

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 23050
2500 EJ DEN HAAG

Uw brief van
6 oktober 2006

Uw kenmerk
Farmatec/P 2721125

Datum
21 december 2006

Ons kenmerk
PAK/26096970

Behandeld door
J. van Eijkel

Doorkiesnummer
(020) 797 85 64

Onderwerp
Beoordeling parathyroïd hormoon (Preatact®)

Geachte heer Hoogervorst,

In uw brief van 6 oktober 2006 verzocht u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) om een inhoudelijke beoordeling van het geneesmiddel parathyroïd hormoon voor opname in het pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft deze beoordeling afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het bijgevoegde CFH-beoordelingsrapport (CFH 06/30).

De CFH is van oordeel dat parathyroïd hormoon onderling vervangbaar is met teriparatide. Teriparatide is opgenomen op bijlagen 1b en 2 van de Regeling zorgverzekering. Parathyroïd hormoon komt in aanmerking voor opname op bijlage 1a van de Regeling in een nieuw te vormen cluster met teriparatide.

De CFH ziet voor deze geneesmiddelen slechts een beperkte plaats voor de behandeling van osteoporose bij een kleine groep patiënten, te weten vrouwen met ernstige postmenopauzale osteoporose met twee of meer wervelfracturen. Het betreft vrouwen die ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumranelaat verdere fracturen ontwikkelen of die deze middelen niet kunnen verdragen of een contra-indicatie hebben.

Aangezien onder nr. 37. van bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering aan de aanspraak op het geneesmiddel teriparatide nadere voorwaarden zijn gesteld, adviseert het CVZ om aan de aanspraak op het onderling vervangbare geneesmiddel parathyroïd hormoon ook nadere voorwaarden te stellen. Het CVZ adviseert u de nadere voorwaarden voor de aanspraak op parathyroïd hormoon als volgt te omschrijven.

45. Parathyroïd hormoon

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een periode van maximaal vierentwintig maanden voor een verzekerde vrouw met ernstige postmenopauzale osteoporose die:

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

Het CVZ wijst er op dat de geadviseerde voorwaarde onder punt a) afwijkt van de huidige tekst van de voorwaarde voor teriparatide.

De huidige omschrijving van de voorwaarden voor teriparatide geeft de indruk, dat de verzekerde op alle drie de genoemde voorkeursmiddelen eerst moeten falen, voordat aanspraak ontstaat op de aflevering van teriparatide. Op grond van de eindconclusie van het farmacotherapeutisch rapport van de CFH, adviseert het CVZ in de voorwaarde duidelijk aan te geven dat na het falen van de behandeling op één van de drie genoemde voorkeursgeneesmiddelen kan worden overgegaan op behandeling met teriparatide of parathyroïd hormoon. Het CVZ adviseert u daarom de voorwaarde voor de aanspraak op teriparatide eveneens als volgt te wijzigen:

37. Teriparatide

Voorwaarde:

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

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

Het CVZ merkt ten slotte nog op, dat over het algemeen met de op bijlage 2 opgenomen aanspraakbeperkende voorwaarden geen maximale duur van een farmacotherapeutische behandeling door behandelaren wordt afgedwongen.

Het CVZ komt in dit geval tegemoet aan het verzoek van de zorgverzekeraars. De veiligheid van deze geneesmiddelen is namelijk slechts voor een beperkte periode vastgesteld en het langdurig gebruik van deze geneesmiddelen gaat gepaard met hoge kosten. Daarnaast kent de aanspraak op teriparatide op dit moment al een termijnbeperking.

Als in een later stadium:

- meer gegevens beschikbaar komen over de veiligheid bij langdurig gebruik of,
- in de behandelrichtlijnen van de beroepsgroep duidelijk de start- en stopcriteria voor deze geneesmiddelen worden opgenomen of
- uit een evaluatie van de GIP-gegevens blijkt dat over het algemeen deze geneesmiddelen voor een kortere duur worden gebruikt,

dan zal het CVZ bezien of alsnog de voorgestelde termijnen uit de voorwaarden kunnen worden verwijderd. Aangezien de maximale behandeltermijn voor beide onderling vervangbare geneesmiddelen verschillend is, is het advies om voor beide geneesmiddelen een zelfstandige voorwaarde op te nemen.

Hoogachtend,

College voor zorgverzekeringen

Voorzitter

drs. J.S.J. Hillen

Algemeen Directeur

dr. P.C. Hermans

Rapport

CFH-rapport 06/30

parathyroïd hormoon (Preotact®)

Op 21 december 2006 uitgebracht aan de minister van
Welzijn, Volksgezondheid en Sport

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

26099201

Afdeling

Pakket

Auteur

W.G.M. Toenders

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8750

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl)

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	parathyroïd hormoon (Preatact®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats parathyroïd hormoon in het GVS
2	2.a.7.	Literatuur
2	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 6 oktober 2006
2. Farmacotherapeutisch rapport Preatact®

1. Inleiding

In de brief van 6 oktober 2006 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Preotact®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. parathyroïd hormoon (Preotact®)

Samenstelling Parathyroïd hormoon (1-84). Poeder voor injectie 100 microg.

