

Medicinrådets vurdering af romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 26. august 2020

Dokumentnummer 84400

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion	4
2	Begreber og forkortelser	5
3	Introduktion.....	6
3.1	Osteoporose.....	6
3.2	Romosozumab.....	7
3.3	Nuværende behandling	7
4	Metode	9
4.1	Klinisk spørgsmål 1	9
4.2	Klinisk spørgsmål 2	9
4.3	Klinisk spørgsmål 3	9
5	Resultater	11
5.1	Klinisk spørgsmål 1	11
5.1.1	Litteratur	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	11
5.1.3	Evidensens kvalitet	12
5.1.4	Effektestimater og kategorier	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	20
5.2	Klinisk spørgsmål 2	20
5.2.1	Litteratur	20
5.2.2	Databehandling og analyse.....	21
5.2.3	Fagudvalgets konklusion	21
5.3	Klinisk spørgsmål 3	21
5.3.1	Litteratur	21
5.3.2	Databehandling og analyse.....	22
5.3.3	Evidensens kvalitet	22
5.3.4	Effektestimater og kategorier	22
5.3.5	Fagudvalgets konklusion	26
6	Andre overvejelser	27
6.1	Kardiovaskulære bivirkninger.....	27
6.2	Hurtigt indsættende effekt.....	27
6.3	Romosozumab uden efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.	28
6.4	Relation til eksisterende behandlinger	28
7	Fagudvalgets samlede konklusion.....	28
8	Relation til behandlingsvejledning.....	29

9	Referencer	30
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	31
11	Versionslog	32
12	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	33
12.1	Cochrane, Risk of Bias.....	33
12.2	GRADE-profil, klinisk spørgsmål 1	34
12.3	GRADE-profil, klinisk spørgsmål 3	35

1 Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at romosozumab tilbyder **en merværdi af ukendt størrelse** til postmenopausale kvinder med T-score under -2,5 og lavenergibrud på bækken, hofter, overarm, underarm eller rygsøjle indenfor de seneste 3 år sammenlignet med alendronat. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af romosozumab sammenlignet med alendronat for undergruppen af patienter med hoftefraktur **ikke kan kategoriseres**. Dette skyldes, at der ikke er fremsendt data på denne undergruppe.

Medicinrådet finder, at den samlede værdi af romosozumab sammenlignet med teriparatid for postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud (25 %) i ryggen de seneste 3 år eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score) **ikke kan kategoriseres**. Medicinrådet vurderer, at romosozumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end teriparatid. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

BMD	<i>Bone mineral density</i>
CI	Konfidensinterval
DXA	<i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af romosozumab til svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra UCB Nordic. Vi modtog ansøgningen den 15. maj 2020.

De kliniske spørgsmål er:

1. Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med:
1) T-score under -2,5 og 2) lavenergibrud på bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjle indenfor de seneste 3 år?
2. Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hoften indenfor de seneste 3 år?
3. Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med teriparatid til postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud i ryggen indenfor de seneste 3 år eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score)?

Populationerne i klinisk spørgsmål 2 og 3, som har oplevet brud i henholdsvis hofte og ryg, er kendetegnet ved en dårlig prognose. Fagudvalget har derfor ønsket at vurdere værdien af romosozumab specifikt for disse undergrupper.

3.1 Osteoporose

Osteoporose er en tilstand, hvor knoglemassen er nedsat, og knoglernes opbygning er svækket (porøs), hvilket medfører en svækkelse af knoglernes styrke. Denne svækkelse kan skyldes en ubalance i knoglernes omsætning. Knogler er under konstant opbygning (formation) og nedbrydning (resorption), og balancen mellem disse processer er nødvendig for at opretholde en stærk knogle [1]. Den maksimale knoglemasse opnås i 20- til 30-årsalderen, hvorefter der sker et kontinuert tab af knoglemasse. Knoglerne består af en ydre skal (kortikalt knoglevæv), som indkapsler en indre netværkslignende struktur (trabekulært knoglevæv). Når der opstår osteoporose, er det særligt den indre struktur, som påvirkes, da dette knoglevæv er det mest metabolisk aktive [2].

Osteoporose ses oftest hos personer over 50 år, og forekomsten stiger kraftigt med alderen. Osteoporose er hyppigere hos kvinder end mænd, og prævalensen af osteoporose er således 22,5 % og 6,9 % hos henholdsvis kvinder og mænd over 50 år [3,4]. Denne forskel skyldes til dels, at det kvindelige kønshormon østrogen er med til at nedsætte nedbrydningen af knogler. Når kvinders østrogenniveau reduceres ved menopausen, forskydes balancen mellem opbygning og nedbrydning, hvilket fører til, at osteoporose optræder hyppigere hos postmenopausale kvinder.

