

# Metodevurdering av legemiddel under folketrygden (blåreseptordningen)

Terrosa (teriparatid) til behandling av osteoporose

Vurdering av innsendt dokumentasjon

22.03.2021

Statens legemiddelverk

## Forord

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighets-haver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter § 14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte-risiko-balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA. Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Oppsummering

### Formål:

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for teriparatid (Terrosa) etter blåreseptforskriften § 2.

### Bakgrunn

Teriparatid er et legemiddel til behandling av osteoporose, og Forsteo, som inneholder teriparatid, har vært markedsført i Norge siden 2003. Terrosa er et biotilsvarende legemiddel til Forsteo. Nytte/risikoforholdet ved behandling av osteoporose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse for Forsteo. Markedsføringstillatelsen gjelder behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer, samt behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer. Teriparatid virker ved å øke beinoppbyggingen, og administreres som subkutan injeksjon én gang daglig i maksimalt 24 måneder.

Om lag 1 200-1 500 pasienter er aktuelle for behandling med teriparatid hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gedeon Richter Nordics AB (Gedeon Richter).

### Langvarighet

Legemiddelverket mener at osteoporose oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at osteoporose oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften. Siden Gedeon Richter har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, er ikke alvorligheten blitt kvantifisert i denne metodevurderingen.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Perorale bisfosfonater er vanligvis førstevalg ved behandling av osteoporose, i tillegg til tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D. Alendronsyre tabletter brukes mest. For pasienter som ikke kan behandles med perorale bisfosfonater, er zoledronsyre eller denosumab alternativer.

Ved meget alvorlig osteoporose vurderes teriparatid. Norsk endokrinologisk forening anbefaler teriparatid som førstevalg ved alvorlige tilfeller av osteoporose, dvs. til pasienter med svært lav beinmasse (T-score <-4,0), pasienter med mange brudd (tre eller flere ryggbrudd på diagnose-tidspunktet) og pasienter med svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon).

### Effekt

En farmakokinetikk (PK)-studie dokumenterer bioekvivalens mellom Terrosa og Forsteo.

For å belyse relativ effekt av teriparatid versus bisfosfonater, har Gedeon Richter sendt inn resultater fra publiserte randomiserte kliniske studier, systematiske oppsummeringer og metaanalyser, funnet

ved et forenklet systematisk litteratursøk. Basert på den innsendte dokumentasjonen, anser Legemiddelverket at det er sannsynliggjort at teriparatid kan ha en mereffekt sammenliknet med bisfosfonater hos post-menopausale kvinner med osteoporose. Ved glukokortikoid-indusert osteoporose er det vist mereffekt av teriparatid for surrogatendepunktet beinmineralitetthet (BMD), men ikke når det gjelder redusert frakturrisiko. Det er ikke funnet studier som dokumenterer relativ effekt av teriparatid sammenliknet med bisfosfonater hos menn med primær osteoporose.

### **Sikkerhet**

De mest vanlig rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med teriparatid er kvalme, smerte i ekstremiteter, hodepine og svimmelhet.

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har tidligere vurdert at teriparatid er kostnadseffektiv behandling for post-menopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling (1). Legemiddelverket har ikke tidligere metodevurdert teriparatid til behandling av osteoporose hos menn eller ved glukokortikoid-indusert osteoporose.

Gedeon Richter har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse av Terrosa vs. Forsteo, som viser at behandling med Terrosa vil medføre noe lavere kostnader sammenliknet med Forsteo, med en kostnadsbesparelse på om lag 5 300 NOK per pasient per år når maks AUP uten mva. legges til grunn for begge preparatene.

Gedeon Richter har også sendt inn publiserte kostnadseffektivitetsanalyser for å belyse kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater, men har ikke levert en egen helseøkonomisk analyse tilpasset norske forhold. Legemiddelverket har i stedet lagt vekt på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, som har langvarig erfaring med bruk av teriparatid i norsk klinisk praksis, samt den tidligere metodevurderingen av teriparatid ved postmenopausal osteoporose. Basert på dette vurderer Legemiddelverket at teriparatid sannsynligvis er kostnadseffektiv behandling for de pasientgruppene hvor norsk endokrinologisk forening anbefaler teriparatid som førstevalg (se over). Dette er pasientene med mest alvorlig sykdom og størst forventet nytte av teriparatid, og dermed den pasientpopulasjonen der behandling med teriparatid kan antas å være mest kostnadseffektiv.

### **Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett**

Legemiddelverket har estimert at å behandle aktuelle pasienter med teriparatid vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 67 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

### **Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken ved behandling med teriparatid sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene, for pasienter med etablert osteoporose og et eller flere lavenergibrudd det siste året før behandlingen med teriparatid startes, og som enten:

- ikke responderer på antiresorptiv behandling (bisfosfonater, raloksifen, eller denosumab). Det kreves gjentatt (minimum 2) lavenergi-brudd under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater, raloksifen, eller denosumab) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenergi-brudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd, **eller**
- ikke tolererer antiresorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner, **eller**
- ved alvorlige tilfeller med T-score <-4,0, mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet), eller svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon) kan teriparatid benyttes som førstevalgspreparat.

Det presiseres at kriteriene gjelder for teriparatid og således omfatter preparatet Terrosa inkl. alle dets biotilsvarende legemidler.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Terrosa (teriparatid) er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

**Vedtak:**

Legemiddelverket vurderer at det foreligger betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene, samt at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av teriparatid, og har vedtatt at Terrosa (teriparatid) ikke innvilges forhåndsgodkjent refusjon (blåreseptforskriftens § 2).

Teriparatid vil fortsatt kunne omfattes av ordningen med individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3, etter vurdering av Helfo.

# Innholdsfortegnelse

FORORD .....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	6
LOGG.....	8
ORDLISTE .....	10
1 BAKGRUNN .....	11
<b>1.1 Problemstilling</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Osteoporose</b> .....	<b>11</b>
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>13</b>
<b>1.4 Behandling av osteoporose</b> .....	<b>13</b>
1.4.1 Behandling med teriparatid (Terrosa).....	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis .....	14
1.4.3 Komparator .....	18
1.4.4 Behandling med teriparatid (Forsteo) (komparator 1) .....	19
1.4.5 Behandling med alendronsyre (komparator 2).....	19
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....	21
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>21</b>
2.1.1 Teriparatid sammenliknet med bisfosfonater .....	21
2.1.2 Pågående studier .....	27
2.1.3 Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon.....	27
3 ØKONOMISK ANALYSE .....	30
<b>3.1 Kostnadsminimeringsanalyse Terrosa vs. Forsteo</b> .....	<b>30</b>
3.1.1 Modell, metode og forutsetninger .....	30
3.1.2 Kostnader (input data).....	30
3.1.3 Resultater.....	31
<b>3.2 Kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater</b> .....	<b>33</b>
4 BUDSJETTKONSEKVENSER .....	39

<b>4.1</b>	<b>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling.....</b>	<b>39</b>
<b>4.2</b>	<b>Estimat av utgifter per pasient .....</b>	<b>42</b>
<b>4.3</b>	<b>Budsjettvirkning for folketrygdens legemiddelbudsjett .....</b>	<b>42</b>
5	DISKUSJON.....	44
6	KONKLUSJON .....	47
	REFERANSER .....	48

## Logg

<b>Legemidlets rettighetshaver</b>	Gedeon Richter Nordics AB (Gedeon Richter)
<b>Preparat:</b>	Terrosa
<b>Virkestoff:</b>	Teriparatid
<b>Indikasjon:</b>	<p>Terrosa er indisert til voksne.</p> <p>Behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer. Hos post-menopausale kvinner er det vist en signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer og ikke-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer.</p> <p>Behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer.</p>
<b>ATC-kode:</b>	H05AA02
<b>Saksbehandlingstid</b>	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-05-2019
Saksbehandling startet	05-06-2019
Opphold i saksbehandlingen	-
Vedtak fattet	22-03-2021
Innstilling sendt til departementet	-
Saksbehandlingstid:	656 dager
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug



Kliniske eksperter:	Unni Syversen
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenliknende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BMD	Beinmineraltetthet (Bone Mineral Density)
BMI	Kroppsmasseindeks (Body Mass Index)
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
GIO	Glukokortikoid-indusert osteoporose
HRQCT	High-resolution quantitative computed tomography
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KOLS	Kronisk obstruktiv lungesykdom
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
PK	Farmakokinetikk
PMO	Post-menopausal osteoporose
PTH	Paratyreoideahormon
QCT	Quantitative computed tomography
RCT	Randomisert klinisk studie
rhPTH (1-34)	Rekombinant human teriparatid
SMC	Scottish Medicines Consortium
SPC	Preparatomtale
TLV	Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket
QALY	Kvalitetsjustert leveår

# 1 Bakgrunn

---

## 1.1 Problemstilling

Terrosa er et biotilsvarende legemiddel («biosimilar») til preparatet Forsteo, som har vært på det norske markedet i mange år. Begge preparatene inneholder rekombinant human teriparatid (rhPTH [1-34]) som den aktive komponenten. Teriparatid er den aktive delen av endogent humant parathyreoideahormon (PTH). Terrosa fikk markedsføringstillatelse 04.01.2017 i Norge og Europa (2), og ble markedsført i Norge 15.01.2020. Patentet til Forsteo utgikk høsten 2019, noe som gjorde det mulig å markedsføre preparatet Terrosa.

Teriparatid har i dag ikke innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 (*Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.*), men det innvilges stønad etter individuell søknad for den enkelte pasient etter blåreseptforskriftens § 3 (gjelder både Terrosa og Forsteo).

I forbindelse med endring av legemiddelforskriften og blåreseptforskriften fra 01.01.2018, ble det i løpet av høsten 2017 gjort et prioritert utvalg av etablerte legemidler med utgifter på § 3 som var aktuelle for bestilling av metodevurdering. Arbeidet var et samarbeid mellom Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk, og det ble satt spesifikke kriterier for prioritering (3). På bakgrunn av dette arbeidet besluttet Helsedirektoratet å bestille en hurtig metodevurdering fra Legemiddelverket for all godkjent bruk av legemidlet teriparatid (ATC-kode H05AA02).

Formålet med denne metodevurderingen er å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for teriparatid til behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer, samt til behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer, dvs. all godkjent bruk.

Gedeon Richter Nordics AB (Gedeon Richter) har levert inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner de to preparatene Terrosa og Forsteo. Gedeon Richter har også sendt inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av teriparatid versus bisfosfonater, samt publikasjoner av kostnadseffektivitetsanalyser av teriparatid versus bisfosfonater og andre behandlinger mot osteoporose.

## 1.2 Osteoporose

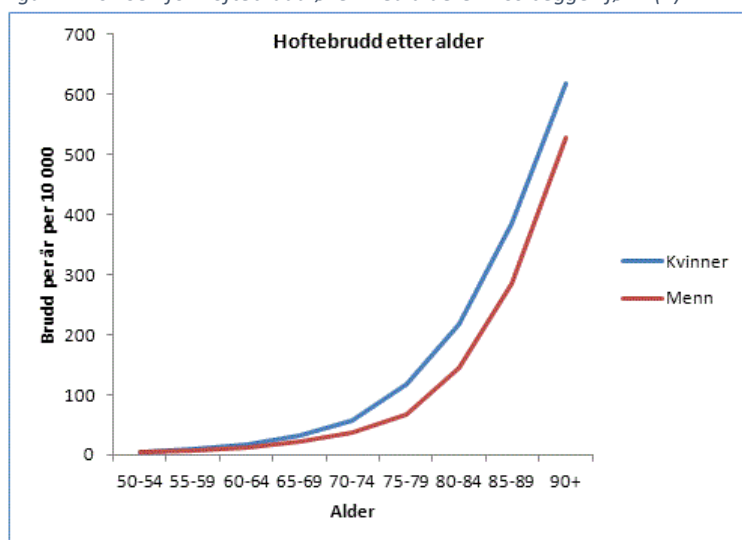
Osteoporose er en skjelettsykdom med redusert beinmasse og forandring i beinvevets mikroarkitektur som fører til redusert beinstyrke og økt risiko for beinbrudd (beinvevet blir mer porøst). Lav beinmasse og tap av beinvev gir i seg selv ingen symptomer, og osteoporose observeres klinisk som såkalte lavenergibrudd. Dette er brudd som følge av mindre traumer, eksempelvis fall fra egen høyde eller lavere. Vanligste osteoporotiske brudd er kompresjonsbrudd i ryggvirvler (vertebrale brudd), men også hoftebrudd (lårhalsbrudd) og underarmsbrudd (håndleddsbrudd) er hyppig forekommende. Av disse har hoftebrudd/lårhalsbrudd de mest alvorlige konsekvensene, både for pasientene og samfunnet, og er den hyppigst forekommende bruddtypen blant de aller eldste.

For kvinner av europeisk avstamning («kaukasere») har Verdens helseorganisasjon (WHO) foreslått følgende definisjon for osteoporose basert på måling av beinmasse; beinmineraltetthet (BMD, g/cm<sup>2</sup>) lik eller mer enn 2,5 standardavvik under gjennomsnittet for friske pre-menopausale kvinner (T-score  $\leq -2,5$ ). Tilsvarende er definisjonen for etablert osteoporose T-score  $\leq -2,5$  samt ett eller flere lavenergi-brudd (4, 5).

Primær osteoporose skyldes naturlig aldring, menopause og livsstilsfaktorer (f.eks. røyking, høyt alkoholkonsum, dårlig ernæringsstatus eller inaktivitet), mens sekundær osteoporose oppstår som følge av annen sykdom (eksempelvis stoffskiftesykdommer, diverse inflammatoriske og autoimmune sykdommer) eller ved bruk av enkelte legemidler (f.eks. glukokortikoider) (4, 6).

Basert på beinmassemålinger er det på landsbasis beregnet at anslagsvis 240 000–300 000 nordmenn har osteoporose. I Norge rammes ca. 9 000 voksne personer av hoftebrudd hvert år. De fleste slike brudd hos eldre skyldes redusert beinmasse kombinert med et fall. Syv av ti hoftebrudd rammer kvinner, og kvinner som allerede har hatt ett hoftebrudd har mer enn dobbelt så stor risiko for å få et nytt hoftebrudd sammenliknet med kvinner som ikke har brukket hoften. Tilsvarende risiko hos menn er nesten fem ganger høyere. Risikoen for brudd øker kraftig fra 70 års alder (se Figur 1 under) (7).

Figur 1: Risikoen for hoftebrudd øker med alderen hos begge kjønn (7)



Også håndleddsbrudd er ofte en følge av beinskjørhet kombinert med fall, og hvert år er det anslagsvis 15 000 voksne nordmenn som brykker håndleddet. Videre er det anslagsvis 140 000 kvinner og 90 000 menn over 50 år som har forandringer i ryggen som kan være forårsaket av sammenfallsbrudd i ryggvirvlene (kompresjonsbrudd/-frakturer). Slike brudd er ofte asymptotiske, og er oftest en følge av osteoporose (7).