Geregistreeerde indicatie Behandeling postmenopauzale osteoporose bij hoog risico op fracturen.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor om parathyroïd hormoon samen met teriparatide (Forsteo®, nu bijlage 1B) te plaatsen in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering, met dezelfde bijlage 2 voorwaarden als teriparatide.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Parathyroïd hormoon zal worden vergeleken met teriparatide aangezien parathyroïd hormoon tot dezelfde farmacotherapeutische groep als teriparatide behoort en bestemd is voor dezelfde (beperkte) therapeutische plaats bij de behandeling van osteoporose.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied Parathyroïd hormoon en teriparatide zijn geregistreerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog risico op fracturen.

Conclusie: parathyroïd hormoon en teriparatide hebben een gelijksoortig indicatiegebied.

Gelijke toedieningsweg

Parathyroïd hormoon en teriparatide worden via subcutane injectie toegediend.
Conclusie: parathyroïd hormoon en teriparatide hebben een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Parathyroïd hormoon en teriparatide zijn geïndiceerd bij postmenopauzale vrouwen.
Conclusie: parathyroïd hormoon en teriparatide zijn bestemd

voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Parathyroïd hormoon vertegenwoordigt samen met teriparatide een nieuwe klasse van anabole stoffen voor de behandeling van osteoporose. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op directe stimulatie van de botvorming. Voor zowel parathyroïd hormoon als teriparatide is een statistisch significante afname aangetoond in de incidentie van wervelfracturen, maar niet van heupfracturen. Vergelijkend onderzoek met bisfosfonaten toont een vergelijkbare werkzaamheid van parathyroïd hormoon en teriparatide. Momenteel is het gebruik van parathyroïd hormoon beperkt tot maximaal 24 maanden en van teriparatide 18 maanden omdat langere termijn gegevens ontbreken. De toepasbaarheid en het bijwerkingenprofiel zijn vergelijkbaar. Conclusie: Parathyroïd hormoon en teriparatide hebben geen aantoonbare klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Parathyroïd hormoon en teriparatide kunnen als onderling vervangbaar worden beschouwd.

2.a.5. Standaarddosering

Er is voor parathyroïd hormoon nog geen defined daily dosing (DDD) vastgesteld. De fabrikant stelt een standaarddosering van 100 mcg/dag voor, overeenkomend met de aanbevolen dagdosering in de SPC. De CFH is het eens met de voorgestelde dosering zoals beschreven in de SPC en hanteert een standaarddosering van 100 mcg parathyroïd hormoon per dag. Voor teriparatide is een DDD van 20 mcg vastgesteld.

2.a.6. Conclusie plaats parathyroïd hormoon in het GVS

Parathyroïd hormoon en teriparatide zijn onderling vervangbaar. Teriparatide staat momenteel op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Parathyroïd hormoon kan samen met teriparatide geplaatst worden in een nieuw te vormen cluster op bijlage 1A met een standaarddosering van respectievelijk 100 en 20 mcg.

2.a.7. Literatuur

- Farmacotherapeutisch rapport Forsteo® (teriparatide)
- Farmacotherapeutisch rapport Preotact® (parathyroïd hormoon)
- CFH-rapport 03/25, beoordeling teriparatide (Forsteo®) www.cvz.nl
- CFH-rapport 04/31, herbeoordeling teriparatide (Forsteo®) www.cvz.nl

3. Conclusie

Parathyroïd hormoon is onderling vervangbaar met

teriparatide. Preotact® kan in een nieuw cluster worden geplaatst op bijlage 1A samen met teriparatide met een standaarddosis van resp. 100 en 20 mcg.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

W.G.M. Toenders, farmaceutisch adviseur

Farmacotherapeutisch rapport parathyroïd hormoon (Preotact®) bij de indicatie postmenopauzale osteoporose

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel parathyroïd hormoon (Preotact®), poeder voor injectie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met teriparatide. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

De resultaten van de placebogecontroleerde studies hebben bij 2.749 gerandomiseerde patiënten aangetoond dat parathyroïd hormoon een effectieve behandeling is voor patiënten met postmenopauzale osteoporose en een hoog fractuurrisico (eerdere fracturen en/of lumbale wervel botmineraaldichtheid T-score ≤ -3). Er is een statistisch significante afname vastgesteld in de incidentie van wervelfracturen, maar niet van heupfracturen. Voorafgaand gebruik van bisfosfonaten of oestrogenen had geen invloed op de risicoreductie van fracturen bij parathyroïd hormoon gebruik. Bij indirecte vergelijking lijken parathyroïd hormoon en teriparatide klinisch vergelijkbaar werkzaam en effectief te zijn.