Der er ingen symptomer på osteoporose, før der opstår en fraktur (brud). Disse osteoporoserelaterede frakturer opstår ved lavenergitraumer, dvs. frakturerne opstår spontant eller i forbindelse med et lille traume, som en normal, stærk knogle tåler. Frakturerne er oftest lokaliseret i rygsøjlen (hvor patienten ikke altid mærker en fraktur), hoften, håndleddet eller overarmen og kan være forbundet med smerte, nedsat førlighed og overdødelighed. For alle frakturer i rygsøjlen gælder, at højdereduktionen skal være ≥ 20 % for at være diagnostisk for fraktur. Prognosen for osteoporosepatienter er afhængig af alder og lokaliseringen af opståede frakturer [5], og særligt brud på hofte og i ryg er forbundet med en dårlig prognose [6,7]. Osteoporose nedsætter livskvalitet bl.a. ved at indskrænke patientens daglige aktiviteter og reduceres i takt med antallet af rygsøjlebrud [8,9].

Knoglens tæthed (knogledensiteten, *bone mineral density* [BMD]) måles i hofte og rygsøjle ved hjælp af en Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)-scanning. Resultatet af skanningen bruges til at udregne en T-score, som udtrykker, hvor meget knogledensiteten hos patienten adskiller sig fra knogledensiteten hos raske 25- til 35-årige af samme køn. Baseret på T-score har WHO klassificeret knoglernes tilstand hos postmenopausale kvinder i 4 kategorier [10]:

Diagnose	T-score
Normal knoglemasse	> -1
Lav knoglemasse (osteopeni)	> -2,5 og < -1
Osteoporose	≤ -2,5
Svær osteoporose	≤ -2,5 med 1 eller flere brud

Ifølge en dansk, landsdækkende opgørelse fra de tre seneste år oplever 10.000-11.000 kvinder over 55 år årligt en fraktur i ryg, hofte, overarm, underarm eller bækken. Baseret på tal fra Region Nordjylland fra 2016-2018 vurderes det, at ca. 15 % af disse kvinder får foretaget en DXA-scanning, men denne andel kan dog variere afhængig af, hvilket brud patienten har haft, og andelen kan være anderledes i andre regioner i Danmark. Andelen af kvinder, der får foretaget DXA-scanning, er lavest hos kvinder med overarmsbrud (ca. 10 %) og hyppigst hos kvinder med frakturer i ryggen (ca. 30 %). Yderligere viser tal fra Region Nordjylland, at kvinder med en T-score på -2,5 eller lavere i enten ryg eller hofte udgør 40-60 % af dem, der får foretaget en DXA-scanning. Ud fra denne opgørelse vurderer fagudvalget, at der samlet set er ca. 2.400 kvinder over 55 år med svær osteoporose med en fraktur indenfor de seneste 3 år. Hertil kommer et antal nye patienter årligt, som fagudvalget vurderer til at være ca. 800.

3.2 Romosozumab

Romosozumab er et monoklonalt antistof, der binder sig til glykoproteinet sclerostin. Sclerostin kan hæmme knogleformationen og fremme resorptionen af knoglen. Ved at binde sig til sclerostin og hæmme dette protein fremmer romosozumab knogledannelsen og mindsker knoglenedbrydningen.

Den anbefalede dosis af romosozumab er 210 mg dispenseret én gang pr. måned ved subkutan injektion. Behandlingen skal gives i 12 måneder, og der gives samtidig tilskud af calcium og D-vitamin. Efter afsluttet romosozumabbehandling anbefales det, at patienter overføres til antiresorptiv behandling for at opretholde og forlænge effekten.

Romosozumab er indiceret til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur. Modsat mange af de øvrige lægemidler til behandling af osteoporose må romosozumab kun udleveres til sygehuse (udleveringsbestemmelse BEGR).

