverket konkluderer ut fra dette at rett til å instituere behandlingen for trygdens regning bør forbeholdes spesialister i indremedisin.

Spørsmålet blir hvordan man best kan sikre at disse begrensningene overholdes. Her er det to muligheter:

1. Generell refusjon med kriteriene over.
2. Individuell refusjon med kriteriene over.

Legemiddelforskriften sier at når særlige grunner taler for det kan Legemiddelverket bestemme at et legemiddel som er funnet refusjonsverdig, bare kan refunderes etter søknad for den enkelte pasient (§ 14-26). I en slik vurdering skal Legemiddelverket bla legge

legemiddelbehandlingens kostnad, om indikasjonen er videre enn den refusjonsverdige indikasjonen og det foreligger fare for bruk utenfor refusjonsbetingelsene.

Når det gjelder teriparatide er det klart den godkjente indikasjonen er betydelig videre enn de kriteriene som er skissert ovenfor. I og med at teriparatide er betydelig dyrere enn alternativene vil en forskrivning utenfor refusjonskriteriene medføre en fare for betydelige merutgifter for folketrygden. For denne gruppen vil kostnadseffektiviteten sannsynligvis være mye lavere. Spørsmålet er om det er risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene. Legemidlet må tas som injeksjon noe som taler for at utbredelsen ikke vil bli stor. På den annen side er det også problemer med å ta alternativer som bisfosfonater. Sett i lys av legemidlets kostnader er det kun refusjon etter individuell søknad som vil gi den nødvendige sikkerhet for at kun pasienter som oppfyller kriteriene vil få legemidlet.

Den nye norsk-svenske terapianbefalingsier legger vekt på at man har liten erfaring med teriparatide og at introduksjonen av dette legemidlet bør skje i kontrollerte former. På grunn av det ble funnet osteosarkom i en dyrestudie er legemidlet satt på Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåkning. Legemiddelverket har bedt legene være nøye med å rapportere om skjelettpatologi, inklusive svulster. Terapianbefalingen framholder også at bruken innledningsvis bør være svært individualisert. Legemiddelverket mener begrensning av refusjonsadgangen til individuell refusjon støtter bedre opp om disse medisinske hensynene enn en generell refusjon etter § 9.

Det er også grunn til å understreke at selv om data kan tyde på at behandling av pasientene som er definert ved kriteriene over er kostnadseffektiv er det en viss usikkerhet knyttet til denne konklusjonen.

7 Konklusjon

Det er stor usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten ved bruk av teriparatide mot etablert osteoporose. Data kan imidlertid tyde på at teriparatide er kostnadseffektiv behandling for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling.

Legemiddelforskriften sier at når særlige grunner taler for det kan Legemiddelverket bestemme at et legemiddel som er funnet refusjonsverdig bare kan refunderes etter søknad for den enkelte pasient. Legemiddelverket har funnet at individuell refusjon etter § 10.a best ivaretar formålet med refusjonsordningen. Dette med bakgrunn i medisinske hensyn, den betydelige kostnaden ved teriparatide, den store pasientpopulasjonen utenfor kriteriene for refusjonsverdig behandling og faren for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene.

Legemiddelverket foreslår følgende vilkår for refusjon etter § 10.a.

Forsteo kan refunderes til postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som:

3. Enten ikke responderer på antiresorptiv behandling (bifosfonater eller raloxifen). Det kreves gjentatt (minimum 2) lavenerigbrudd under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater eller reloxifen) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenerigbrudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd.
4. Eller som ikke tolerer antiresorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner.

For begge grupper kreves det at pasienter som skal få refusjon nylig skal ha hatt brudd. Med nylig menes innen ett år før behandlingen startes. Kostnadseffektiviteten er betydelig bedre for pasienter som nylig har hatt brudd. Behandlingen skal institueres av spesialist i indremedisin. Det refunderes kun behandling i 18 måneder.

8 Referanser

Anderssen L. Et. al.: Cost-Effectiveness of alendronate for the prevention of osteoporotic fractures in Norwegian women. 1995, Statens Institutt for folkehelse. Oslo.

Bjålie J et. al.: Menneskekroppen. Gyldendal, Oslo. 2001 (1998).

Black DM et. al.: The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003 Sep 25;349(13):1207-15.

Body JJ et. al.: A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Oct;87(10):4528-35.

Cosman F et. al.: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. J Bone Miner Res. 2001 May;16(5):925-31.

De Laet, C. Et. al.: Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture: the Rotterdam study. Osteoporosis International, 1999. 10 (1): 66-72.

Ettinger et. al.: Journal of Bone and Mineral Research, vol. 18, supplement 2, September 2003; 1055.

Johnell O.: Fractures after an osteoporotic fracture. Manuscript submitted for publication. 2003.

Johnell O.: Mortality after osteoporotic fractures. Manuscript submitted for publication. 2003.

Kanis JA et. al.: Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo. Osteoporos Int. 2000;11(8):669-74.

Kanis JA et. al.: Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. Health Technol Assess. 2002;6(29):1-146.

Kanis JA et. al.: The components of excess mortality after hip fracture. Bone 2003;32:468-73.

Lindsay R et. al.: Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. Lancet. 1997 Aug 23;350(9077):550-5.

Lindsay R et. al.: Incident Vertebral Fractures During an 18-Month Observation Period Following Discontinuation of LY333334 [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1 – 34), rhPTH(1-34) Use in Postmenopausal Women with Osteoporosis. American Society For Bone And Mineral Research (ASBMR). 23rd Annual meeting 2001.

Lofthus CM et. al.: Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. Bone. 2001 Nov;29(5):413-8.

Lundberg, L. Health-related Quality of life in Sweden. Dissertation, Faculty of Pharmacy, uppsala University, Uppsala 1999.

Marshall D, Johnell O, Wedel H.: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996 May 18;312(7041):1254-9.

McClung. Forteo and Alendronate comparison trial (FACT). Abstract. American Society For Bone And Mineral Research (ASBMR). 25th Annual meeting 2003.

Million Women Study Collaborators, Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419.

Neer RM et. Al.: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2001 May 10;344(19):1434-41.

Nord E.: Cost-value Analysis in Health Care. Cambridge University Press, Cambridge 1999.

Rittmaster RS et. al.: Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Jun;85(6):2129-34.

Senter for medisinsk metodevurdering: Parathormon ved osteoporose. Metodevarsling nr. 1 2004.

Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU): Osteoporos – prevention, diagnostikk och behandling. SBU-rapport nr. 165. Stockholm 2003.

Statens legemiddelverk: Terapi anbefaling: behandling av osteoporose. Publikasjon fra Statens legemiddelverk 2001:05

Statens legemiddelverk: Preparater i fokus. Hormonsubstitusjonsbehandling ikke lenger førstevalg ved osteoporose/osteoporoseprofylakse. 5 desember 2003.
[Http://www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok](http://www.legemiddelverket.no/bivirk/prepfok).

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Womens's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333.

Zethraeus, N.: Costs and Quality of Life Associated with Osteoporosis related fractures – Based on a Swedish Pilot Study. Centre for Health Economics, Stockholm School of Economics. Stockholm 2002.