Uit de resultaten van de PaTH studie kan worden afgeleid dat patiënten die eerst zijn behandeld met parathyroïd hormoon, daarna verder behandeld kunnen worden met bisfosfonaten om de botmineraaldichtheid verder te laten toenemen.

De meest voorkomende bijwerkingen van parathyroïd hormoon zijn hypercalciëmie, hypercalciurie en misselijkheid. Bij behandeling met parathyroïd hormoon of teriparatide gedurende 24 respectievelijk 18 maanden zijn de bijwerkingen vergelijkbaar. Met zowel teriparatide als parathyroïd hormoon is de ervaring beperkt. De toepasbaarheid van parathyroïd hormoon en teriparatide is vergelijkbaar. Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen mag de behandelduur van respectievelijk 24 maanden en 18 maanden niet overschreden worden.

Eindconclusie therapeutische waarde

Parathyroïd hormoon is therapeutisch gelijkwaardig aan teriparatide en heeft een beperkte plaats bij de behandeling van osteoporose bij een kleine groep patiënten, te weten postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose met twee of meer wervelfracturen die, ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifeen, verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of bij wie deze middelen gecontra-indiceerd zijn. Bij indirecte vergelijking lijken parathyroïd hormoon en teriparatide vergelijkbaar werkzaam en effectief te zijn.

2. Inleiding

Geneesmiddel	Preotact ®
Samenstelling	Parathyroïd hormoon (1-84). Poeder voor injectie 100 microg.
Geregistreerde indicatie	Behandeling postmenopauzale osteoporose bij hoog risico op fracturen.
Dosering	100 microg eenmaal per dag subcutaan.
Werkingsmechanisme	Het via recombinant techniek bereide parathyroïd hormoon (rhparathyroïd hormoon) is identiek aan de volle lengte van het natuurlijke 84-aminozuur polypeptide. Endogeen parathyroïd hormoon is de primaire regulator van het calcium- en fosfaatmetabolisme in het bot en de nieren. Parathyroïd hormoon stimuleert de botvorming via directe effecten op de botvormende cellen (osteoblasten) met indirecte verhoging van de resorptie van calcium in de darmen en verhoging van de tubulaire reabsorptie van calcium en de fosfaatuitscheiding door de nieren.
Bijzonderheden	Geen.

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

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Osteoporose is een vooral bij vrouwen voorkomende aandoening van het skelet. Tijdens het continue proces van botopbouw neemt als gevolg van een overheersende resorptie de botmassa af en gaat de kwaliteit van de botweefselstructuur achteruit. Door de toenemende broosheid van het bot neemt het risico op wervel- en heupfracturen progressief toe. Vooral heupfracturen zijn de oorzaak van immobiliteit, pijn en aanmerkelijke oversterfte. Osteopenie (botmineraaldichtheid [BMD] < -1 SD onder de referentiewaarde [T score]) en osteoporose (T score < -2,5 SD) treden vooral op bij vrouwen na de menopauze wanneer de oestrogeenspiegel sterk is gedaald. Bij ernstige osteoporose is er sprake van tenminste één al bestaande osteoporotische fractuur. Het verlies van botmassa is het sterkst in de jaren kort na de menopauze. Daarna gaat het proces in een langzamer tempo verder. Risicofactoren zijn onder meer een hoge leeftijd, een lage initiële botmineraaldichtheid en het chronische gebruik van corticosteroiden. Lichaamsbeweging en de inname van voldoende calcium en vitamine D hebben een sterk vertragend effect op de ontwikkeling van osteoporose (CBO Richtlijn Osteoporose 2002¹; NHG standaard osteoporose 2005²).

Medicamenteuze preventie van osteoporotische fracturen dient alleen te worden overwogen bij (ernstige) osteoporose en een belangrijk verhoogd fractuurrisico. Het resultaat van een behandeling wordt afgemeten aan het effect op de botmineraaldichtheid (als individuele risicofactor) en op groepsniveau aan de afname van het aantal heup- en wervelfracturen over een periode van ten minste drie jaar.^{1,2}

Op basis van indirecte vergelijking lijken de orale bisfosfonaten (alendroninezuur, ibandroninezuur, risedroninezuur), de selectieve oestrogeen receptor modulator (SERM) raloxifeen en strontiumranelaat even effectief in het voorkómen van osteoporotische wervelfracturen bij postmenopauzale vrouwen. Voor alendroninezuur en risedroninezuur en strontiumranelaat is ook effectiviteit ten aanzien van het voorkómen van heupfracturen bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose aangetoond. Aanbevolen wordt de duur van een behandeling met een bisfosfonaat tot maximaal vijf jaar te beperken. Strontiumranelaat mag alleen worden gebruikt door vrouwen die niet eerder met een bisfosfonaat zijn behandeld. De keuze van de behandeling wordt verder bepaald door de verschillen in bijwerkingen, toedieningsgemak en contra-indicaties tussen de diverse middelen. Met strontiumranelaat is beperkte ervaring opgedaan en er bestaat onbekendheid met het mogelijke optreden van bijwerkingen die zelden voorkomen en pas op de lange termijn tot uiting komen.^{3,4}