3.3 Nuværende behandling

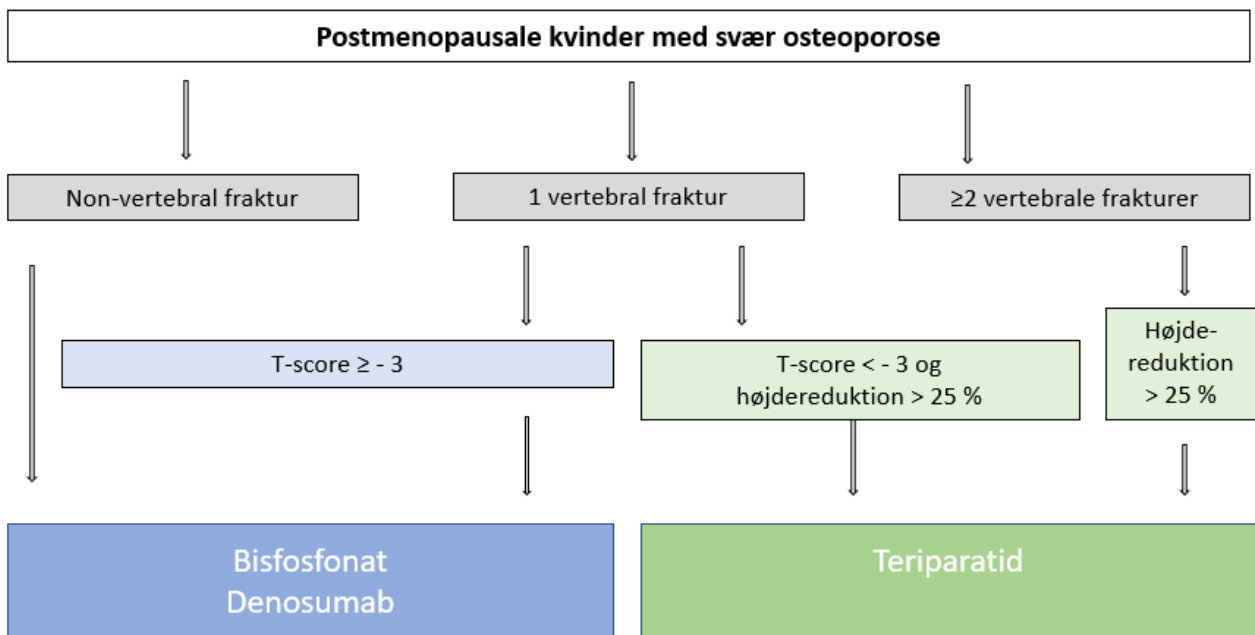
Det primære formål med behandling af osteoporose er nedsættelse af risikoen for frakturer, og behandlingen består af både non-farmakologiske tiltag samt farmakologisk behandling efter påvist osteoporose.

Den farmakologiske behandling inkluderer både lægemidler, som reducerer knoglenedbrydningen (antiresorptiv) eller fremmer knogleopbygningen (anabol). Antiresorptiv behandling inkluderer 1) bisfosfonater, der optages i knoglenedbrydende celler og hæmmer deres funktion, 2) antistofbehandling, som hæmmer de samme celler ved at påvirke det signal, som normalt stimulerer knoglenedbrydningen (denosumab) og 3) selektive østrogenreceptormodulatorer (SERM), der efterligner den positive effekt af østrogen på knoglevækst. Anabol behandling inkluderer i Danmark/EU parathyreoideahormon (teriparatid), der primært forøger knogleopbygningen.

Alendronat, som er et bisfosfonat, er førstevalgspræparat i Danmark til postmenopausale kvinder med osteoporose [11]. Alendronatbehandling anvendes til kvinder med osteoporose med non-vertebrale eller en vertebral fraktur med samtidig T-score ≥ -3 (figur 1). Alendronat gives peroralt i en dosis af 70 mg én gang ugentligt. Til patienter, som ikke kan modtage peroral behandling (f.eks. sygdom i øvre del af gastrointestinkanalen), eller hvor behandlingen ikke har været effektiv (knoglemineralindhold aftaget, knoglemarkører ikke nedsat eller to lavenergifrakturer trods korrekt anvendelse af præparatet), er standardbehandlingen i de fleste tilfælde intravenøs infusion med 5 mg zoledronat, som også er et bisfosfonat, én gang om året, eller denosumab 60 mg subkutant to gange om året [12].

Til kvinder med én vertebral fraktur med højdereduktion $> 25\%$ og en T-score $< -3,0$ eller med mere end én vertebral fraktur vil førstevalget ofte være teriparatid (figur 1). Dosering af teriparatid er 20 μg subkutant dagligt i 18-24 måneder. Ved afsluttet behandling fortsættes med antiresorptiv behandling som alendronat, zoledronat eller denosumab. Til patienter, hvor teriparatid er kontraindiceret eller af anden årsag ikke kan anvendes, dispenseres ofte alendronat 70 mg én gang ugentligt eller ved kontraindikationer eller manglende tidligere effekt zoledronat 5 mg en gang om året eller denosumab 60 mg subkutant hvert halve år.