## 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (jf. § 14-5 i *legemiddelforskriften*).

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad per QALY analyse. Gedeon Richter har i dette tilfellet sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad i forbindelse med denne metodevurderingen.

## 1.4 Behandling av osteoporose

### 1.4.1 Behandling med teriparatid (Terrosa)

- Indikasjon  
Teriparatid er indisert til voksne.
  - Behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer. Hos post-menopausale kvinner er det vist en signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer og ikke-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer.
  - Behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer.
- Virkningsmekanisme  
Teriparatid (rhPTH[1-34]) er den aktive delen (1-34) av endogent humant paratyreoidea-hormon (PTH). Det endogene PTH er den primære regulator av kalsium- og fosfat-metabolismen i beinvev og nyrer. Fysiologiske effekter av PTH omfatter stimulering av beindannelse ved direkte påvirkning på beindannende celler (osteoblaster) som indirekte øker tarmabsorpsjonen av kalsium og øker den tubulære reabsorpsjonen av kalsium og utskillelsen av fosfat i nyrene.
- Dosering  
Teriparatid administreres som subkutan injeksjon i låret eller mageregionen. Anbefalt dose er 20 mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) gitt én gang daglig. Maksimum total behandlingstid med teriparatid bør være 24 måneder. 24-måneders behandling med teriparatid bør ikke gjentas i løpet av pasientens levetid.
- Bivirkninger  
De mest vanlig rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med teriparatid er kvalme, smerte i ekstremiteter, hodepine og svimmelhet. Andre vanlig forekommende bivirkninger ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) er: anemi, hyperkolesterolemi, depresjon, isjias, synkope, vertigo, palpitasjoner, hypotensjon, dyspne, oppkast, hiatushernie, gastroøsofageal refluks, økt svetting, muskelkramper, fatigue, brystmerter, asteni, samt milde og forbigående reaksjoner på injeksjonsstedet (smerte, hevelse, rødhet, blåmerke, kløe og mindre blødninger).

I kliniske studier ble følgende reaksjoner rapportert med  $\geq 1$  % forskjell i frekvens i forhold til placebo: vertigo, kvalme, smerter i ekstremiteter, svimmelhet, depresjon og dyspne. Teriparatid øker urinsyrekonsentrasjonen i serum. I kliniske studier hadde 2,8 % av teriparatid-pasientene serum urinsyrekonsentrasjoner over øvre grense for det normale sammenliknet med 0,7 % av placebo-pasientene. Hyperurikemien førte imidlertid ikke til økning av urinsyregikt, artralgi eller urolitiasis.

I en stor klinisk studie ble antistoffer som kryssreagerte med teriparatid påvist i 2,8 % av kvinnene som fikk teriparatid. Generelt ble antistoffer først påvist etter 12 måneders behandling og forsvant etter avsluttet behandling. Hypersensitivitetsreaksjoner, allergiske reaksjoner, effekt på serumkalsium eller effekt på beinmineraltetthet (BMD) respons ble ikke påvist.

For utfyllende informasjon om teriparatid henvises det til preparatomtalen til Terrosa (8).

#### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Det eksisterer for tiden ikke noen nasjonale faglige retningslinjer for behandling av osteoporose i regi av Helsedirektoratet. Norsk revmatologisk forening har imidlertid publisert en prosedyre for utredning, behandling og oppfølging av osteoporose (revidert april 2018) (6). Videre har Faggruppe for osteoporose og benhelse i Norsk ortopedisk forening utarbeidet en veileder for utredning og behandling av osteoporose hos menn og kvinner  $\geq 50$  år med lavenergibrudd (oppdatert mai 2019) (9), samt at det også foreligger norske retningslinjer for tverrfaglig behandling av hoftebrudd (fra 2018). Dette siste dokumentet er utarbeidet i regi av tre spesialforeninger i Den norske legeförening og gir en felles anbefaling for behandling av hoftebrudd hos eldre i Norge (10). Til sist har Norsk endokrinologisk forening utarbeidet en nasjonal veileder i endokrinologi innenfor området osteoporose (oppdatert februar 2020) (11).

Hensikten med diagnostisering og behandling av osteoporose er å forebygge framtidige brudd. Grad av bruddrisiko må vurderes på individnivå og avhenger av en rekke faktorer, bl.a. alder, kjønn, BMD, komorbiditet, annen medikasjon, kroppsmasseindeks (BMI) og fallrisiko. Pasientens ønsker, forståelse og medikamentetterlevelse («compliance») er sentralt siden det handler om langvarig forebyggende behandling. Ved sekundær osteoporose er det også viktig å behandle grunnlidelsen adekvat (6).

Som en generell anbefaling i forebygging og behandling av osteoporose, anbefales et daglig tilskudd av kalsium og vitamin D, om mulig gjennom kosten, men slikt tilskudd har ingen sikker bruddforebyggende effekt alene og må kombineres med annen antiosteoporose-behandling (6, 9-11).

Bisfosfonater er den gruppen selektive legemidler mot osteoporose som benyttes mest. Perorale bisfosfonater er vanligvis førstevalg ved behandling av osteoporose, i tillegg til tilstrekkelig inntak av kalsium og vitamin D. Alendronsyre tabletter har forhåndsgodkjent refusjon, og er det legemidlet innen gruppen bisfosfonater som brukes hos majoriteten av pasientene. Også ibandronsyre har forhåndsgodkjent refusjon, men kun for legemiddelformuleringen som er til intravenøs injeksjon, samtidig som det også har en noe snevrere refusjon enn alendronsyre tabletter. Risedronsyre tabletter er også markedsført, men legemidlet har ikke forhåndsgodkjent refusjon i Norge.

Andrelinjebehandling for pasienter der perorale bisfosfonater ikke er hensiktsmessig eller aktuelt (gastrointestinale plager, kan ikke stå/sitte oppreist i minst 30 minutter etter inntak, svelgevansker, redusert nyrefunksjon, andre kontraindikasjoner) er zoledronsyre eller denosumab (Prolia) (6, 9). Zoledronsyre gis som intravenøs infusjon én gang årlig, mens denosumab settes som subkutan injeksjon hver 6. måned. Denosumab anbefales primært til pasienter som ikke kan/bør få behandling med bisfosfonater (f.eks. grunnet dårlig nyrefunksjon [GFR <35 ml/min], behandlingssvikt eller intoleranse), og da fortrinnsvis som livslang behandling. Videre har denosumab kun forhåndsgodkjent refusjon for behandling av kvinner  $\geq 75$  år (6, 9, 10). Alendronsyre brusetabletter (Binosto) fikk med virkning fra 01.10.2019 forhåndsgodkjent refusjon, men kun til andrelinjebehandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner med økt risiko for frakturer (kun til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter grunnet gastrointestinale plager) (12).

Ved meget alvorlig osteoporose vurderes teriparatid (Forsteo, Terrosa) (20  $\mu$ g daglig i inntil 2 år). Behandling med teriparatid er aktuell ved nytt lavenergi-brudd til tross for adekvat behandling i minst ett år med et av alternativene over (dvs. pasienter med behandlingssvikt), multiple vertebrale brudd (kompresjonsbrudd), T-score <-3,5 og glukokortikoid-indusert osteoporose (6, 9, 10).

I nasjonal veileder i endokrinologi innenfor området osteoporose fra Norsk endokrinologisk forening er det gitt ytterligere differensierte anbefalinger for oppstart og bruk av teriparatid gjeldende for ulike pasientgrupper (11). Av denne framgår det at for yngre post-menopausale kvinner (alder 45-60 år) er teriparatid anbefalt som førstevalg ved alvorlige tilfeller med T-score  $\leq -3,5$ , mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet), svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon), eller ved nytt brudd under pågående bisfosfonat-behandling. Teriparatid er også anbefalt som førstevalg for eldre post-menopausale kvinner (alder >60 år) ved alvorlige tilfeller med T-score <-4,0, mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet), svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon), eller ved nytt brudd under pågående bisfosfonat-behandling. For menn er teriparatid anbefalt som førstevalg ved alvorlige tilfeller med T-score  $\leq -3,5$ , mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet), svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon), eller ved nytt brudd under pågående bisfosfonat-behandling. Ved steroidutløst osteoporose og T-score  $\leq -3,5$  eller hvis brudd under annen osteoporosebehandling, kan behandling med teriparatid vurderes.

Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen opplyser at det er diskutert og foreslått i gruppen som har ansvaret for den nasjonale veilederen i endokrinologi innenfor området osteoporose, å revidere noen av anbefalingene nevnt over ved neste oppdatering av veilederen. Dette gjelder f.eks. anbefalingen som omhandler yngre post-menopausale kvinner og menn, ved å endre grensen for T-score slik at den blir lik den til eldre post-menopausale kvinner (dvs. <-4,0).

Legemiddelverket metodevurderte Forsteo i 2004 (1). Forsteo ble ikke innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2. Det ble i stedet konkludert med at individuell stønad etter blåreseptforskriftens § 3 ville være best egnet for å ivareta formålet med refusjonsordningen. Dette hadde delvis bakgrunn i medisinske hensyn (bl.a. begrenset/liten erfaring med legemidlet, og funn av osteosarkom i en dyrestudie [rotter]), men også den betydelige kostnaden knyttet til behandling med teriparatid, den store pasientpopulasjonen utenfor kriteriene for refusjonsverdig behandling og faren for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene. Følgende vilkår for individuell stønad ble foreslått i 2004:

*Forsteo kan refunderes til postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som:*

- 1. Enten ikke responderer på antiresorptiv behandling (bisfosfonater eller raloksifen). Det kreves gjentatt (minimum 2) lavenergibrudd under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater eller raloksifen) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenergibrudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd.*
- 2. Eller som ikke tolererer 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.*

Gjennom årenes løp etter 2004 har imidlertid praksis for innvilgelse av individuell stønad for teriparatid blitt endret av Helfo, og pasientgruppen som i dag får innvilget individuell stønad etter § 3 i blåreseptforskriften er betydelig utvidet i forhold til den svært begrensede pasientpopulasjonen som opprinnelig ble anbefalt av Legemiddelverket. Dette er bekreftet ved kontakt med Helfo. Dette må nok i stor grad tilskrives at godkjent indikasjon for teriparatid har blitt endret og utvidet. Helfo vurderer søknadene etter kriteriene som er opplistet i vedlegg 1 til folketrygdlovens § 5-14. Disse omfatter diagnosekodene osteoporose med patologiske brudd (ICD-10: M80/ICPC-2: L95), og osteoporose uten patologiske brudd (ICD-10: M81/ICPC-2: L95), og er ytterligere spesifisert å gjelde osteoporose hos post-menopausale kvinner, osteoporose med patologisk brudd hos menn, samt osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn. Hovedårsaken til avslag er angitt å være bruk utenfor godkjent indikasjon. I utgangspunktet stilles det krav om at minst ett forhåndsgodkjent legemiddel med ATC-kode M05BA04 (alendronsyre) skal ha vært forsøkt. Dersom et legemiddel med ATC-kode M05BA06 (ibandronsyre/Bonviva injeksjonsvæske) eller ATC-kode M05BA08 (zoledronsyre/Aclasta) er forsøkt, anses det ikke som relevant å kreve at alendronsyre er forsøkt. Legemiddelverket har fått opplyst fra Helfo at det ble foretatt en endring av praksis for når Helfo kan gi stønad til teriparatid (Forsteo) i juli 2018, på bakgrunn av nytt regelverk, og oppdatert nasjonal veileder fra Norsk endokrinologisk forening innenfor området osteoporose. Ved denne praksisendringen ble bruk av forhåndsgodkjente bisfosfonater ikke lenger et krav for de pasientgruppene som ble beskrevet i den nasjonale veilederen, og der teriparatid anbefales som førstevalgspreparat (beskrevet over). Vedtakene har vært tidsbegrenset til 2 år, og det stilles ingen spesialistkrav til hvem som kan forskrive behandlingen med teriparatid (13, 14).

En oversikt over tilgjengelige behandlingsalternativer ved osteoporose er vist i Tabell 1 under.



Tabell 1: Oversikt over farmakologiske behandlingsalternativer innen osteoporose (Kilde: Statens legemiddelverk og (11))

Legemiddelgruppe	Legemiddel	Virkningsmekanisme	Refusjonsvilkår
Østrogen/(gestagen)		Antiresorptiv. Påvist effekt på vertebrale og non- vertebrale brudd	
Selektiv østrogen- reseptormodulator (SERM)	Raloksifen (Evista)	Antiresorptiv. Kun vist effekt på vertebrale brudd	T-score $\leq$ -2,5 og minst ett lavenergibrudd (osteoporosebrudd)
Perorale og intravenøse bisfosfonater	Alendronsyre tabletter (Fosamax, Alendronat)	Antiresorptiv. Vist effekt på hoftebrudd og vertebrale brudd	Ingen spesifikke vilkår er satt
	Alendronsyre brusetabletter (Binosto)		T-score $\leq$ -2,5 og minst ett lavenergibrudd (osteoporosebrudd)  Kun til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter grunnet gastrointestinale plager
	Zoledronsyre (Aclasta)		T-score $\leq$ -2,5 og minst ett lavenergibrudd (osteoporosebrudd)  Til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de: - har gastrointestinale plager som er til hinder for oral behandling, eller - ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes

RANKL-hemmer	Denosumab (Prolia)	Antiresorptiv	T-score $\leq -2,5$ og minst ett lavenergi-brudd (osteoporosebrudd)  Til pasienter som ikke kan behandles med bisfosfonat tabletter fordi de: - har gastrointestinale plager som er til hinder for oral behandling, eller - ikke klarer å sitte eller stå i minst 30 minutter slik at doseringsanvisningene for behandling med bisfosfonat tabletter ikke kan overholdes  Kun til kvinner $\geq 75$ år
PTH-analog	Teriparatid (Forsteo, Terrosa)	Anabol. Forebyggende effekt på frakturer i columna	Kun søknad om individuell stønad (§ 3)

Legemiddelverket vurderer det slik at nasjonal veileder i endokrinologi for terapiområdet osteoporose, fra Norsk endokrinologisk forening (11), er den mest hensiktsmessige å legge vekt på i forbindelse med denne metodevurderingen. Dette fordi de fleste pasienter med alvorlig osteoporose i all hovedsak vil komme til å bli behandlet og fulgt opp underveis i sykdomsforløpet av endokrinolog. Denne veilederen er også den som er sist oppdatert av de ovenfor nevnte behandlingsveilederne (fra 2020), og inneholder også de mest detaljerte anbefalingene når det gjelder bruk av teriparatid.