Teriparatide, het actieve fragment van endogeen humaan parathyroïd hormoon (rh-parathyroïd hormoon (1-34)), heeft een beperkte plaats bij de behandeling van postmenopauzale vrouwen met twee of meer osteoporotische wervelfracturen. Het betreft vrouwen die ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumranelaat verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of een contra-indicatie hebben voor gebruik ervan. Nadeel vormt de subcutane toediening en de prijs. Daarnaast is de toepassing beperkt tot 18 maanden, omdat gegevens over de veiligheid op lange termijn ontbreken.⁵

Mede vanwege de bekende nadelige effecten van hormonale suppletie therapie wordt (algemene) oestrogeensuppletie bij postmenopauzale vrouwen niet meer aanbevolen.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Parathyroïd hormoon dient vergeleken te worden met het teriparatide, het actieve fragment van endogeen humaan parathyroïd hormoon (rh-parathyroïd hormoon (1-34)), gezien de overeenkomstige farmacotherapeutische groep. Aangezien medicamenteuze therapie met bisfosfonaten de standaardbehandeling vormt bij vrouwen met ernstige of vastgestelde

postmenopauzale osteoporose, zal parathyroïd hormoon secundair worden vergeleken met bisfosfonaten.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier⁶, de EPAR⁷ en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 3 oktober 2006. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: parathyroïd[Title/Abstract] AND hormone[Title/Abstract] AND postmenopausal[Title/Abstract] AND osteoporosis[Title/Abstract]. De search leverde geen relevante aanvullende artikelen op.

4. Therapeutische waarde

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

4.a. Werkzaamheid/Effectiviteit

Criteria

De werkzaamheid wordt besproken aan de hand van de invloed van parathyroïd hormoon op de surrogaatparameter botmineraaldichtheid (BMD). Primair eindpunt voor het vaststellen van de effectiviteit is de vermindering van het aantal vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen.

Het klinische onderzoeksprogramma van parathyroïd hormoon naar de werkzaamheid en effectiviteit bij de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, omvat een fase II doseringsstudie (Hodsman *et al*)⁸ met een open verlengingsstudie met alendronaat gedurende één jaar⁹, een fase III placebogecontroleerde studie (TOP⁷) met een open veiligheidsstudie (OLES⁷) en twee fase III vergelijkende studies (PaTH⁷ en POWER⁷).

Doseringsstudie⁸

De bepaling van de standaarddosering is gebaseerd op een 12-maanden durend gerandomiseerd placebogecontroleerd dubbelblind onderzoek met parathyroïd hormoon 50, 75 en 100 mcg per dag bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose in de leeftijd van 50 tot 75 jaar met een botmineraaldichtheid van $\leq -2,5$ SD en twee wervelfracturen.

Na 12 maanden behandeling vertoonde de doseringsgroep van 100 mcg parathyroïd hormoon de grootste statistisch significante toename ten opzichte van de uitgangssituatie in botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom vergeleken met placebo en de lagere parathyroïd hormoon doseringen. Hiermee werd de keuze bevestigd om de dosering van 100 mcg parathyroïd hormoon te hanteren in fase III onderzoek en is deze dosis de aanbevolen dosering in de SPC.

TOP studie⁷

Deze studie was een 18 maanden durende dubbelblind placebogecontroleerd fase III onderzoek naar de invloed van parathyroïd hormoon op de fractuurincidentie bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Inclusiecriteria waren: vrouwen minimaal 1 jaar postmenopauzaal, ≥ 45 jaar en T-score $\leq -3,0$ of ≥ 1 wervelfractuur en T-score $\leq -2,5$; indien ≥ 55 jaar: T-score $\leq -2,5$ of: ≥ 1 wervelfractuur en T-score $\leq 2,0$. In totaal werden 2.532 patiënten, leeftijd 45-94 jaar (8,1% 45-54 jaar en 11,4% ≥ 75 jaar) gerandomiseerd naar een behandeling met 100 microg/dag parathyroïd hormoon of placebo met aanvullend calcium en vitamine D. De meeste gerandomiseerde vrouwen waren meer dan 5 jaar postmenopauzaal, 81,4% had geen eerdere wervelfracturen, 13,8% had één wervelfractuur en 4,9% had \geq twee wervelfracturen.