Foruden dokumenteret effekt drives valget af behandling også af tilskudskriterierne. Der ydes alment tilskud til alendronat, mens der ydes klausuleret tilskud til risedronat, hvis alendronat ikke tolereres, og klausuleret tilskud til denosumab, hvis alendronat har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres. Zoledronat gives alene på sygehus. Desuden ydes der klausuleret tilskud til teriparatid til gruppen af patienter med svær sygdom, som opfylder ovennævnte kriterier. Behandling med teriparatid kan iværksættes af speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri eller intern medicin.



Figur 1: Overblik over behandling af svær osteoporose.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af romosozumab beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

De kliniske spørgsmål er:

4.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med: 1) T-score under -2,5 og 2) lavenergibrud på bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjle indenfor de seneste 3 år?

Population

Postmenopausale kvinder med: 1) T-score under -2,5 og 2) brud på bækken, hofte, overarm, underarm eller ét rygsøjlesammenfald indenfor de seneste 3 år.

Intervention

Romosozumab administreres som 210 mg s.c. én gang pr. måned i 12 måneder og efterfølgende kontinuert alendronatbehandling.

Komparator

Alendronat 70 mg p.o. én gang ugentligt.

Effektmål

Se Tabel 1.

4.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hofte indenfor de seneste 3 år?

Population

Postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hofte indenfor de seneste 3 år.

Intervention

Romosozumab administreret som 210 mg s.c. én gang pr. måned i 12 måneder og efterfølgende kontinuert alendronatbehandling.

Komparator

Alendronat 70 mg p.o. én gang ugentligt.

Effektmål

Se Tabel 1.

4.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med teriparatid til postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud i ryggen indenfor de seneste 3 år eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score)?

Population

Postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud (25 %) i ryggen de seneste 3 år eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score)

Intervention

Romosozumab administreret som 210 mg s.c. én gang pr. måned i 12 måneder og efterfølgende kontinuert alendronatbehandling.

Komparator

Teriparatid 20 µg s.c. én gang dagligt i 18-24 måneder og efterfølgende kontinuert alendronatbehandling.

Effektmål

Se Tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.

Effektmål*	Vigtighed	Effektmåls-gruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel	
Frakturer	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Incidens af fakturer ved 12 og 24 mdr. for hhv.: • Vertebrale brud • Hofte brud • Non-vertebrale brud	Ved 12 mdr.	Vertebrale: 1 %-point
					Hofte: 0,5 %-point
					Øvrige non-vertebrale: 1 %-point
				Ved 24 mdr.	Vertebrale: 3 %-point
					Hofte: 1 %-point
					Øvrige non-vertebrale: 3 %-point
Knogledensitet	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline ved 12 og 24 mdr. i knogletæthedsmåling (BMD) i: • Ryg • Hofte	Ved 12 og 24 mdr.	Ryg: 5 %-point
					Hofte: 2,5 %-point
Bivirkninger	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patienter med alvorlige bivirkninger efter 12 og 24 mdr.	Ved 12 og 24 mdr.	3 %-point
			Andel af patienter med behandlingsophør grundet bivirkninger efter 12 og 24 mdr.		
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for romosozumab og standardbehandling	NA	
Livskvalitet	Vigtig	Livskvalitet	EQ-5D Index score over 12 mdr.		0,03

På grund af den øgede risiko for kardiovaskulære bivirkninger observeret hos patienter i behandling med romosozumab har fagudvalget efterspurgt information om kardiovaskulære bivirkninger opdelt i forhold til kvindernes kardiovaskulære risikoprofil ved inklusion.

Ansøger angiver i den foreløbige ansøgning, at romosozumab har en hurtigt indsættende effekt og dermed mulighed for at reducere en umiddelbar høj risiko for en ny fraktur. En hurtigt indsættende effekt kan være særlig relevant for patienter, der har en umiddelbar høj risiko, specielt patienter med en nylig fraktur. For at

belyse en potentiel hurtigt indsættende effekt ønsker fagudvalget at se data på effekt hos patienter, der netop har haft en fraktur (f.eks. indenfor det seneste år).