### 1.4.3 Komparator

Terrosa er et biotilsvarende legemiddel («biosimilar») til preparatet Forsteo, som har vært på det norske markedet i mange år. Det vil si at begge preparatene inneholder teriparatid som den aktive komponenten. Begge preparatene foreligger som injeksjonsvæske, oppløsning til subkutan injeksjon i samme konsentrasjon, og doseringen er den samme (20  $\mu\text{g}$  gitt én gang daglig). Begge preparatene har for øvrig også samme godkjente indikasjon. Selve administrasjonsutstyret er imidlertid forskjellig; Terrosa foreligger i sylinderrampulle og administreres ved hjelp av en egen Terrosa penn, mens Forsteo foreligger som ferdigfylt penn (8, 15).

Basert på ovennevnte forhold, mener Legemiddelverket at begge disse preparatene vil ha samme plassering i behandlingstilbudet, og at en relevant komparator for denne metodevurderingen derfor er det biotilsvarende preparatet Forsteo.

Det er imidlertid ikke avklart om Forsteo er kostnadseffektiv behandling ved osteoporose for alle de godkjente bruksområdene som gjelder i dag, men data tyder på at teriparatid kan være kostnads-effektiv behandling for en snevrere pasientpopulasjon, slik det framgår av refusjonsrapporten for Forsteo fra 2004 (1). Det er viktig å merke seg at den godkjente indikasjonsordlyden i 2004 var betydelig snevrere enn den som er godkjent i dag. Godkjent indikasjonsordlyd i 2004 var: «*Behandling av etablert osteoporose hos post-menopausale kvinner. Signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer, er vist*». Forsteo ble godkjent for behandling av osteoporose hos menn med økt risiko for frakturer i 2007, og for behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer i 2008. Disse indikasjonsutvidelsene har ikke vært metodevurdert.

Det er derfor nødvendig å gjøre en tilleggsanalyse/-vurdering mot annen alternativ behandling som det er rimelig å anta er kostnadseffektiv, slik det også framgår av *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*, utarbeidet av Legemiddelverket (16). I dette tilfellet har det blitt gjort en sammenlikning mot behandling med bisfosfonater, som både har dokumentert effekt for relevante pasientpopulasjoner som denne metodevurderingen gjelder for og/eller er ansett som etablert behandling over lang tid. Basert på kapittel 1.4.2, mener Legemiddelverket at alendronsyre tabletter er mest relevant som tilleggskomparator (komparator 2) i denne metodevurderingen.

#### **1.4.4 Behandling med teriparatid (Forsteo) (komparator 1)**

Som tidligere angitt er Terrosa et biotilsvarende legemiddel til preparatet Forsteo. Informasjonen som er beskrevet under kapittel 1.4.1 gjelder også for Forsteo. For utfyllende informasjon om teriparatid (Forsteo) henvises det også til preparatomtalen til Forsteo (15).

#### **1.4.5 Behandling med alendronsyre (komparator 2)**

- Indikasjon  
Tabletter 70 mg alendronsyre:  
Indisert til voksne til behandling av post-menopausal osteoporose. Den reduserer risikoen for vertebrale (virvel-) og hoftefrakturer.
- Virkningsmekanisme  
Alendronsyre er et bisfosfonat som hemmer osteoklastisk beinresorpsjon uten noen direkte virkning på beindannelsen. Osteoklastaktiviteten hemmes, men rekruttering eller binding av osteoklastene påvirkes ikke. Bein som dannes under behandling med alendronsyre er av vanlig kvalitet. Alendronsyre innleires i beinmatriks, hvor det er farmakologisk inaktivt.
- Dosering  
Anbefalt dose er én 70 mg tablett én gang i uka.  
Den optimale varigheten av behandling med bisfosfonat ved osteoporose er ikke fastslått. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes regelmessig, basert på individuell nytte/risikovurdering, spesielt dersom behandlingen har vart i 5 år eller mer.

- Bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier og/eller etter markedsføring som svært vanlig forekommende ( $\geq 1/10$ ): muskel- og skjelettsmerter (bein, muskler eller ledd) som enkelte ganger er kraftige. Andre vanlig forekommende bivirkninger ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) er: hevelser i ledd, asteni, perifert ødem, hodepine, svimmelhet, vertigo, magesmerter, dyspepsi, forstoppelse, diaré, flatulens, øsofagal ulcus, dysfagi, oppblåst mage, sure oppstøt, alopeci og pruritus.

For utfyllende informasjon om alendronsyre henvises det til preparatomtalen til de enkelte preparatene, f.eks. Fosamax (17).

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

---

Studiene som ligger til grunn for denne metodevurderingen inngikk til dels også i søknaden om markedsføringstillatelse (MT) for Terrosa. Ettersom Terrosa er et biotilsvarende legemiddel til Forsteo, har det ikke vært nødvendig å gjenta de kliniske studiene som undersøkte effekt og sikkerhet til teriparatid og som lå til grunn for søknad om MT for Forsteo. Det er derfor de samme kliniske effekt- og sikkerhetsstudiene som legges til grunn også for Terrosa. Disse studiene er oppsummert i preparatomtalen til både Forsteo og Terrosa (8, 15), og er kun delvis omtalt i denne rapporten.

Studien som primært danner grunnlaget for MT-godkjenningen av Terrosa er en farmakokinetikk (PK)-studie som dokumenterer bioekvivalens mellom preparatene Terrosa og Forsteo (studie RGB-10-001). EMA har på grunnlag av denne studien konkludert med at preparatene Terrosa og Forsteo er å anse som tilstrekkelig like (18). Studien blir ikke videre omtalt i denne rapporten.

Gedeon Richter har også sendt inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av teriparatid versus bisfosfonater. Dokumentasjonen er basert på et forenklet systematisk litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Denne delen av dokumentasjonen inndeles i to hovedkategorier; (I) resultater fra publiserte randomiserte kliniske studier (RCT), og (II) resultater fra systematiske oppsummeringer og metaanalyser. Resultater er oppsummert i kapittel 2.1.1 under.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

#### 2.1.1 Teriparatid sammenliknet med bisfosfonater

##### 2.1.2.1 Publiserte, randomiserte, kliniske studier (RCT)

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier (RCT) (teriparatid vs. bisfosfonater)

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarm	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
VERO-studien NCT01709110 EudraCTnr. 2012-000123-41 (19, 20)	Post-menopausale kvinner $\geq 45$ år med etablert/ alvorlig osteoporose ( $\geq 2$ moderate eller $\geq 1$ alvorlig vertebrale frakturer ved baseline, T-score $\leq -1,5$ ) (n=1360)	Teriparatid (Forsteo) 20 $\mu\text{g}$ daglig, subkutan injeksjon	Risedronsyre 35 mg ukentlig, peroral administrasjon	Nye radiografiske vertebrale frakturer	Kliniske frakturer (symptomatiske vertebrale og ikke-vertebrale), ikke-vertebrale frakturer
NCT00439244 CZOL446H2409 (21)	Post-menopausale kvinner (45-89 år) med osteoporose, T-score $\leq -2,5$ , eller T-score $\leq -2,0$ og minst 1 dokumentert vertebral eller ikke-vertebral fraktur (n=412)	Teriparatid (20 $\mu\text{g}$ daglig, subkutan injeksjon) + zoledronsyre (5 mg, én intravenøs dose)	Teriparatid monoterapi (20 $\mu\text{g}$ daglig, subkutan injeksjon)  Zoledronsyre monoterapi (5 mg, én intravenøs dose)	Prosentvis økning i BMD i ryggstøyle (målt ved hjelp av DXA)	BMD ved ulike målesteder (f.eks. hofte, lårhals) og ved ulike tidspunkter underveis i studien.  Påvirkning på ulike biomarkører for beinomsättning.
NCT00079924; Studie 8141; B3D-MC-GHCM (22)	Post-menopausale kvinner $\geq 50$ år med osteoporose, som allerede ble behandlet med enten alendronsyre eller raloksifen (n=198)	Alendronsyre eller raloksifen med tillegg av teriparatid (20 $\mu\text{g}$ daglig, subkutan injeksjon)	Bytte fra alendronsyre eller raloksifen til teriparatid (20 $\mu\text{g}$ daglig, subkutan injeksjon)	(Endringer i serum kalsium - Ikke del av denne publikasjonen)	BMD ved ulike målesteder (ryggstøyle, hofte, lårhals) og ulike biomarkører for beinomsättning

Forts. Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier (RCT) (teriparatid vs. bisfosfonater)

Studie	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarm	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
NCT00503399; Studie 11716; B3D-EW-GHDH (23)	Menn $\geq 25$ år med glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO), T-score $\leq -1,5$ (n=92)	Teriparatid 20 $\mu$ g daglig, subkutan injeksjon	Risedronsyre 35 mg ukentlig, peroral administrasjon	Endring i BMD i ryggstøyle (målt ved hjelp av QCT)	Endring i BMD målt ved ulike målesteder (f.eks. ryggstøyle, hoft, lårhals) ved ulike tidspunkt i studien, samt ved bruk av ulike målemetoder (HRQCT, DXA), samt en rekke andre biomekaniske parametere (f.eks. beinstyrke, stivhet/bøyelighet i ryggstøyle), m.fl.
NCT00051558; Studie 6484; B3D-US-GHBZ (24)	Pasienter med glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO) (herunder post-menopausale kvinner, pre-menopausale kvinner og menn) (n=428)	Teriparatid 20 $\mu$ g daglig, subkutan injeksjon	Alendronsyre 10 mg daglig, peroral administrasjon	Endring i BMD i ryggstøyle (målt ved hjelp av DXA)	Endring i BMD i ryggstøyle for ulike subgrupper pasienter, samt målt ved ulike tidspunkt underveis i studien og ved ulike målesteder (hoft, lårhals), m.fl.

Det er beskjedent med data fra direkte sammenliknende studier mellom teriparatid og bisfosfonater. Gjennom et forenklet systematisk litteratursøk ble det identifisert 6 publikasjoner som informerte om klinisk effekt av bisfosfonater og ellers møtte inklusjonskriteriene for å bli inkludert i oppsummeringen/vurderingen (f.eks. RCT, aktiv kontrollarm med bisfosfonat).

Fire av publikasjonene omhandlet RCT i post-menopausale kvinner med osteoporose, hvorav to av dem rapporterte ulike resultater fra samme studie (VERO-studien) (19, 20). I VERO-studien ble teriparatid sammenliknet med risedronsyre hos post-menopausale kvinner med alvorlig osteoporose (gjennomsnittsalder ved baseline var 72,1 år). Totalt 1360 pasienter ble inkludert i studien (680 i hver behandlingsarm). Etter 24 måneders behandling hadde 5,4 % av pasientene i teriparatid-gruppen og 12,0 % av pasientene i risedronsyre-gruppen nye (radiografiske) vertebrale frakturer (primært utfallsmål), noe som tilsvarer en absolutt risikoreduksjon på 6,6 % til fordel for teriparatid (risk ratio 0,44; 95 % KI 0,29-0,68;  $p < 0,0001$ ). Kliniske frakturer (kompositt av symptomatiske vertebrale og ikke-vertebrale frakturer) oppsto hos 4,8 % av pasientene i teriparatid-gruppen og hos 9,8 % av pasientene i risedronsyre-gruppen (hazard ratio 0,48; 95 % KI 0,32-0,74;  $p = 0,0009$ ). Det var ingen signifikant forskjell i forekomsten av ikke-vertebrale frakturer mellom behandlingsgruppene (4,0 % av pasientene i teriparatid-gruppen og 6,1 % av pasientene i risedronsyre-gruppen [hazard ratio 0,66; 95 % KI 0,39-1,10;  $p = 0,10$ ]). Denne studien inngår som en del av dokumentasjonsgrunnet i MT-søknaden til Forsteo og er også omtalt i preparatomtalen til Forsteo (15).

I en annen studie ble kombinasjonen teriparatid og zoledronsyre ( $n = 137$ ) sammenliknet med hhv. teriparatid monoterapi ( $n = 138$ ) og zoledronsyre monoterapi ( $n = 137$ ) hos post-menopausale kvinner med osteoporose (totalt 412 pasienter) (21). Primært utfallsmål var prosentvis økning i BMD i ryggstøyle (målt ved hjelp av DXA) fra baseline til uke 52 i studien. Studien viste en økning i denne parameteren på 7,5 % med kombinasjonen teriparatid/zoledronsyre, 7,0 % med teriparatid monoterapi og 4,4 % med zoledronsyre monoterapi ( $p < 0,001$  for kombinasjonen og teriparatid monoterapi versus zoledronsyre monoterapi) (non-inferioritet av kombinasjonsbehandlingen vs. teriparatid monoterapi). Økning av BMD i hofte fra baseline til uke 52 var på 2,3 % for kombinasjonsbehandlingen, 1,1 % med teriparatid monoterapi og 2,2 % med zoledronsyre monoterapi. Økningen av BMD i hofte var høyere ( $p < 0,02$ ) for kombinasjonsbehandlingen enn den var for teriparatid monoterapi ved alle måletidspunkter, og også høyere for zoledronsyre monoterapi enn den var for teriparatid ved alle måletidspunkter. Forekomsten av kliniske frakturer (kun observert i form av uønskede medisinske hendelser; AE) var signifikant lavere for kombinasjonsbehandlingen enn den var for zoledronsyre monoterapi ( $p = 0,04$ ; risk ratio [95% CI]: 0,31 [0,10-0,92]), men var ikke statistisk signifikant forskjellig for kombinasjonsbehandlingen vs. teriparatid alene.

Til sist er det en studie i post-menopausale kvinner med osteoporose som sammenliknet behandlingsarmer hvor pasienter som allerede ble behandlet med alendronsyre eller raloksifen, ble randomisert (1:1) til enten å få tillegg av teriparatid til sin behandling («add groups»), eller til å bytte over til behandling med teriparatid («switch groups») (22). Behandlingstid i studien var 18 måneder og primære utfallsmål var BMD og ulike biomarkører for beinomsetning. Blant pasientene som opprinnelig ble behandlet med alendronsyre ( $n = 102$ ), var det etter 18 måneders behandling en større BMD-økning i ryggstøyle blant pasientene som fikk tillegg av teriparatid (8,4 %) sammenliknet med gruppa som byttet over til teriparatid (4,8 %) ( $p = 0,003$ ). Tilsvarende var det også for BMD målt i hofte (3,2 % for «add group» vs. 0,9 % for «switch group»;  $p = 0,02$ ), mens det ikke var statistisk signifikante forskjeller for BMD målt i lårhals (2,7 % for «add group» vs. 2,3 % for «switch group»;  $p = 0,75$ ). Blant pasientene som opprinnelig ble behandlet med alendronsyre ble det rapportert kliniske frakturer hos 3/52 pasienter (6 %) blant pasientene som fikk tillegg av teriparatid og hos 5/50 pasienter (10 %) blant pasientene som byttet over til teriparatid (dvs. numerisk lavere i «add group» sammenliknet med «switch group»). Studien hadde imidlertid ikke nok statistisk styrke til å detektere



eventuelle forskjeller i forekomst av frakturer mellom gruppene. Resultatene som omhandler raloksifen (en selektiv østrogen-reseptormodulator, SERM) er ikke omtalt her da denne ikke er relevant for denne metodevurderingen.