TOP: uitkomst primaire eindpunt (fractuurreductie)

Na 18 maanden behandeling was de incidentie van nieuwe of verslechterde wervelfracturen in de parathyroïd hormoon groep statistisch significant lager dan in placebogroep. Van de 2.532 gerandomiseerde patiënten kregen in totaal 59 patiënten minimaal één nieuwe wervelfractuur: parathyroïd hormoon: 17 (1,3%) versus placebo: 42 (3,4%), $p=0,001$.

Om een of meer nieuwe wervelfracturen te voorkomen moesten 48 vrouwen (=number needed to treat;NNT) behandeld worden gedurende een mediane periode van 18 maanden voor de totale populatie. Voor patiënten met voorgaande fracturen is het aantal te behandelen patiënten 21. Er was geen significant verschil tussen de behandelgroepen in de incidentie van non-vertebrale klinische fracturen: 5,5% voor parathyroïd hormoon versus 5,9% voor placebo. De meest relevante afname in fractuurincidentie werd waargenomen bij patiënten met een hoog risico op fracturen, zoals patiënten met voorgaande fracturen of met een lumbale T score < -3. Deze constatering leidde tot specificatie van de indicatiestelling, namelijk behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen *met een hoog risico op fracturen*.

TOP: uitkomst secundair eindpunt (botmineraaldichtheid)

In de studie verhoogde parathyroïd hormoon de botmineraaldichtheid in de lumbale wervelkolom na 18 maanden behandeling met 6,5%, vergeleken met -0,3% voor placebo (p<0,001). Aan het eind van de studie werd een statistisch significante toename in heup botmineraaldichtheid (totaal, femorale nek, trochanter) waargenomen: respectievelijk 1,0, 1,8 en 1,0% voor parathyroïd hormoon versus -1,1, -0,7 en -0,6% voor placebo (p<0,001).

OLES studie⁷

Deze open verlengingsstudie van de TOP studie werd uitgevoerd bij patiënten die TOP hadden afgerond of voortijdig beëindigd. De patiënten werden doorbehandeld met 100 mcg parathyroïd hormoon/dag tot een totale behandelingsduur van 24 maanden. De primaire onderzoeksdoelstelling was evaluatie van de veiligheid bij langere toediening tot maximaal 24 maanden. Secundair werden onder meer de effecten van parathyroïd hormoon op de botmineraaldichtheid en de incidentie van klinische wervel- en niet-wervelfracturen gemeten. 66% procent (1.659) van de patiënten uit de TOP studie namen deel aan deze vervolgstudie. Voortzetting van de parathyroïd hormoon behandeling tot 24 maanden resulteerde in een verdere toename van de botmineraaldichtheid. De toename ten opzichte van de Ausgangssituatie van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom en de heup (femorale nek) was respectievelijk 6,8% en 2,2% bij patiënten behandeld met parathyroïd hormoon.

PaTH studie^{10,11}

De PaTH studie was een fase III studie met parathyroïd hormoon en alendronaat als monotherapie en in combinatie voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose. Inclusiecriteria waren: vrouwen met een leeftijd tussen de 55 en 85 jaar met een botmineraaldichtheid T-score < -2,5 of < -2,0 met minimaal één aanvullende risicofactor voor fracturen. In totaal werden 238 postmenopauzale vrouwen gerandomiseerd naar één van de volgende behandelingsgroepen: parathyroïd hormoon, alendronaat, of de combinatie van beide, en gevolgd gedurende 12 maanden. In het tweede jaar van de studie werden vrouwen afkomstig uit de parathyroïd hormoon groep gerandomiseerd om of alendronaat of placebo te ontvangen. Vrouwen in de twee andere groepen ontvingen alendronaat.

Het primaire eindpunt was de procentuele verandering in vertebrale botmineraaldichtheid na 24 maanden. Bij de start van het onderzoek hadden 165 vrouwen (69%) een T-score \leq -2,5 en 112 vrouwen rapporteerden minimaal één postmenopauzale fractuur.

Uitkomst 1^e jaar PaTH studie¹⁰

Na 12 maanden was de toename van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen: parathyroïd hormoon alleen (6,3%), combinatietherapie (6,1%) of alendronaat alleen (4,6%). De botmineraaldichtheid van de heup en femorale nek nam toe in de alendronaat- en combinatiegroep maar bleef onveranderd in de parathyroïd hormoon groep. De toename van de totale heup botmineraaldichtheid was significant groter in de combinatiegroep vergeleken met de parathyroïd hormoon groep (respectievelijk 1,9% versus 0,3%).

Uitkomst 2^e jaar PaTH studie¹¹

Aan het eind van het tweede jaar was de grootste toename van de botmineraaldichtheid van de wervelkolom in de patiëntengroep die achtereenvolgens één jaar parathyroïd hormoon en één jaar alendronaat kregen, deze verschilde significant met de andere drie behandelgroepen (p<0,001).

Tabel 1. Resultaten van de PaTH studie na 2 jaar behandeling

Behandeling 1 ^e -> 2 ^e jaar	Toename BMD wervelkolom (%)	Toename BMD femorale nek (%)
Parathyroid hormoon -> alendronaat	12	4
Parathyroid hormoon -> placebo	4	0
Parathyroid hormoon + alendronaat -> alendronaat	8	3
Alendronaat -> alendronaat	8	3

De botmineraaldichtheid van de femorale nek en totale heup was, met uitzondering van parathyroid hormoon -> placebo groep, voor alle behandelgroepen significant toegenomen ($p < 0,001$).

De resultaten van deze studie vormen de basis voor de vermelding in de SPC dat na parathyroid hormoon behandeling patiënten goed kunnen worden doorbehandeld met een bisfosfonaat om de botmineraaldichtheid verder te laten toenemen.

Rittmaster et al.⁹

In deze open cohort vervolgstudie werden patiënten gedurende één jaar behandeld met alendronaat. Het onderzoek (66 vrouwen geïncludeerd) toonde een significante toename van de lumbale botmineraaldichtheid aan in de groep die voorafgaand aan de behandeling met alendronaat parathyroid hormoon had gebruikt; de botmineraaldichtheid toename bedroeg 7,1% (na 1 jaar) tot 13,4% (na 2 jaar).

POWER studie⁷

In deze gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase III studie werd het effect van parathyroid hormoon onderzocht bij 180 postmenopauzale vrouwen met een lage botmassa die werden behandeld met hormoonsubstitutie therapie. Echter vanwege intussen gepubliceerde risico's van lange termijn hormoonsubstitutie werd de studie beëindigd na ten minste 18 maanden behandeling met studiemedicatie.

De POWER studie toonde aan dat combinatietherapie parathyroid hormoon plus hormoonsubstitutie een significante toename van de botmineraaldichtheid van de lumbale wervelkolom geeft na 12 maanden in vergelijking met hormoonsubstitutie therapie alleen (7,1% versus 1,1%, $p < 0,001$).

Indirecte vergelijking PTH (1-84) en teriparatide

Aangezien er geen direct vergelijkend onderzoek beschikbaar is van parathyroid hormoon met teriparatide is een indirecte vergelijking gemaakt aan de hand van studies met teriparatide. De belangrijkste studies met teriparatide omvatten een placebogecontroleerde studie¹², een prospectief open onderzoek na gebruik van alendroninezuur of raloxifeen¹³, en een direct vergelijkende studie met alendroninezuur¹⁴. De resultaten en interpretatie van deze studies (met uitzondering van die van McClung, dateert van 2005) staan beschreven in de eerdere beoordelingsrapporten van de CFH.^{5,15,16} Hierin wordt geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat in vergelijking met placebo het gebruik van teriparatide bij postmenopauzale vrouwen die al wervelfracturen hebben, gepaard gaat met een significante reductie van het absolute risico van nieuwe vertebrale fracturen, nieuwe niet-vertebrale fracturen en van nieuwe niet-vertebrale fragiliteitsfracturen. In de studie van McClung¹⁴ wordt geconcludeerd dat zowel teriparatide als alendroninezuur vergelijkbare veranderingen teweegbrengen in de botdichtheid van het proximale femur maar wel via verschillende werkingsmechanismen. Deze studie levert geen bewijs voor een betere effectiviteit van een van deze middelen voor fractuurpreventie.

Bij indirecte vergelijking lijken parathyroid hormoon en teriparatide klinisch vergelijkbaar werkzaam en effectief te zijn ten aanzien van de risicoreductie wat betreft nieuwe vertebrale fracturen bij postmenopauzale vrouwen. Beide middelen zijn tevens klinisch vergelijkbaar werkzaam en effectief als de bisfosfonaten.

Conclusie:

De resultaten van de placebogecontroleerde studies bij 2.749 gerandomiseerde patiënten hebben aangetoond dat toediening van parathyroid hormoon een effectieve behandeling is voor patiënten met postmenopauzale osteoporose en een hoog fractuurrisico (eerdere fracturen en/of lumbale wervel botmineraaldichtheid T-score ≤ -3). Er is een statistisch significante afname in de incidentie van wervelfracturen, maar niet van heupfracturen. Uit indirecte vergelijking lijken parathyroid hormoon en teriparatide klinisch vergelijkbaar werkzaam en effectief te zijn.

Voorafgaand gebruik van bisfosfonaten of oestrogenen had geen invloed op de risicoreductie van fracturen bij parathyroid hormoon gebruik.

Uit de resultaten van de PaTH studie kan worden afgeleid dat patiënten die eerst zijn behandeld met parathyroid hormoon, daarna verder behandeld kunnen worden met bisfosfonaten om de botmineraaldichtheid verder te laten toenemen.