Foruten studiene nevnt over, er det også identifisert to publikasjoner som omhandler RCT ved glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO). I den ene studien ble teriparatid (n=45) sammenliknet med risedronsyre (n=47) hos menn med GIO (23). Behandlingstid i studien var 18 måneder. Etter 18 måneders behandling var det en signifikant økning i BMD målt i ryggvirvel for begge behandlinger, men med en signifikant større økning for teriparatid (16,3 %) vs. risedronsyre (3,8 %) (p=0,004). Ingen av pasientene som fikk teriparatid og 5 (10,6 %) av pasientene som fikk risedronsyre fikk nye kliniske frakturer i løpet av studien (p=0,056). Dette kan kun ses på som en trend, da studien i utgangspunktet ikke var designet for å detektere eventuelle forskjeller i forekomst av frakturer mellom gruppene.

I den andre GIO-studien ble teriparatid sammenliknet med alendronsyre hos pasienter med GIO (n=428) (24). Studien inkluderte post-menopausale kvinner (n=277), pre-menopausale kvinner (n=68) og menn (n=83). Økning i BMD fra baseline var signifikant større for pasienter behandlet med teriparatid vs. pasienter behandlet med alendronsyre. Etter 36 måneders behandling var det en gjennomsnittlig økning på 11,0 % vs. 5,3 % for BMD målt i ryggvirvel, 5,2 % vs. 2,7 % for BMD målt i hofte, og 6,3 % vs. 3,4 % for BMD målt i lårhals (p< 0,001 for alle) for henholdsvis teriparatid vs. alendronsyre. Færre pasienter behandlet med teriparatid fikk nye (radiografiske) vertebrale frakturer over 36 måneders studieperioden (1,7 %; 3/173 pasienter) vs. pasienter behandlet med alendronsyre (7,7 %; 13/169 pasienter) (p=0,007), og de fleste vertebrale frakturer oppsto i løpet av de første 18 månedene. Det var ingen signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt forekomst av nye ikke-vertebrale frakturer (7,5 %; 16/214 pasienter vs. 7,0 %; 15/214 pasienter for hhv. teriparatid vs. alendronsyre; p=0,843). Studien var imidlertid ikke designet for å bestemme effekten av teriparatid eller alendronsyre på risikoen for vertebrale eller ikke-vertebrale frakturer. Denne studien inngår som en del av dokumentasjonsgrunnlaget i MT-søknaden til Forsteo og er også omtalt i preparatomtalen til Forsteo (15).

Det er ikke presentert data fra RCT som omhandler menn med primær osteoporose.

### 2.1.2.2 Systematiske oppsummeringer og metaanalyser

Gjennom det forenklete litteratursøket, ble det identifisert 6 publikasjoner med systematiske oppsummeringer, hvorav tre også inkluderte indirekte sammenlikninger (metaanalyser).

Den ene metaanalysen rapporterte odds ratioer (OR) mellom forskjellige osteoporose-behandlinger (25). I denne metaanalysen ble effekten av teriparatid, denosumab og orale bisfosfonater sammenliknet med tanke på reduksjon i risiko for frakturer hos post-menopausale kvinner med osteoporose. Metaanalysen var basert på en «mixed-treatment comparison» (MTC). Resultater fra analysen viste at teriparatid og denosumab var mer effektive enn alendronsyre og risedronsyre i å redusere vertebrale frakturer (teriparatid vs. alendronsyre: OR=1,76; 95 % KI: 1,03-2,98) (teriparatid vs. risedronsyre: OR=1,92; 95 % KI: 1,13-3,19). Analysen viste også at teriparatid, denosumab, alendronsyre og risedronsyre også reduserte risikoen for ikke-vertebrale frakturer sammenliknet med placebo, og at denne effekten var sammenliknbar mellom legemidlene. Videre viste subgruppe-analyser (knyttet til hvilke områder de ikke-vertebrale frakturene ble observert) at denosumab (OR=0,6; 95% KI: 0,37-0,98), alendronsyre (OR=0,61; 95% KI: 0,39-0,96) og risedronsyre (OR=0,63; 95% KI: 0,46-0,86) kan redusere risiko for hoftefrakturer sammenliknet med placebo, og at risedronsyre (OR=0,59; 95% KI: 0,4-0,88) også kan redusere risiko for overarmsfrakturer sammenliknet med placebo. Det var imidlertid flere svakheter ved denne metaanalysen (f.eks. ulik

oppfølgingstid i de ulike studiene som inngikk i analysen, små pasientgrupper, mangel på direkte sammenliknende studier), noe som resulterer i at robustheten av resultatene blir svekket.

I en annen nettverks metaanalyse (NMA) ble det gjort en evaluering av effekten av åtte legemidler til behandling av osteoporose hos menn (primær, idiopatisk) (26). Studien rangerte de aktuelle legemidlene med hensyn til effekt på BMD i ryggsøyle og risiko for frakturer. Sammenliknet med placebo ble zoledronsyre rangert som det beste alternativet for å øke BMD i ryggsøylen (standardized mean differences [SMD] 13,48; 95 % CrI 11,88–15,08), etterfulgt av bl.a. alendronsyre (SMD 11,04; 95 % CrI 9,68–12,41), kombinasjonen teriparatid (20 µg) + risedronsyre (SMD 10,98; 95 % CrI 8,55–13,48), risedronsyre (SMD 10,33; 95 % CrI 8,68–12,01) og teriparatid (20µg) (SMD 9,33; 95 % CrI 6,87–11,76). Bruk av placebo resulterte i en signifikant høyere frakturnrate i motsetning til risedronsyre (OR 2,51; 95% CrI 1,23–4,24), zoledronsyre (OR 2,92; 95% CrI 1,29–5,62) eller teriparatid (20µg) (OR 4,04; 95% CrI 1,36–8,49). Teriparatid (20 µg) ble rangert som det beste alternativet for å redusere risiko for frakturer, etterfulgt av zoledronsyre. Også denne publikasjonen har svakheter (bl.a. antall studier og antall pasienter inkludert i analysen var lavt, ulik oppfølgingstid i de ulike studiene som inngikk i analysen, de fleste studiene [61,5 %] var placebo-kontrollerte, forekomst av frakturer kan ha blitt evaluert for sjeldent i enkelte studier). Dette kan ha påvirket utfallet og overestimert den fordelaktige effekten til den aktive behandlingen (BMD i ryggsøyle), ev. underestimert frakturnraten noe. Resultatene må derfor tolkes med forsiktighet.

Den tredje metaanalysen omhandlet ulike bisfosfonater, denosumab, teriparatid og raloksifen, til behandling av primær osteoporose hos kvinner og menn (27). Analysen viste at bisfosfonater (alendronsyre, ibandronsyre, risedronsyre, zoledronsyre), denosumab og teriparatid reduserer risiko for frakturer sammenliknet med placebo hos post-menopausale kvinner med osteoporose, med en relativ risiko reduksjon i størrelsesorden 0,40-0,60 for vertebrale frakturer og i størrelsesorden 0,60-0,80 for ikke-vertebrale frakturer. Det ble ikke rapportert effektresultater for de enkelte legemidlene, kun en samlet beskrivelse/oppsummering. Når det gjaldt primær osteoporose hos menn, ble dette kun sparsomt beskrevet i denne publikasjonen, ettersom data kun var basert på én enkelt klinisk studie som sammenliknet behandling med zoledronsyre mot placebo.

Tre av publikasjonene var kun systematiske litteraturgjennomganger (uten metaanalyse).

I oppsummeringen til Cheng et al. (28) var det kliniske studier med ulike legemidler til behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner med tidligere frakturer som ble presentert. De enkelte legemidlene ble presentert separat. For teriparatid var dette basert på en studie hvor teriparatid ble sammenliknet med placebo i den nevnte pasientpopulasjonen. Studien dokumenterer signifikant effekt av teriparatid på reduksjon av frakturnfrekvensen (vertebrale og ikke-vertebrale), men det ble ikke vist signifikant reduksjon i insidens av hoftefrakturer. Den aktuelle studien er for øvrig også oppsummert i preparatomtalen til både Forsteo og Terrosa (omtales der som hovedstudien) (8, 15).

I publikasjonen til Eiken et al. (29) ble det sett på mulige behandlingsalternativer til pasienter (post-menopausale kvinner) som byttet fra alendronsyre eller risedronsyre til annen osteoporose-behandling (herunder også teriparatid). Effekten av slikt bytte på BMD (ryggsøyle, hofte) og ulike markører for beinomsetning ble oppsummert. Bytte til teriparatid viste en signifikant økning i BMD (i ryggsøyle) ved 6, 12, 18 og 24 måneders oppfølging sammenliknet med baseline. Ingen av de inkluderte studiene hadde statistisk styrke til å vurdere ev. reduksjon i risiko for frakturer for de aktuelle legemidlene.

I publikasjonen til Christenson et al. (30) ble det gjort en oppsummering av ulike osteoporose-behandlinger hos post-menopausale kvinner. Bisfosfonater blir ansett som førstelinjebehandling i behandlingen av osteoporose i henhold til en rekke behandlingsretningslinjer, og har blitt vist å redusere vertebrale frakturer med 40-70 % og ikke-vertebrale frakturer med 20-35 %. Teriparatid blir

anbefalt i behandlingen av pasienter med alvorlig osteoporose, og har blitt vist å redusere vertebrale frakturer med 65 % og ikke-vertebrale frakturer med 53 %.

### **2.1.2 Pågående studier**

Gedeon Richter har ikke gitt opplysninger i søknaden om andre pågående studier med teriparatid/Terrosa i aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket er heller ikke kjent med dette, utover det som framkommer ved søk på nettstedet ClinicalTrials.gov, der det synes å være ulike studier som pågår med teriparatid i regi av ulike aktører. For ytterligere opplysninger om disse studiene henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

### **2.1.3 Legemiddelverkets oppsummering og vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Det er svært beskjedent med data fra direkte sammenliknende studier mellom teriparatid og bisfosfonater, og særlig med hensyn til den komparatoren som anses som relevant for denne metodevurderingen (alendronsyre). Det meste av dokumentasjonen omhandler behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner, mens behandling av GIO er beskjedent dokumentert. Videre er det ikke presentert data fra RCT som omhandler menn med primær osteoporose, men det inngår noe begrenset data på sistnevnte pasientpopulasjon i systematiske oppsummeringer.

Behandling med teriparatid gir gjennomgående høyere økning i BMD sammenliknet med bisfosfonater for de undersøkte pasientgruppene, men dette utfallsmålet er å anse som et surrogatendepunkt.

#### Post-menopausale kvinner med osteoporose

Hos post-menopausale kvinner er det tidligere (i forbindelse med utstedelse av MT) etablert at teriparatid gir en signifikant reduksjon i forekomsten av vertebrale frakturer og ikke-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer (8, 15). For alendronsyre er det tilsvarende etablert (i forbindelse med utstedelse av MT) at behandlingen reduserer risikoen for virvel- og hoftefrakturer i den samme pasientpopulasjonen (17).

I VERO-studien (19, 20), som er en av studiene som inngår i dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen, ble teriparatid sammenliknet med risedronsyre. Studien viste at teriparatid har bedre effekt i form av redusert antall nye radiografiske vertebrale frakturer og kliniske frakturer (vertebrale og ikke-vertebrale) sammenliknet med risedronsyre. Det var ingen vesentlig forskjell i forekomsten av ikke-vertebrale frakturer mellom behandlingsgruppene. Resultater som framkommer av de indirekte sammenlikningene som er innsendt, tyder på en viss effektivitet mellom alendronsyre og risedronsyre (se kap. 2.1.2.2 over, samt oppsummering under).

I studien til Cosman et al (2011) (21) ble kombinasjonen teriparatid og zoledronsyre sammenliknet mot hhv. teriparatid monoterapi og zoledronsyre monoterapi. Studien viste at kombinasjonen teriparatid/zoledronsyre, samt teriparatid monoterapi hadde bedre effekt enn zoledronsyre monoterapi når det gjaldt økning av BMD målt i ryggsøyle. En svakhet med denne studien er at det primære utfallsmålet (endringer/økning i BMD) er å anse som et surrogatendepunkt. Videre rapporterte studien også forekomst av kliniske frakturer, men dette var kun observert i form av uønskede medisinske hendelser (AE), ikke kartlagt som et effektendepunkt. Zoledronsyre vurderes som en delvis relevant komparator, men behandlingen vil kun være førstelinjehandling til en begrenset del av pasientene (f.eks. pasienter som ikke kan ta perorale bisfosfonater av ulike årsaker), og vil ellers hovedsakelig bli betraktet som andrelinjehandling.

I den siste RCTen som omhandlet post-menopausale kvinner med osteoporose (Cosman et al 2009) (22), ble pasienter som allerede fikk behandling med alendronsyre eller raloksifen randomisert til enten å få tillegg av teriparatid til sin behandling («add groups») eller til å bytte over til behandling med teriparatid («switch groups»). Resultater fra studien viste større økning i BMD (målt i ryggstøyle og hofte) blant pasientene som fikk tillegg av teriparatid til sin alendronsyre-behandling enn blant pasientene som byttet over til teriparatid, men ikke vesentlige forskjeller for BMD målt i lårhals. Men igjen, det primære utfallsmålet (endringer i BMD og ulike markører for beinomsatning) er å betrakte som surrogatendepunkt og svekker dermed studiens tyngde og relevans. En annen svakhet ved studien er at den ikke hadde nok statistisk styrke til å detektere eventuelle forskjeller i forekomst av frakturer mellom gruppene. Studiens design er også lite egnet til å etablere relativ effekt mellom teriparatid og bisfosfonat/alendronsyre.

Det foreligger også data fra indirekte sammenlikninger som viser at hos post-menopausale kvinner med osteoporose er teriparatid mer effektiv enn bisfosfonater (alendronsyre, risedronsyre) i å redusere vertebrale frakturer. Analysen viser også at bl.a. teriparatid, alendronsyre og risedronsyre reduserer risikoen for ikke-vertebrale frakturer sammenliknet med placebo i denne pasientpopulasjonen, og at denne effekten var sammenliknbar mellom legemidlene. Subgruppe-analyser viser at bl.a. alendronsyre og risedronsyre kan redusere risikoen for hoftefrakturer sammenliknet med placebo, men dette ble ikke vist for teriparatid. Dataene fra denne metaanalysen støtter dermed opp under det som er oppsummert under RCT over når det gjelder post-menopausale kvinner med osteoporose.