4.b. Bijwerkingen

De data betreffende bijwerkingen zijn gebaseerd op twee placebo-gecontroleerde studies met 2.642 postmenopauzale vrouwen met osteoporose waarvan 1342 patiënten parathyroid hormoon toegediend kreeg. Ongeveer 71,4 % van de parathyroid hormoon patiënten meldde tenminste één bijwerking.

Hypercalciëmie en/of hypercalciurie weerspiegelen het bekende farmacodynamische werkingsmechanisme van parathyroid hormoon in het gastro-intestinale kanaal, de nier en het bot. Hypercalciëmie en hypercalciurie werden het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en waren van voorbijgaande aard. De enige andere bijwerking die zeer vaak werd gerapporteerd was misselijkheid.

Parathyroid hormoon verhoogt de urinezuurconcentratie in het serum. Bij de totale groep patiënten die parathyroid hormoon kreeg werd bij 8 patiënten (0,6%) een verhoogde urinezuurconcentratie vastgesteld en bij 5 patiënten (0,4%) hyperurikemie. Hoewel jicht, gewrichtspijn en nephrolithiasis gerapporteerd werden als bijwerkingen is de verwantschap met verhoging van urinezuur door parathyroid hormoon toediening nog niet geheel vastgesteld.

Conclusie:

De meest voorkomende bijwerkingen van parathyroid hormoon zijn hypercalciëmie, hypercalciurie en misselijkheid. De eerstgenoemde twee bijwerkingen zijn gegeven het farmacologische profiel te verwachten, zijn van voorbijgaande aard en worden het vaakst gerapporteerd tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling.

Bij behandeling met parathyroid hormoon of teriparatide gedurende 24 respectievelijk 18 maanden zijn de bijwerkingen vergelijkbaar.

4.c. Kwaliteit van leven

In de TOP studie met parathyroid hormoon is als een van de secundaire variabelen verandering in kwaliteit van leven onderzocht. Gegevens hierover zijn momenteel nog niet beschikbaar.

4.d. Ervaring

In totaal zijn 3.167 patiënten behandeld met parathyroid hormoon in klinische studies. De behandelingsduur met parathyroid hormoon varieerde van mediaan 12 maanden tot mediaan 18 maanden.

Teriparatide is sinds juni 2003 geregistreerd en wordt sinds 2005 vergoed in Nederland. Volgens de CFH is sprake van voldoende ervaring met een geneesmiddel indien na 3 jaar meer dan 100.000 voorschriften zijn afgeleverd (niet-chronische indicatie) of indien sprake is van 20.000 patiëntjaren (chronische indicatie).

Conclusie:

Met zowel teriparatide als parathyroid hormoon is de ervaring beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

De contra-indicaties van parathyroid hormoon zijn: overgevoeligheid voor parathyroid hormoon of een van de hulpstoffen in het product, voorafgaande radiotherapie van het skelet, reeds bestaande hypercalciëmie en andere storingen in het fosfocalciummetabolisme, metabole botziekten anders dan primaire osteoporose, onverklaarde verhoging van botspecifiek alkalische fosfatase, ernstige nier- of leverinsufficiëntie. De contra-indicaties van teriparatide zijn vergelijkbaar.

parathyroid hormoon is een natuurlijk peptide dat niet gemetaboliseerd wordt door, en geen remmende werking heeft op microsomaal medicijnomzettende leverenzymen, tevens is parathyroid hormoon niet eiwitgebonden en heeft het een laag distributievolume. Dientengevolge lijken geen interacties met andere medicijnen te verwachten. Indien hypercalciëmie ontstaat kan, uitgaande van de kennis van het werkingsmechanisme, gecombineerd gebruik van parathyroid hormoon en hartglycosiden patiënten vatbaar maken voor digitalisvergiftiging. Geadviseerd wordt om parathyroid hormoon met de nodige voorzichtigheid toe te passen bij patiënten die hartglycosiden (digoxine) gebruiken.

Parathyroid hormoon en teriparatide zijn beide uitgebreid onderzocht bij postmenopauzale vrouwen (45-85 jaar). Leeftijdsafhankelijke dosisaanpassing is voor beide producten niet noodzakelijk.

Onderzoeken bij ratten duiden op een verhoogde incidentie van osteosarcoom bij langdurige toediening van zowel parathyroid hormoon als teriparatide. Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen mag de behandelduur van respectievelijk 24 maanden en 18 maanden niet overschreden worden.

Conclusie:

De toepasbaarheid van parathyroid hormoon en teriparatide is vergelijkbaar en kent weinig beperkingen. Totdat nadere klinische gegevens beschikbaar komen mag de behandelduur van respectievelijk 24 maanden en 18 maanden niet overschreden worden.

4.f. Gebruiksgemak

Parathyroid hormoon wordt toegediend via subcutane injectie in de buik eenmaal daags met behulp van een herbruikbare injectiepen. De inhoud van een tweekamer patroon (14 doses) wordt gemengd en dient vervolgens bewaard te worden in de koelkast, maar kan binnen een periode van 28 dagen ook maximaal 7 dagen bij kamertemperatuur bewaard worden.

Teriparatide wordt toegediend via eenmaal daagse subcutane injectie in het dijbeen of de buik door middel van een voorgevulde injectiepen. Elke pen bevat 28 doses. Na gebruik dient de teriparatide pen altijd in de koelkast te worden bewaard.

Conclusie:

Parathyroid hormoon en teriparatide komen overeen in toedieningsweg (subcutane injectie). Bij parathyroid hormoon kan de pen maximaal 7 dagen buiten de koelkast worden bewaard. Na injectie is de pen herbruikbaar.

Teriparatide wordt geleverd in een voorgevulde pen met 28 doses, daarna dient een nieuwe pen gebruikt te worden. De pen dient altijd in de koelkast te worden bewaard.

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 2. Kosten PTH (1-84) versus teriparatide

Geneesmiddel	Apotheekinkoopprijs (€) per 28 doses (excl. BTW)	Dosering (DDD)	Kosten (€) per patiënt per jaar (incl. BTW)
PTH (1-84)	435	100 mcg	5.558
Teriparatide	436	20 mcg	5.570

Conclusie:

parathyroid hormoon en teriparatide zijn vergelijkbaar in prijs.

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van parathyroid hormoon

6.a. Claim van de fabrikant

Parathyroid hormoon vertegenwoordigt samen met teriparatide een nieuwe klasse van anabole stoffen voor de behandeling van osteoporose. Het werkingsmechanisme is gebaseerd op directe stimulatie van de botvorming. Beide stoffen zijn geregistreerd voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog fractuurrisico.

Voor teriparatide is door de CFH recentelijk de therapeutische plaats vastgesteld. Volgens de fabrikant is parathyroid hormoon aangewezen voor behandeling van dezelfde specifieke groep patiënten, namelijk postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose met twee of meer wervelfracturen die ondanks behandeling met bisfosfonaten, raloxifeen of strontiumranelaat verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of een contra-indicatie hebben voor het gebruik ervan.

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

Voor teriparatide is door de CFH recentelijk de therapeutische meerwaarde vastgesteld voor een kleine groep patiënten¹⁶. Parathyroïd hormoon is therapeutisch gelijkwaardig aan teriparatide en heeft een beperkte plaats bij de behandeling van osteoporose bij een kleine groep patiënten, te weten postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose met twee of meer wervelfracturen die, ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifeen, verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of waarbij deze middelen gecontra-indiceerd zijn.

7. CFH-advies

Parathyroïd hormoon is therapeutisch gelijkwaardig aan teriparatide en heeft een beperkte plaats bij de behandeling van osteoporose bij een kleine groep patiënten, te weten postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose met twee of meer wervelfracturen. Het betreft vrouwen die ondanks behandeling met bisfosfonaten of raloxifeen verdere fracturen ontwikkelen, of die deze middelen niet kunnen verdragen of een contra-indicatie hebben.

Een nadeel van parathyroïd hormoon is de dagelijkse subcutane toediening en de prijs. Indien tot het gebruik van parathyroïd hormoon wordt overgegaan dient de behandeling hiermee na 24 maanden te worden gestaakt.

8. Literatuur

1. CBO. Consensus osteoporose: tweede herziene richtlijn. CBO, Utrecht, 2002 (www.cbo.nl).
2. Elders PJM, Leusink GL, Graafmans WC et al. NHG-standaard osteoporose (eerste herziening). Huisarts Wet 2005;48(11):559-70.
3. Farmacotherapeutisch Kompas. CVZ, Diemen, 2006 (www.cvzkompassen.nl).
4. Farmacotherapeutisch rapport strontiumrelaet (Protelos®). www.cvz.nl
5. Farmacotherapeutisch rapport teriparatide (Forsteo®). www.cvz.nl
6. IB tekst Preotact® (parathyroïd hormoon 1-84). www.cbg-meb.nl
7. EPAR Preotact®, via www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm
8. Hodsmen AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:5212-20.
9. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. J Clin Endocr Metab 2000;85:2129-34.
10. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2003;349:1207-15.
11. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med 2005;353:555-65.
12. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001;344:1434-41.
13. Ettinger B, Martin JS, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. J Bone Miner Res 2004;19:745-51.
14. McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. Arch Intern Med 2005;165:1762-8.
15. CFH-rapport 03/25, beoordeling teriparatide (Forsteo®). www.cvz.nl
16. CFH-rapport 04/31, herbeoordeling teriparatide (Forsteo®). www.cvz.nl

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 27 november 2006.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 14/B/60 en 14/F van het Farmacotherapeutisch Kompas.