#### Menn og kvinner med glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO)

Hos pasienter med GIO er det sparsomt med data som omhandler forekomst av frakturer. I studien til Glüer et al (2013) (23) ble teriparatid sammenliknet med risedronsyre hos menn med GIO. Det var signifikant økning i BMD målt i ryggvirvel for begge behandlingene, men med en signifikant større økning for teriparatid vs. risedronsyre. Også i denne studien er det surrogatendepunktet BMD som benyttes som primært utfallsmål. Studien var heller ikke designet for å detektere eventuelle forskjeller i forekomst av frakturer mellom gruppene. De nevnte forholdene svekker studiens relevans.

I studien til Saag et al (2009) (24) ble teriparatid sammenliknet med alendronsyre. Studien inkluderte post-menopausale kvinner, pre-menopausale kvinner og menn. Resultater fra studien viste en signifikant større økning i BMD for pasienter behandlet med teriparatid vs. pasienter behandlet med alendronsyre (BMD målt i ryggvirvel, hofte og lårhals). Og færre pasienter behandlet med teriparatid fikk nye (radiografiske) vertebrale frakturer vs. pasienter behandlet med alendronsyre, men det var ingen vesentlig forskjell mellom behandlingsgruppene når det gjaldt forekomst av nye ikke-vertebrale frakturer. Studien var imidlertid ikke designet for å bestemme effekten av teriparatid eller alendronsyre på risikoen for vertebrale eller ikke-vertebrale frakturer. Andelen menn som ble inkludert i studien var relativt lav (19 %, 83/428 pasienter), og det rapporteres ikke separate data for de ulike pasientkategoriene (post-menopausale kvinner, pre-menopausale kvinner, menn).

Det er ikke presentert data fra indirekte sammenlikninger for denne pasientpopulasjonen.

#### Menn med primær osteoporose

Hos menn med primær osteoporose er datagrunnlaget svært beskjedent. Det er ikke presentert data fra RCT som omhandler menn med primær osteoporose, men det finnes noe begrensete data fra indirekte sammenlikninger. I metaanalysen til Chen et al (2015) (26) var hensikten å rangere de ulike osteoporose-behandlingene i forhold til påvirkning/økning av BMD i ryggvirvel samt fraktur-risiko. Rangeringen ble gjort ut fra en sammenlikning mot placebo for begge utfallsmålene. Sammenliknet med placebo ble zoledronsyre rangert som det beste alternativet for å øke BMD i ryggstøylen,

etterfulgt av alendronsyre. Teriparatid ble rangert som det beste alternativet for å redusere risiko for frakturer, etterfulgt av zoledronsyre.

Metaanalysen til Crandall et al (2014) (27) omhandlet både post-menopausale kvinner og menn med primær osteoporose. I alle de inkluderte studiene ble aktiv behandling sammenliknet mot placebo, men det ble ikke rapportert effektresultater for de enkelte legemidlene, kun en samlet framstilling/oppsummering. Når det gjaldt primær osteoporose hos menn, ble dette kun sparsomt beskrevet i publikasjonen, ettersom data var basert på kun én enkelt klinisk studie (zoledronsyre vs. placebo).

Det er tidligere (i forbindelse med utstedelse av MT) vist at behandling med teriparatid gir en signifikant økning av BMD i ryggvirvel, og en noe mindre økning av BMD i hofter, men det er ikke vist signifikant effekt på antall frakturer. Effektdokumentasjonen synes å være basert kun på sammenlikninger mot placebo (8, 15).

### Konklusjon

Valg av komparator og/eller primært utfallsmål i de randomiserte, kliniske studiene, men også det valgte studiedesignet gjør at relevansen av resultatene fra disse studiene i vurderingen av relativ effekt for teriparatid sammenliknet med bisfosfonater blir begrenset. Det samme gjelder i stor grad også for data fra de innsendte indirekte sammenlikningene.

Basert på redegjørelsen over, konkluderer Legemiddelverket med følgende:

- Effektivitet mellom Terrosa og Forsteo er etablert. Dette er vurdert av EMA og ligger til grunn for MT.
- Relativ effekt mot bisfosfonater (alendronsyre):
  - Basert på den innsendte dokumentasjonen, anser Legemiddelverket at det er sannsynliggjort at teriparatid kan ha en mereffekt sammenliknet med bisfosfonater hos post-menopausale kvinner med osteoporose. Det er for denne pasientpopulasjonen det meste av dokumentasjonen er basert på.
  - Når det gjelder kvinner og menn med glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO) er det til en viss grad vist mereffekt av teriparatid, men resultatene er sprikende og det er vanskelig å etablere relativ effekt mellom teriparatid og alendronsyre/bisfosfonater. Det er f.eks. ikke vist mereffekt knyttet til redusert frakturrisiko, kun knyttet til surrogatendepunktet BMD. Legemiddelverket anser derfor at den innsendte dokumentasjonen er mangelfull.
  - Det er ikke funnet studier som dokumenterer relativ effekt av teriparatid sammenliknet med bisfosfonater hos menn med primær osteoporose.

## 3 Økonomisk analyse

---

Gedeon Richter har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenlikner teriparatid (Terrosa) med teriparatid (Forsteo) til behandling av osteoporose.

Gedeon Richter har også sendt inn dokumentasjon for å belyse kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater. Dokumentasjonen er basert på et forenklet systematiske litteratursøk i relevante databaser, og søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Resultater er kort oppsummert i kapittel 3.3 under.

### 3.1 Kostnadsminimeringsanalyse Terrosa vs. Forsteo

#### 3.1.1 Modell, metode og forutsetninger

##### Modellbeskrivelse

I kostnadsminimeringsanalysen blir kostnaden per pasient per år for behandling med Terrosa versus Forsteo sammenliknet. Det er kun legemiddelkostnadene som inkluderes i analysen.

##### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at det, basert på vurderingen som er gjort i forbindelse med søknad om MT for Terrosa, er tilstrekkelig sannsynliggjort at det er sammenliknbar effekt og bivirkningsprofil mellom intervensjon og komparator (Terrosa vs. Forsteo). Forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse er oppfylt.

Legemiddelverket godtar innsendt analyse.

#### 3.1.2 Kostnader (input data)

##### Innsendt dokumentasjon

I den innsendte analysen er kun legemiddelkostnadene inkludert.

For begge preparatene er det dosering i henhold til preparatomtalen til hvert av preparatene som danner grunnlaget for beregning av årlig legemiddelkostnad.

Terrosa foreligger i pakninger med én sylinderrampulle (å 2,4 ml, tilsvarer 28 doser) (varenummer 126559) og som startpakning som inneholder én sylinderrampulle (å 2,4 ml, tilsvarer 28 doser) og én Terrosa penn (varenummer 390113). De to pakningene til Terrosa tilbys til samme pris.

Forsteo foreligger som ferdigfylt penn (å 2,4 ml, tilsvarer 28 doser). Forsteo leveres i pakningsstørrelse på 1 eller 3 penner, men det er kun pakningen med 1 penn som er markedsført i Norge. Tabell 3 under viser de gjeldende prisene (per 15.12.2020) for Terrosa og Forsteo.

Tabell 3: Pris (NOK) for teriparatid (Terrosa) og teriparatid (Forsteo) (oppdaterte priser pr. 15.12.2020)

Preparat	Styrke	Antall enheter pr ampulle/penn	Maks AUP (inkl. mva.)	Maks AUP (uten mva.)
<b>Terrosa/ Terrosa Start</b>	20 µg/80 µl	28	2 943,40	2 354,72
<b>Forsteo</b>	20 µg/80 µl	28	3 420,00	2 736,00

I Gedeon Richters analyse er det for begge preparatene (Terrosa og Forsteo) antatt at pasientene følger doseringsanbefalingene som er angitt i preparatomtalen. Anbefalt dosering er 20 µg teriparatid gitt én gang daglig. Maksimum total behandlingstid er den samme for begge preparatene i henhold til preparatomtalen (24 måneder). Det er inkludert noe svinn i beregningene.

#### Legemiddelverkets vurdering

Begge preparatene (intervensjon og komparator) skal administreres av pasienten selv. Det er tatt hensyn til noe svinn i beregningen av årskostnader (se under). Det antas imidlertid at dette vil holdes på et beskjedent nivå ettersom flerdosepakningen (ampuller, ferdigfylte penner) benyttes av den samme pasienten gjennom hele behandlingsperioden.

Det er i beregningen av kostnader ikke inkludert kostnader til kanyler (sprøytespisser), som ikke følger med pakningene. Men ettersom dette gjelder både Terrosa og Forsteo, antas det at kostnadene til dette vil bli like for de to preparatene (antatt like kanyler).

Ettersom preparatene er å anse som likeverdige preparater som vil bli brukt/administrert av pasienten selv og med samme dosering, samt at oppfølgingen av pasientene ikke vil være forskjellig, synes det rimelig å forutsette at andre kostnader enn legemiddelkostnadene vil være like mellom behandlingene og derfor kan ses bort fra i analysen.

Legemiddelverket godtar Gedeon Richters tilnærming.

### 3.1.3 Resultater

Hver sylindrampulle (Terrosa) og hver ferdigfylte penn (Forsteo) inneholder 28 anbefalte doser, og den anbefalte doseringen for begge er 20 µg teriparatid én gang daglig. Dette tilsvarer et årlig forbruk av ca. 14<sup>1</sup> legemiddelpakninger (ampuller eller ferdigfylte penner) per pasient.

Legemiddelverket er enig i Gedeon Richters forutsetninger for analysen, men har gjort noen justeringer av legemiddelprisene, slik at det benyttes oppdaterte priser i denne rapporten (gjeldende per 15.12.2020). Oppdaterte priser er tilgjengelige fra Legemiddelverkets nettsider (Legemiddelsøk).

Tabell 4 under viser priser per pakning (1x28 doser) og årlige legemiddelkostnader per pasient for Terrosa og Forsteo.

<sup>1</sup> Ett års behandling: (365 dager: 28 doser) = 13,04 pakninger per pasient. Dette tilsvarer 14 hele pakninger per pasient per år (inkludert noe svinn).

Tabell 4: Årlige legemiddelkostnader per pasient (NOK) (maks AUP uten mva.) (oppdaterte priser pr. 15.12.2020)

	Maks AUP (uten mva.)	Årlige legemiddelkostnader per pasient (maks AUP uten mva.)
<b>Terrosa (1x28 doser)</b>	2 354,72	32 966,10
<b>Forsteo (1x28 doser)</b>	2 736,00	38 304,00
<b>Differanse (NOK) Terrosa vs. Forsteo</b>	-381,28	-5 337,90

I følge Gedeon Richters analyse, og med de forutsetninger og antakelser som er beskrevet tidligere, vil behandling med Terrosa medføre noe lavere kostnader sammenliknet med Forsteo, med en kostnadsbesparelse på om lag 5 300 NOK per pasient per år når maks AUP uten mva. legges til grunn for begge preparatene. Dette utgjør en forskjell på om lag 14 % til fordel for Terrosa.

For å se behandlingen med teriparatid i lys av annen legemiddelbehandling med effekt på beinstruktur og mineralisering (ATC-kode M05B), vises også årskostnader for de mest brukte legemidlene innenfor denne gruppen i Tabell 5. I denne sammenheng er det ikke tatt hensyn til ulik behandlingstid for de enkelte legemidlene.

Tabell 5: Legemiddelkostnader (NOK) for ulike legemidler til behandling av osteoporose (maks AUP/refusjonspris inkl. mva.)

Preparat	Styrke	Antall enheter pr pakning	Dosering	Maks AUP ev. refusjonspris (uten mva.)	Årskostnader (maks AUP uten mva.)
<b>Fosamax<sup>2</sup> (alendronsyre)</b>	70 mg	12 stk. (tabletter)	70 mg én gang per uke	115,76	578,80
<b>Aclasta (zoledronsyre)</b>	5 mg	1x100 ml, infusjonsvæske	5 mg gitt én gang i året	2 813,36	2 813,36
<b>Prolia (denosumab)</b>	60 mg/ml	1 ferdigfylt sprøyte, å 1 ml	60 mg én gang hver 6. mnd.	1 687,36	3 374,72

<sup>2</sup> Ett års behandling: (52 uker: 12 doser) = 4,33 pakninger per pasient. Dette tilsvarer 5 hele pakninger per pasient per år (inkludert noe svinn)



## 3.2 Kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater

Som tidligere nevnt er det ikke avklart om Forsteo er kostnadseffektiv behandling ved osteoporose for alle de godkjente bruksområdene som gjelder i dag. Det har derfor vært nødvendig å se på kostnadene ved bruk av teriparatid mot annen alternativ behandling som det er rimelig å anta er kostnadseffektiv, i dette tilfellet bisfosfonater. Som tidligere diskutert (se kapittel 1.4.2 og 1.4.3), vil det i Norge være alendronsyre (tabletter) som er mest relevant som alternativ komparator i denne metodevurderingen.

Gjennom et forenklet systematisk litteratursøk har Gedeon Richter identifisert tre publikasjoner som informerte om kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater og ev. andre behandlinger mot osteoporose. Den første publikasjonen omhandler behandling av menn med osteoporose (31), den andre publikasjonen omhandler førstelinjebehandling av post-menopausale kvinner med alvorlig osteoporose (32), og den tredje publikasjonen omhandler behandling av menn og kvinner med glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO) og behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner (33).

### Kostnadseffektivitet ved behandling av menn $\geq 75$ år med osteoporose

I publikasjonen til Parthan et al. 2014 (31) ble kostnadseffektivitet av denosumab sammenliknet med teriparatid og bisfosfonater undersøkt, sett fra et svensk helsetjenesteperspektiv. En Markov-modell ble benyttet (livstidshorisont), og klinisk effekt i modellen var risiko for frakturer. Modellen inkluderte svenske kostnader (oppgitt i Euro, 2012-verdi) knyttet til selve legemiddelbehandlingen, legemiddeladministrasjon, monitoreringskostnader, kostnader knyttet til behandling av frakturer og kostnader knyttet til langtids pleie/omsorg. Resultater framkommer av Tabell 6 under.

Tabell 6: Kostnadseffektivitet ved bruk av ulike legemidler til behandling av menn  $\geq 75$  år med osteoporose (31)

Cost-effectiveness results: Base-case.

	Totals			Incremental			ICERs	
	Cost	LYs	QALYs	Cost	LYs	QALYs	Cost per LY saved	Cost per QALY gained
Denosumab	€31,004	7.4708	5.2343	-	-	-	Reference	Reference
Generic alendronate	€33,731	7.4131	5.1499	€2727	-0.0577	-0.0844	Dominated	Dominated
Strontium ranelate	€34,788	7.4116	5.1459	€3784	-0.0592	-0.0884	Dominated	Dominated
Zoledronate	€34,796	7.4311	5.1721	€3792	-0.0397	-0.0622	Dominated	Dominated
Generic risedronate	€34,826	7.4011	5.1320	€3822	-0.0697	-0.1022	Dominated	Dominated
Ibandronate	€35,983	7.3881	5.1159	€4979	-0.0827	-0.1184	Dominated	Dominated
Teriparatide	€37,461	7.4495	5.2173	€6457	-0.0053	-0.0170	Dominated	Dominated

Numbers may not add up due to rounding.

Resultatene fra denne analysen viste en høyere total QALY-gevinst for teriparatid (5,2173) enn for alendronsyre (5,1499), tilsvarende en forskjell på 0,0674 QALYs til fordel for teriparatid. Samtidig er totalkostnadene høyere for teriparatid (€37 461) enn for alendronsyre (€33 731), tilsvarende en merkostnad på €3 730 for teriparatid. Basert på disse resultatene er merkostnad per vunnet QALY (IKER) for teriparatid sammenliknet med alendronsyre €55 341.

### Kostnadseffektivitet ved førstelinjebehandling av post-menopausale kvinner med alvorlig osteoporose

I publikasjonen til Liu et al. 2006 (32) ble kostnadseffektivitet til standardbehandling (kalsium og vitamin D supplement) sammenliknet med tre behandlingalternativer gitt som tillegg til standardbehandling undersøkt, sett fra et amerikansk (US) helsetjenesteperspektiv. De tre behandlingalternativene var I) alendronsyre alene (behandlingstid 5 år), II) teriparatid alene (behandlingstid 2 år), og III) et sekvensielt behandlingsforløp med teriparatid (behandlingstid 2 år) etterfulgt av alendronsyre (behandlingstid 5 år). Modellen hadde en livstidshorisont, og klinisk effekt i modellen var reduksjon i frakturrisiko. Kostnadene presenteres i US dollars (2003-verdi). Resultatene fra studien (base case) viste at merkostnaden (IKER) forbundet med behandling med alendronsyre alene var \$11 600 per QALY sett i forhold til standardbehandling (kalsium og vitamin D supplement).

Behandling med teriparatid alene var både dyrere og gav mindre økning i QALY enn behandling med alendronsyre alene. Merkostnaden forbundet med behandling med teriparatid alene var \$172 300 per QALY sett i forhold til standardbehandling (kalsium og vitamin D supplement). Den sekvensielle behandlingen med teriparatid etterfulgt av alendronsyre var et dyrt behandlingsalternativ, med en merkostnad på \$156 500 per QALY sett i forhold til behandling med alendronsyre alene. Forfatterne konkluderte med at sekvensiell behandling med teriparatid etterfulgt av alendronsyre kunne bli kostnadseffektiv (ved en betalingsvillighet på \$50 000/QALY) bl.a. hvis prisen for teriparatid ble betydelig redusert (60 %), eller hvis behandlingen kun ble gitt til pasienter med svært høy risiko for frakturer (eldre post-menopausale kvinner med T-score  $\leq -4,0$  og tidligere vertebrale frakturer).

Kostnadseffektivitet ved behandling av menn/kvinner med GIO og post-menopausale kvinner med osteoporose (PMO)

I publikasjonen til Murphy et al. 2012 (33) ble kostnadseffektivitet av førstelinjebehandling med teriparatid sammenliknet med orale bisfosfonater (begge med 18 måneders behandlingstid) i to ulike pasientpopulasjoner, I) menn og kvinner med GIO, og II) post-menopausale kvinner med alvorlig osteoporose (PMO) undersøkt, sett fra et svensk helsetjenesteperspektiv. En mikrosimuleringsmodell ble benyttet, og klinisk effekt i modellen var reduksjon i relativ frakturrisiko. For hver av de to pasientpopulasjonene ble det differensiert mellom to pasientkohorter ut fra fraktur-historikk, der den ene besto av pasienter med både tidligere vertebral fraktur («historical vertebral fracture») og nylig forekommende fraktur («incident vertebral fracture») («to-fraktur kohorten»), mens den andre kohorten kun besto av pasienter med nylig forekommende vertebral fraktur («incident vertebral fracture») («en-fraktur kohorten»). Modellen inkluderte svenske kostnader (oppgitt i Euro, 2011-verdi) knyttet til legemiddelbehandling og frakturhendelser (behandling og oppfølging). Resultater for de ulike pasientpopulasjonene framkommer av Tabell 7 under.

Tabell 7: Resultater – kostnadseffektivitet (base case) (inkl. 95 % KI) (33)

Cohort Evaluated	Teriparatide vs. No Treatment	Teriparatide vs. Bisphosphonate
<b>PMO Patients (100% Female), age 69 years, T-Score = -3.0</b>		
historical vertebral + incident vertebral fracture	€5,897 / QALY (€5,128 – €6,612)	€19,371 / QALY (€18,413 – €20,424)
incident vertebral fracture	€18,701 / QALY (€17,612 – €20,062)	€36,995 / QALY (€35,252 – €38,944)
<b>GIOP Patients (80% Female), age 69 years, T-Score = -2.5</b>		
historical vertebral + incident vertebral fracture	€3,271 / QALY (€2,691 – €3,853)	€15,155 / QALY (€14,406 – €15,881)
incident vertebral fracture	€ 7,330/ QALY (€6,650 – €8,062)	€20,826 / QALY (€19,831 – €21,854)

Merkostnaden for teriparatid versus bisfosfonat var i PMO-populasjonen €36 995 per QALY («en-fraktur kohorten») og €19 371 per QALY («to-fraktur kohorten»). Merkostnaden for teriparatid versus bisfosfonat var i GIO-populasjonen €20 826 per QALY («en-fraktur kohorten») og €15 155 per QALY («to-fraktur kohorten»). Forfatterne konkluderte med at teriparatid var kostnadseffektiv behandling i forhold orale bisfosfonater ved bruk som førstelinjebehandling hos såkalte høyrisiko-pasienter med GIO og PMO ved en betalingsvillighet («threshold») på €50 000/QALY (dette tilsvarte 451 675 SEK/QALY).

## Legemiddelverkets vurdering

### Innsendt dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon er basert på tre publikasjoner som informerte om kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater og ev. andre behandlinger mot osteoporose, hos ulike relevante pasientpopulasjoner. Gedeon Richter har ikke levert en egen helseøkonomisk analyse tilpasset norske forhold, slik kravet i Legemiddelverkets retningslinjer er (16). Publikasjoner av utenlandske modellanalyser er av begrenset relevans for å vurdere kostnadseffektiviteten av teriparatid i norsk klinisk praksis. Disse analysene er ikke tilpasset norske forhold med hensyn til kostnader og klinisk praksis, og Legemiddelverket har heller ikke tilgang til modellen eller tilstrekkelig informasjon til å kunne kritisk vurdere analysene.

Den første publikasjonen omhandlet behandling av eldre menn ( $\geq 75$  år) med osteoporose, sett fra et svensk helsetjenesteperspektiv, mens den andre omhandlet førstelinjebehandling av post-menopausale kvinner med alvorlig osteoporose, sett fra et amerikansk (US) helsetjenesteperspektiv. I begge disse studiene/publikasjonene ble teriparatid vurdert som et ikke-kostnadseffektivt behandlingalternativ sammenliknet med bisfosfonater. Legemiddelverket tar denne informasjonen til etterretning, men bemerker samtidig at studien som er basert på amerikanske (US) data trolig er lite overførbar til norske forhold. Denne studien/publikasjonen er i tillegg nokså gammel (2006), noe som ytterligere reduserer denne analysens relevans da man kan anta betydelige prisendringer siden den gang.

Den tredje publikasjonen (Murphy et al.) omhandlet førstelinjebehandling av både glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO) og behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner (PMO). I denne studien/publikasjonen ble teriparatid vurdert som et kostnadseffektivt behandlingalternativ i begge pasientpopulasjonene som ble undersøkt, inkludert to ulike pasientkohorter med ulik frakturhistorikk, som beskrevet over, gitt en betalingsvillighet på €50 000 per QALY. Modellen tok utgangspunkt i et svensk helsetjenesteperspektiv, og med bruk av svenske data. Det er verdt å merke seg at behandlingens lengde som ble benyttet i modellen var 18 måneder for begge behandlingalternativene (teriparatid og bisfosfonater), noe som ikke samsvarer med dagens norske behandlingsanbefalinger og/eller -praksis. I henhold til gjeldende preparatomtale til Terrosa (og Forsteo) er anbefalt maksimum total behandlingstid 24 måneder, mot tidligere 18 måneder (dette hadde utgangspunkt i tilgjengelige studiedata som gjaldt den gang Forsteo fikk MT). I Sverige er det fortsatt satt en begrensning i behandlingens lengde til 18 måneder med tanke på hva det innvilges offentlig finansiering (refusjon) for (34). Norsk kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, bekrefter at de fleste pasientene som får behandling med teriparatid gjennomfører behandlingen og fullfører 24 måneder, selv om noen få pasienter riktignok slutter med behandlingen på grunn av bivirkninger. Det henvises også til vitenskapelige publikasjoner som støtter opp under vedvarende behandlingseffekt (beinformasjon) av teriparatid utover 18 måneder. Når det gjelder behandling med perorale bisfosfonater ved osteoporose er den optimale varigheten av slik behandling ikke fastslått. Det anbefales (i preparatomtalen til alendronsyre) at behovet for fortsatt behandling bør vurderes regelmessig, basert på individuell nytte/risikovurdering, spesielt dersom behandlingen har vart i 5 år eller mer, noe som indikerer at behandlingen ofte strekker seg over et betydelig lengre tidsrom enn 18 måneder. Det er derfor usikkert hvordan kostnadseffektiviteten av teriparatid er sammenliknet med perorale bisfosfonater med de forutsetninger og betingelser som gjelder i dag, og sett ut fra norske forhold. En annen begrensning ved publikasjonen til Murphy et al. er at sammenlikningen som ble gjort var mot perorale bisfosfonater samlet sett og ikke spesifikt mot de enkelte legemidlene innen denne klassen, som f.eks. alendronsyre.

To av de tre studiene/publikasjonene nevnt over synes å være gjennomført/finansiert av et legemiddelfirma, og representerer dermed ikke nødvendigvis de ansvarlige myndigheters standpunkt knyttet til de aktuelle aspektene i sine respektive land. Dette gjelder bl.a. publikasjonen til Murphy et al. Videre er denne publikasjonen fra 2012, og det må kunne antas at det har skjedd prisendringer siden den gang, noe som gir usikkerhet knyttet til de aktuelle analysene som er presentert og overførbarheten av disse til dagens situasjon.

#### Tidligere metodevurdering av Forsteo (2004)

Legemiddelverket har ikke mottatt ny og/eller utfyllende dokumentasjon for legemidlet Forsteo, som er referanselegemidlet til Terrosa, utover den dokumentasjonen som opprinnelig ble innsendt og som er redegjort for i refusjonsrapporten for Forsteo fra 2004 (1). Den gang ble teriparatid sammenliknet med basisbehandling, dvs. kalsium og vitamin D. Dette hadde sammenheng med pasientgruppen og bruksområdet som det ble søkt refusjon for; pasienter (post-menopausale kvinner) med alvorlig osteoporose som ikke hadde effekt av eller ikke kunne bruke/ikke tolererte antiresorptiv behandling, og må selvfølgelig også ses i lys av tilgjengelige behandlinger som fantes den gang.

Fra den aktuelle refusjonsrapporten fra 2004 framkommer det at den helseøkonomiske modellen som ble brukt til å analysere kostnadseffektiviteten til teriparatid på flere viktige punkter var basert på antakelser som var beheftet med vesentlig usikkerhet. Dette gjaldt følgende punkter:

- *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 behandlingstkostnadene.*
- *Data om risikoreduksjonen for brudd hviler på kun én studie (35). 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 teriparatid 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 bl.a. 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 fra denne studien fører til at livskvalitetstapet som følge av brudd overdrives og at effekten av teriparatid dermed overvurderes. Studien hadde flere svakheter bl.a. 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.*

Det ble gjort enveis og flerveis sensitivetsanalyser på bl.a. effekten av teriparatid både under behandling og i 5-årsperioden etter behandling. Sensitivetsanalysene viste at:

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

I Legemiddelverkets rapport fra 2004 ble det konkludert med at det er stor usikkerhet rundt kostnadseffektiviteten ved bruk av teriparatid mot etablert osteoporose. Data kan imidlertid tyde på at teriparatid er kostnadseffektiv behandling for post-menopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling.

#### Oppsummering om kostnadseffektivitet av teriparatid versus bisfosfonater

Basert på den nå innsendte dokumentasjonen fra Gedeon Richter som informerer om kostnadseffektivitet til teriparatid, er det kun behandlingen av post-menopausale kvinner med etablert osteoporose, som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling, som med rimelig sannsynlighet kan sies å være kostnadseffektiv. Dette er i samsvar med Legemiddelverkets tidligere metodevurdering av legemidlet Forsteo, jf. refusjonsrapporten fra 2004 (1).

For pasientgruppen menn med (primær) osteoporose foreligger det ingen dokumentasjon som tilsier at teriparatid er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ.

For pasientgruppen kvinner og menn med GIO foreligger det svenske helseøkonomiske data som indikerer at behandlingen er kostnadseffektiv. Dokumentasjonen er imidlertid beheftet med mye usikkerhet. I tillegg foreligger det helseøkonomiske analyser utført av The Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) ved Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) som viser at teriparatid ikke er kostnadseffektiv for denne pasientgruppen (36).

#### Erfaringer fra norsk klinisk praksis

Det er erfaring med bruk av teriparatid i norsk klinisk praksis siden 2004, da teriparatid ble markedsført til behandling av etablert osteoporose hos post-menopausale kvinner. Ytterligere erfaringer er samlet siden 2007 da teriparatid ble godkjent for behandling av osteoporose hos menn med økt risiko for frakturer, og videre fra teriparatid ble godkjent for behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer i 2008.

Klinisk ekspert som Legemiddelverket har konferert, trekker fram at osteoporose anses å være svært underdiagnostisert og underbehandlet i Norge, slik det også er i andre land, og at mindre enn 15 % av de som har behov for behandling ifølge internasjonale kriterier får behandling i dag. Kliniker bemerker at å begrense tilgangen til en virksom behandling som teriparatid er, og av en sykdom som

klart er underbehandlet, er problematisk. Kliniker viser for øvrig til nasjonal veileder i endokrinologi innenfor området osteoporose, fra Norsk endokrinologisk forening, som klassifiserer tre pasientgrupper med alvorlig osteoporose som, i tillegg til gruppen med behandlingssvikt, bør behandles med teriparatid (11). Dette dreier seg om alvorlige tilfeller med svært lav beinmasse (T-score <-4,0), pasienter med mange brudd (tre eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet) og pasienter med svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon). Disse pasientgruppene kan ha særskilt nytte av behandling med teriparatid. Kliniker argumenterer bl.a. med at osteoanabol behandling (teriparatid) øker BMD mer enn antiresorptive legemidler, noe som kan redusere frakturrisikoen til den som ses i normalbefolkningen. Også for pasienter med mange brudd og svære ryggbrudd er det gevinster å hente, da antall ryggbrudd som påvises før behandlingsstart sterkt øker risikoen for nye brudd over tid, og tilsvarende utgjør pasienter med svære ryggbrudd en høyrisikogruppe for nye brudd (både brudd i ryggen og hoftebrudd).

Kliniker trekker også fram at det ikke er holdepunkter for at patogenesen for osteoporose hos menn og kvinner er svært forskjellig. De aldersbetingete faktorer som spiller en stor rolle for begge kjønn er de samme (beintapet hos eldre menn er liksom hos kvinner avhengig av østrogen- og vitamin D-nivået), og det vises til at kliniske studier har vist samme frakturreduksjon og BMD-økning hos menn og kvinner. Følgelig er det ingen grunn til å anta at menn vil reagere forskjellig fra kvinner på teriparatid. Dette gjenspeiler seg også i nasjonal veileder i endokrinologi innenfor området osteoporose, som ikke skiller på bakgrunn av kjønn.

Kriteriene som angis i nasjonal veileder i endokrinologi innenfor området osteoporose, vurderes av Legemiddelverket til å være svært restriktive til hvilke pasienter som vil være aktuelle for behandling med teriparatid. Dette er pasientene med mest alvorlig sykdom og størst forventet nytte av behandlingen, og vil i større grad kunne gjenspeile pasientpopulasjonen der hvor teriparatid kan antas å være mest kostnadseffektiv og oppfylle prioriteringskriteriene.

#### Konklusjon:

Basert på en samlet vurdering, vurderer Legemiddelverket at ressursbruken ved behandling med teriparatid ikke står i et rimelig forhold til nytten av behandlingen for hele det godkjente bruksområdet.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at teriparatid er kostnadseffektiv behandling for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling (1).

I tillegg har Legemiddelverket lagt vekt på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, som har langvarig erfaring med bruk av teriparatid i norsk klinisk praksis. Basert på dette, og resultatene av den tidligere metodevurderingen av teriparatid ved postmenopausal osteoporose, vurderer Legemiddelverket at teriparatid sannsynligvis også er kostnadseffektiv behandling for de pasientgruppene hvor norsk endokrinologisk forening anbefaler teriparatid som førstevalg (se over). Dette er pasientene med mest alvorlig sykdom og størst forventet nytte av teriparatid, og dermed den pasientpopulasjonen der behandling med teriparatid kan antas å være mest kostnadseffektiv. Til sist gjelder det faktum at patentet til teriparatid har utløpt. Dette kan medføre flere bio-tilsvarende alternativer og potensielt ytterligere prisnedgang enn det man har observert så langt.

## 4 Budsjettkonsekvenser

### 4.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I henhold til tall fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) (37) var det 66 990 pasienter (57 521 kvinner og 9 469 menn) som fikk legemidler med effekt på beinstruktur og mineralisering (ATC-kode M05B) i 2019 (tall fra 2020 ikke tilgjengelig). De mest brukte legemidlene innenfor denne gruppen var alendronsyre (ca. 49 800 kvinner og menn), zoledronsyre (ca. 6 900 kvinner og menn) og denosumab (ca. 11 000 kvinner og menn). De siste årene har det vært en økende trend i antall brukere av zoledronsyre og denosumab, mens antall brukere av alendronsyre har sunket noe.

Legemiddelverket har også sett på forskrivningen av teriparatid i perioden som har gått siden vår opprinnelige metodevurdering i 2004 og fram til i dag, basert på data fra Reseptregisteret. Dataene som presenteres i Tabell 8 gjelder forskrivning i ATC-kode H05AA02 (teriparatid) for perioden 2004-2019, og omfatter pasienter i alle aldre, begge kjønn og over hele landet. Det antas at all forskrivning av teriparatid i denne perioden er relatert til preparatet Forsteo, ettersom det kun var dette preparatet som var markedsført i Norge. Fra 15.01.2020 ble også preparatet Terrosa markedsført i Norge.

Tabell 8: Forskrivning av teriparatid i tidsrommet 2004-2019 - tall hentet fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) (rapportdato 11.11.2020)

ATC-kode: H05AA02 Teriparatid Alle aldre, begge kjønn, hele landet	Antall brukere	Omsetning i NOK
2004	73	1 906 652
2005	125	4 468 718
2006	152	4 138 872
2007	174	5 060 458
2008	201	5 989 230
2009	213	6 130 541
2010	253	7 973 781
2011	281	8 105 526
2012	367	10 139 531
2013	467	13 506 924
2014	608	17 498 076
2015	720	21 380 450
2016	931	29 001 202
2017	1151	35 699 984

2018	1123	35 198 896
2019	1149	35 527 944

Data fra Reseptregisteret viser at det i 2019 var totalt 1 149 pasienter som fikk forskrevet teriparatid. Av disse var det 992 kvinner og 157 menn. Fordelingen mellom de ulike aldersgruppene er vist i Tabell 9.

Tabell 9: Forskrivning av teriparatid for året 2019 - tall fra Reseptregisteret ved Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI) (rapportdato 11.11.2020)

Alder	Antall brukere totalt	Antall kvinner	Antall menn	Omsetning i NOK (begge kjønn)
20-24	<5	<5	<5	Ikke oppgitt
25-29	8	6	<5	172 785
30-34	18	8	10	663 816
35-39	13	6	7	506 667
40-44	12	7	5	290 667
45-49	29	11	18	659 924
50-54	68	53	15	2 254 710
55-59	108	93	15	3 452 616
60-64	172	152	20	5 232 166
65-69	214	190	24	7 066 523
70-74	247	230	17	7 427 617
75-79	152	137	15	4 257 608
80-84	75	70	5	2 447 011
85-89	24	22	<5	785 530
90+	5	5	0	204 237

Om lag 93 % (1065/1149) av pasientene som fikk forskrevet teriparatid i 2019 var 50 år eller eldre. Det er ikke kjent hvordan fordelingen er mellom de spesifikke indikasjonene som er angitt i preparatomtalen til teriparatid, ettersom det er samme refusjonskode for osteoporose som benyttes uansett indikasjon for behandlingen.

Gedeon Richter har, på bakgrunn av tall fra Reseptregisteret over pasienter som får forskrevet teriparatid, estimert at om lag 1 200 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med teriparatid hvert år de første fire budsjettårene, og at dette tallet vil øke til 1 500 pasienter i det femte budsjettåret. Det er ikke gitt noen nærmere redegjørelse for denne økningen i antall pasienter ved år fem.



De opprinnelige anbefalte refusjonsvilkårene som ble satt på bakgrunn av Legemiddelverkets metodevurdering for Forsteo fra 2004, er ikke lenger de som legges til grunn i praksis. Dette må ses på bakgrunn av at Forsteo ved gjentatte anledninger har fått utvidet de godkjente bruksområdene/indikasjonene, og de samme indikasjonene gjelder også for Terrosa. Sett i forhold til dagens situasjon, mener Legemiddelverket at innføring av Terrosa i prinsippet ikke vil medføre en utvidelse av pasientgrunnlaget for behandling av pasienter med osteoporose. Det vil i stedet ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet.

Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med Terrosa. Ved å ta utgangspunkt i gjeldende tall fra Reseptregisteret over antall pasienter som får forskrevet teriparatid, samt Gedeon Richters estimer, er det rimelig å anta at det totale antallet pasienter aktuelle for behandling med teriparatid trolig ligger i størrelsesordenen 1 200-1 500 pasienter.

Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at det reelle antallet trolig er høyere, ettersom det vurderes at osteoporose er svært underbehandlet i Norge, slik det også er i andre land. Kliniker mener at mindre enn 15 % av de som har behov for behandling ifølge internasjonale kriterier får behandling i dag.

Basert på ovennevnte forhold, og at forskrivningen av teriparatid synes å ha vært relativt stabil over de siste årene siden 2017, anser Legemiddelverket at 1 200 pasienter er et rimelig anslag for antall pasienter i år 1 i budsjettberegningene. Videre mener Legemiddelverket at Gedeon Richters estimer om opptil 1 500 pasienter i det femte budsjettåret også er rimelig å anta, dersom teriparatid fortsatt dekkes av folketrygden. Legger vi disse antakelsene til grunn, blir pasientantallet som forventes å bli behandlet med teriparatid som presentert i [Tabell 10](#) ~~Tabell 10~~. Dette er samme antakelser som Gedeon Richter benytter i sine beregninger.

Tabell 10: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med teriparatid over den neste femårs-perioden – dersom teriparatid fortsatt dekkes av folketrygden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Teriparatid	1 200	1 200	1 200	1 200	1 500

Dersom teriparatid ikke får refusjon videre, blir det en (gradvis) utfasing av eksisterende pasienter som får individuell stønad i dag. For å estimere denne utfasingen, har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i samme antagelser som over, dvs. 1 200 pasienter i år 1. Ettersom maksimal total behandlingstid er 24 måneder (2 år), antas det at en stor del (halvparten) av pasientene vil komme til å avslutte/fullføre behandlingen med teriparatid det andre året, og for de resterende årene antas det at det ikke vil være pasienter igjen som mottar slik behandling. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med teriparatid de fem neste årene dersom teriparatid ikke lenger dekkes av folketrygden til nye pasienter er presentert i [Tabell 11](#) ~~Tabell 11~~.

Tabell 11: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med teriparatid over den neste femårs-perioden – dersom teriparatid IKKE dekkes av folketrygden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Teriparatid	1 200	600	0	0	0

Videre er det uklart om, og i tilfelle når det ev. blir konkurranse med ytterligere biotilsvarende legemiddel med teriparatid. Legemiddelverket mener derfor det per dags dato er mest realistisk å kalkulere med et todelt marked hvor Terrosa og Forsteo konkurrerer med hverandre.

Hvordan fordelingen mellom de to teriparatid-preparatene vil være framover er også ukjent. Legemiddelverket velger derfor å dele markedet likt (50:50) mellom de to preparatene Terrosa og Forsteo.

## 4.2 Estimat av utgifter per pasient

I Gedeon Richters analyser er det pakningsstørrelsen 1x28 doser som er benyttet i beregningen av legemiddelkostnader, og hver pasient vil ha behov for 14 enkeltpakninger (ampuller/penner) årlig (gjelder både Terrosa og Forsteo). Årskostnad til de aktuelle preparatene framkommer i Tabell 12.

Tabell 12: Legemiddelkostnader (NOK) per pakning, og per pasient per år (maks AUP inkl. mva.) (oppdaterte priser pr. 15.12.2020)

Preparat	Styrke	Antall enheter pr ampulle/penn	Maks AUP (inkl. mva.)	Årskostnader (maks AUP inkl. mva.)
<b>Terrosa/ Terrosa Start</b>	20 µg/80 µl	28	2 943,40	41 207,60
<b>Forsteo</b>	20 µg/80 µl	28	3 420,00	47 880,00
<b>Differanse</b>			-476,60	-6 672,40

## 4.3 Budsjettvirkning for folketrygdens legemiddelbudsjett

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring, basert på antagelsen om at teriparatid fortsatt vil dekkes av folketrygden, er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- Preparatet får innvilget refusjon – teriparatid vil fortsatt dekkes av folketrygden til pasienter med osteoporose. Det vil si at både eksisterende pasienter og nye pasienter vil få teriparatid på blå resept.
- Preparatet får ikke innvilget refusjon - teriparatid vil ikke lenger dekkes av folketrygden for nye pasienter med osteoporose og det blir en utfasing av dagens praksis. Det vil si at eksisterende pasienter fortsatt vil få teriparatid på blå resept, men ikke nye pasienter.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Tabell 13 under viser totale årskostnader (legemiddelkostnader) for Terrosa og Forsteo over den neste femårs-perioden, for situasjonen der teriparatid fortsatt dekkes av folketrygden (pasientantall som skissert i [Tabell 10](#)~~Tabell 10~~, preparatene deler markedet likt mellom seg, og årskostnad for behandling som vist i Tabell 12).

Tabell 13: Totale årskostnader (legemiddelkostnader) (NOK) (maks AUP inkl. mva.) (oppdaterte priser pr. 15.12.2020) over den neste femårs-perioden – dersom teriparatid fortsatt dekkes av folketrygden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Årskostnader Terrosa (teriparatid)	24 724 560	24 724 560	24 724 560	24 724 560	30 905 700
Årskostnader Forsteo (teriparatid)	28 728 000	28 728 000	28 728 000	28 728 000	35 910 000
<b>Sum</b>	<b>53 452 560</b>	<b>53 452 560</b>	<b>53 452 560</b>	<b>53 452 560</b>	<b>66 815 700</b>

Tilsvarende viser Tabell 14 totale årskostnader (legemiddelkostnader) for Terrosa og Forsteo over den neste femårs-perioden, for situasjonen der teriparatid ikke dekkes av folketrygden (pasientantall som skissert i [Tabell 11](#)~~Tabell 11~~, ellers samme betingelser som over).

Tabell 14: Totale årskostnader (legemiddelkostnader) (NOK) (maks AUP inkl. mva.) (oppdaterte priser pr. 15.12.2020) over den neste femårs-perioden – dersom teriparatid IKKE dekkes av folketrygden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Årskostnader Terrosa (teriparatid)	24 724 560	12 362 280	0	0	0
Årskostnader Forsteo (teriparatid)	28 728 000	14 364 000	0	0	0
<b>Sum</b>	<b>53 452 560</b>	<b>26 726 280</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

Legemiddelverket har gjort en forenklet budsjettberegning, og de estimerte budsjettvirkninger (kun legemiddelutgifter) ved videreføring av dagens praksis (dvs. teriparatid vil fortsatt dekkes av folketrygden til pasienter med osteoporose) er presentert i Tabell 15.

Tabell 15: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av teriparatid ved osteoporose

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Terrosa (teriparatid) får refusjon	53 452 560	53 452 560	53 452 560	53 452 560	66 815 700
Terrosa (teriparatid) får ikke refusjon	53 452 560	26 726 280	0	0	0
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>0</b>	<b>26 726 280</b>	<b>53 452 560</b>	<b>53 452 560</b>	<b>66 815 700</b>

Som diskutert i kapittel 3.1.1, er det ikke inkludert administrasjonskostnader, kostnader til standardbehandling eller andre kostnader for helsesektoren for øvrig i budsjettberegningen.

- *Konklusjon budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:*

Basert på data og antakelser over, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med teriparatid vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 67 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Det presiseres at dette ikke representerer en ny merutgift, men gjenspeiler kostnadene ved å videreføre dagens praksis.

## 5 Diskusjon

---

Ettersom Legemiddelverket tidligere har vurdert at behandlinger til osteoporose oppfyller de faglige kriterier med hensyn til alvorlighet og behov for langvarig behandling (jf. blåreseptforskriftens § 1b), er dette også gjeldende for denne metodevurderingen.

Terrosa er et biotilsvarende legemiddel til Forsteo (komparator 1), som i dag kan fås på blå resept etter søknad for den enkelte pasient (blåreseptforskriftens § 3). Behandling med Terrosa vil medføre noe lavere kostnader sammenliknet med Forsteo, med en kostnadsbesparelse på om lag 5 300 NOK per pasient per år når maks AUP uten mva. legges til grunn for begge preparatene.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at teriparatid er kostnadseffektiv behandling for postmenopausale kvinner med etablert osteoporose som nylig har hatt brudd og som ikke tolererer eller responderer på antiresorptiv behandling (1). Det er imidlertid ikke avklart om teriparatid er kostnadseffektiv behandling ved osteoporose for alle de godkjente bruksområdene som gjelder i dag. Gedeon Richter har i innsendt dokumentasjon ikke levert en helseøkonomisk analyse for å belyse kostnadseffektiviteten av teriparatid sammenliknet med alendronsyre tabletter (komparator 2) for disse bruksområdene. I stedet har de sendt inn tre publiserte kostnadseffektivitetsanalyser av teriparatid versus bisfosfonater identifisert i et litteratursøk. For pasientgruppen menn med (primær) osteoporose er det ikke sendt inn dokumentasjon som tilsier at teriparatid er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ. For pasientgruppen kvinner og menn med glukokortikoid-indusert osteoporose (GIO) foreligger det svenske helseøkonomiske data som indikerer at behandlingen er kostnadseffektiv. Dokumentasjonen er imidlertid beheftet med mye usikkerhet, i tillegg til at en del forutsetninger i analysen ikke er representative for norsk klinisk praksis.

Teriparatid har vært markedsført i Norge siden 2003 og er etablert behandling i norsk klinisk praksis. Norsk endokrinologisk forening anbefaler teriparatid som førstevalg ved alvorlige tilfeller av osteoporose, dvs. til pasienter med svært lav beinmasse (T-score <-4,0), pasienter med mange brudd (tre eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet) og pasienter med svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon). Dette er pasientene med mest alvorlig sykdom og størst forventet nytte av teriparatid, og dermed den pasientpopulasjonen der behandling med teriparatid kan antas å være mest kostnadseffektiv.

Legemiddelverket har lagt vekt på tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, som har langvarig erfaring med bruk av teriparatid i norsk klinisk praksis, samt den tidligere metodevurderingen av teriparatid ved postmenopausal osteoporose. Basert på dette vurderer Legemiddelverket at ressursbruken ved behandling med teriparatid sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet, for pasienter med etablert osteoporose og et eller flere lavenergibrudd det siste året før behandlingen med teriparatid startes, og som enten:

- ikke responderer på antiresorptiv behandling (bisfosfonater, raloksifen, eller denosumab). Det kreves gjentatt (minimum 2) lavenergibrudd under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater, raloksifen, eller denosumab) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenergibrudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd, **eller**
- ikke tolererer antiresorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner, **eller**

- ved alvorlige tilfeller med T-score <-4,0, mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet), eller svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon) kan teriparatid benyttes som førstevalgspreparat.

Det følger av legemiddelforskriften § 14-8 at ved betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet, skal det fattes avslag på forhåndsgodkjent refusjon. I slike tilfeller kan det ytes stønad etter søknad for den enkelte pasient (jf. blåreseptforskriften § 3). Legemiddelverket vurderer at det både foreligger betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene, samt at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet.

Legemiddelverket vurderer at det er betydelig risiko for forskrivning av teriparatid utenfor refusjonsvilkårene, av følgende grunner:

- Teriparatid har markedsføringstillatelse for behandling av osteoporose hos post-menopausale kvinner og hos menn med økt risiko for frakturer, samt behandling av osteoporose assosiert med vedvarende systemisk glukokortikoid-behandling hos kvinner og menn med økt risiko for frakturer. Den godkjente indikasjonen er altså betydelig videre enn de refusjonsvilkårene som Legemiddelverket foreslår, og som er skissert ovenfor. Refusjonsvilkårene er relativt spesifikke og detaljerte, med krav til vurdering av bl.a. tidligere behandling, bruddhistorikk og T-score. Det er kun refusjon etter individuell søknad som vil gi den nødvendige sikkerhet for at kun pasienter som oppfyller de anbefalte vilkårene vil få stønad til legemidlet på blå resept. Den forskrivende legen er dermed ansvarlig for å kontrollere og dokumentere at disse vilkårene er oppfylt for den aktuelle pasienten i søknaden til Helfo.
- Teriparatid har vært markedsført i Norge siden 2003, og det gis individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3 i dag. Tall som Legemiddelverket har fått fra Helfo viser at en ikke ubetydelig andel av søknadene om individuell stønad for teriparatid blir avslått. I 2018 ble 439 søknader om individuell stønad innvilget og 71 søknader (16 %) ble avslått. I 2019 ble 454 søknader innvilget og 47 søknader (10 %) ble avslått. Hvis teriparatid hadde hatt forhåndsgodkjent refusjon, ville det ikke vært en vurdering hos Helfo av at refusjonsvilkårene er oppfylt for hver enkelt pasient. Ved forhåndsgodkjent refusjon ville det dermed være betydelig risiko for at legen forskrev teriparatid på blåresept direkte i disse tilfellene der søknad om individuell stønad ble avslått.

Legemiddelverket vurderer at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av teriparatid, av følgende grunner:

- Det er behov for at legen aktivt vurderer og bekrefter at de anbefalte vilkårene er oppfylt, før teriparatid forskrives på blåresept. Kostnadseffektiviteten vil avhenge av at bruken i norsk klinisk praksis blir avgrenset til disse pasientene. Forskrivning utenfor refusjonsvilkårene medfører bruk til pasienter hvor teriparatid ikke er kostnadseffektiv.
- Behandling med teriparatid er kostbart. En behandling (24 måneder) koster om lag 90 000 NOK per pasient (maks AUP inkl. mva.; gjennomsnittspris). Hvis pasientene som fikk avslag på individuell stønad i 2018 og 2019 hadde fått teriparatid forskrevet på blåresept (118 pasienter totalt), ville dette tilsvare en utgift for folketrygden på vel 10 millioner NOK. Disse tallene indikerer at det vil medføre en betydelig merutgift for folketrygdens legemiddelbudsjett hvis teriparatid forskrives utenfor refusjonsvilkårene.

For å sikre at forskrivningen av teriparatid blir i tråd med de anbefalte vilkårene for refusjon, blir det derfor fattet vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon (§ 2 i blåreseptforskriften). I slike tilfeller kan Helfo vurdere om det skal ytes stønad etter søknad for den enkelte pasient (§ 3 i blåreseptforskriften).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete og ligger på om lag 67 millioner NOK i det femte budsjettåret med legemiddelpris oppgitt i maks AUP inkl. mva. Det bemerkes at dette estimatet antas å representere situasjonen dersom dagens forskrivnings- og refusjonspraksis blir videreført, samt at pasientantallet øker i samsvar med Gedeon Richters estimat. Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får behandling med Terrosa, og framtidige legemiddelpriser.

Biotilsvarende legemidler er i dag ikke omfattet av ordningen med legemiddelbytte i apotek. Helse- og omsorgsdepartementet har nylig sendt på høring forslag om endring av apoteklovens § 6-6, slik at biotilsvarende legemidler kan føres på byttelisten når disse anses å være likeverdige. En slik endring kan legge til rette for konkurranse og lavere legemiddelpriser for teriparatid.

## 6 Konklusjon

---

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken sannsynligvis står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene, for pasienter med etablert osteoporose og et eller flere lavenergibrudd det siste året før behandlingen med teriparatid startes, og som enten:

- ikke responderer på antiresorptiv behandling (bisfosfonater, raloksifen, eller denosumab). Det kreves gjentatt (minimum 2) lavenergibrudd under behandling med antiresorptive legemidler (bisfosfonater, raloksifen, eller denosumab) før det er sannsynliggjort at pasienten ikke responderer på behandlingen. Med lavenergibrudd menes hoftebrudd, virvelbrudd, håndledd- og overarmsbrudd, **eller**
- ikke tolererer antiresorptiv behandling. Dette omfatter både uakseptable bivirkninger og kontraindikasjoner, **eller**
- ved alvorlige tilfeller med T-score <-4,0, mange brudd (3 eller flere ryggbrudd på diagnosetidspunktet), eller svære ryggbrudd (SQ3 brudd >40 % kompresjon) kan teriparatid benyttes som førstevalgspreparat.

Det presiseres at vurderingen gjelder for teriparatid og således omfatter preparatet Terrosa og alle dets biotilsvarende legemidler.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Terrosa (teriparatid) er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

Statens legemiddelverk, 22-03-2021

Hallstein Husbyn  
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug  
Saksutreder

## Referanser

1. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport: Rapport fra Statens legemiddelverk vedrørende søknad om opptak av Forsteo på listen over refusjonsberettigede legemidler etter § 14-4 i forskrift om legemidler 18.05.2004.
2. European Medicines Agency. Terrosa (teriparatide) - Authorisation details. [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/terrosa#authorisation-details-section>.
3. Helsedirektoratet. Bestilling av metodevurdering for etablerte legemidler med refusjonsutgifter på § 3 (individuell søknad). 2018.
4. Norsk legemiddelhandbok. Osteoporose (T17.2) [updated 10.06.2016. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.2>.
5. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. 1994.
6. Hjelle AM, Apalset EM, Borgen TT, Hoff M. Osteoporose: Utredning, behandling og oppfølging 2018 [Available from: <https://www.legeforeningen.no/contentassets/17680701898944129b38d3540d917518/osteoporose-2018.pdf>.
7. Folkehelseinstituttet. Fakta om beinskjørhet og brudd (osteoporose og osteoporotiske brudd) [updated 20.10.2016. Available from: <https://www.fhi.no/fp/folkesykdommer/beinskjoerhet/beinskjoerhet-og-brudd---fakta-om-os/>.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Terrosa (teriparatid) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/terrosa-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/terrosa-epar-product-information_no.pdf).
9. Faggruppe for osteoporose og benhelse (Norsk ortopedisk forening). Veileder for utredning og behandling av osteoporose hos menn og kvinner >50 år med lavenergibrudd - versjon 4, mai 2019 [Available from: <https://beta.legeforeningen.no/foreningsledd/fagmed/norsk-ortopedisk-forening/faggruppe-for-osteoporose-og-benhelse/behandlingsveileder-ved-lavenergibrudd/>.
10. Den norske legeforening. Norske retningslinjer for tverrfaglig behandling av hoftebrudd 2018 [Available from: <https://beta.legeforeningen.no/contentassets/7f4bec178c34464489d83240608fb9ee/norske-retningslinjer-for-tverrfaglig-behandling-av-hoftebrudd.pdf>
11. Finnes TE, Syversen U, Høyberg M, Pretorius M, Eriksen EF. Nasjonal veileder i endokrinologi - Osteoporose [updated 26.02.2020. 2.2:[Available from: <https://www.endokrinologi.no/index.php?action=showtopic&topic=hD856nBp>.
12. Statens legemiddelverk. Refusjonsvedtak - Binosto (alendronsyre) brusetabletter. 2019 12.09.2019.
13. HELFO. Personlig kommunikasjon.
14. Helsedirektoratet. Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten (Teriparatid) [updated 22.04.2020. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten/virkestoffer/teriparatid>.
15. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Forsteo (teriparatid) [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_no.pdf).
16. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler [updated 20.05.2020. Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>.



17. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Fosamax (alendronsyre) [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/2000-09210.pdf>].
18. European Medicines Agency. Assessment report - Terrosa (teriparatide) 2016 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/terrosa-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/terrosa-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
19. Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CAF, Minisola S, et al. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(5):783–94.
20. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10117):230-40.
21. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guanabens N, Kasperk C, et al. Effects of Intravenous Zoledronic Acid Plus Subcutaneous Teriparatide [rhPTH(1–34)] in Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26(3):503–11.
22. Cosman F, Wermers RA, Recknor C, Mauck KF, Xie L, Glass EV, et al. Effects of Teriparatide in Postmenopausal Women with Osteoporosis on Prior Alendronate or Raloxifene: Differences between Stopping and Continuing the Antiresorptive Agent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3772-80.
23. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, Hawkins F, Möricke R, Papaioannu N, et al. Comparative Effects of Teriparatide and Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Men: 18-Month Results of the EuroGIOPs Trial. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(6):1355–68.
24. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer J-P, Adler RA, Eastell R, See K, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(11):3346–55.
25. Zhang L, Pang Y, Shi Y, Xu M, Xu X, Zhang J, et al. Indirect comparison of teriparatide, denosumab, and oral bisphosphonates for the prevention of vertebral and nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2015;22(9):1021-5.
26. Chen L-X, Zhou Z-R, Li Y-L, Ning G-Z, Zhang T-S, Zhang D, et al. Comparison of Bone Mineral Density in Lumbar Spine and Fracture Rate among Eight Drugs in Treatments of Osteoporosis in Men: A Network Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(5):e0128032.
27. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Treatments to Prevent Fractures - An Updated Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(10):711-24.
28. Cheng M-H, Chen J-F, Fuh J-L, Lee W-L, Wang P-H. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2012;51:153-66.
29. Eiken P, Vestergaard P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. *Osteoporos Int*. 2016;27:1-12.
30. Christenson ES, Jiang X, Kagan R, Schnatz PF. Osteoporosis management in post-menopausal women. *Minerva Ginecologica*. 2012;64(3):181-94.
31. Parthan A, Kruse M, Agodoa I, Silverman S, Orwoll E. Denosumab: A cost-effective alternative for older men with osteoporosis from a Swedish payer perspective. *Bone*. 2014;59:105-13.
32. Liu H, Michaud K, Nayak S, Karpf DB, Owens DK, Garber AM. The Cost-effectiveness of Therapy With Teriparatide and Alendronate in Women With Severe Osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2006;166:1209-17.
33. Murphy DR, Smolen LJ, Klein TM, Klein RW. The cost effectiveness of teriparatide as a firstline treatment for glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis patients in Sweden. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012;13(213):1-14.

34. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket). Beslut - Beslut läkemedel - Begränsad subvention - Två nya biosimilarer till Forsteo ingår i högkostnadsskyddet med begränsning (1260/2019) [updated 29.08.2019. Available from: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2019-09-03-tva-nya-biosimilarer-till-forsteo-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>].
35. 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;344(19):1434-41.
36. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health). Drug Reimbursement Review - Forteo (teriparatide) [Available from: <https://www.cadth.ca/reimbursement-review-reports>].
37. Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI). Reseptregisteret [Available from: <http://www.reseptregisteret.no>].