Klinisk erfaring peger på, at ophør med denosumabbehandling øger patientens umiddelbare risiko for vertebrale frakturer, da ophør med denosumab resulterer i et hurtigt og markant fald i knogledensitet. Derfor er praksis, at man enten forsætter behandlingen med denosumab eller skifter til et andet (antiresorptivt) lægemiddel som vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget har i protokollen bedt ansøger om at bidrage med information om, hvordan det går med patienter behandlet med romosozumab, som ikke modtager en efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 baseres ansøgningen på ét af de to studier, der er angivet i protokollen. Studiet ved navn ARCH er et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-studie, hvor romosozumab sammenlignes med alendronat hos postmenopausale kvinder med osteoporose. I studiet randomiseres deltagerne 1:1 til 12 måneders romosozumab efterfulgt af alendronat eller 12 måneders alendronat efterfulgt af alendronat [13].

Studiet inkluderede postmenopausale kvinder i alderen 55-90 år med en knogledensitet på T-score $\leq -2,5$ (målt ved knogledensitet i hoften) og en til to tidligere brud i rygsøjlen afhængig af bruddets sværhedsgrad. Patienter med en T-score på $\leq -2,0$ kunne også inkluderes i studiet, hvis de havde en historik med to tidligere brud af moderat sværhedsgrad i rygsøjlen eller et hoftebrud. Hoftebrud skulle være sket 3-24 måneder før randomiseringstidspunktet.

Behandlingsarmene er velbalancerede for demografiske karakteristika som alder, etnicitet, race og BMI samt sygdomskaraktistika som frakturhistorik og knogledensitet.

Studiet inkluderer 4.093 kvinder med en gennemsnitsalder på ca. 74 år. Gennemsnitlig BMD i ryg er en T-score på ca. -3 ved baseline. Med få undtagelser (ca. 1 %) har alle haft en osteoporotisk fraktur efter 45-årsalderen, hvoraf ca. 9 % var en tidligere hoftefraktur.

Fagudvalget vurderer, at studiepopulationen er i overensstemmelse med en dansk population.

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har indsendt et datagrundlag, som er i overensstemmelse med protokollen. Der indgår data for alle relevante effektmål ved de angivne opfølgningstidspunkter. For flere effektmål indgår også data, som er baseret på en længere opfølgningstid end forespurgt i protokollen. I opgørelser, hvor effektforskellen på kumulativ frakturincidens er beregnet med tid til hændelsesanalyser (hofte- og non-vertebrale frakturer), baseres kategoriseringen af de relative effektestimater på data med længst mulig opfølgningstid, da dette giver det bedste statistiske grundlag. De absolutte forskelle er for disse effektmål beregnet med en *inverse-weighted* metode ved hvert af de relevante opfølgningstidspunkter. Det betyder, at effektestimaterne og konfidensintervallerne for de absolutte effekter ikke er direkte afledt fra de relative effektestimater. Sekretariatet har vurderet, at den anvendte analysemetode er passende.

For effektmålet *livskvalitet* har ansøger ikke opgjort data som ønsket i protokollen. Fagudvalget ønskede at se livskvalitetsdata på EQ-5D index score. Ansøger har i stedet indsendt livskvalitets data opgjort på EQ-5D-5L VAS score, og det osteoporosespecifikke værktøj *osteoporosis assessment questionnaire short version* (OPAQ-SV). OPAQ-SV er et valideret værktøj med tre dimensioner: fysisk funktion, følelsesmæssig status og rygsmerter.

For effektmålet *bivirkninger* har ansøger opgjort data forskelligt ved de to opfølgningstidspunkter. Ved 12 måneder er data opgjort som *treatment-related treatment emergent adverse events (bivirkninger)*, mens det ved tidspunktet for den primære analyse (median opfølgningstid på 2,7 år) er opgjort som *treatment emergent adverse events (uønskede hændelser)*. Kategoriseringen er foretaget for data opgjort som *treatment emergent adverse events*, da disse data er tilgængelige ved begge opfølgningstidspunkter og dermed sikrer konsistens i kategoriseringen for dette effektmål. Data for *treatment-related treatment emergent adverse events* ved 12 måneder gennemgås også. Fagudvalget anser opgørelsen af uønskede hændelser som et brugbart alternativ til opgørelse af bivirkninger.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Evidensens kvalitet er lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.

Tabel 2. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Opfølgningstid (MKRF)	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
				Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Frakturer	Kumulativ incidens af vertebrale frakturer	Kritisk	12 måneder (MKRF: 1 %-point)	- 2,33 %-point (-3,34; -0,95)	Merværdi af ukendt størrelse	RR 0,63 (0,47; 0,85)	Moderat merværdi	Merværdi af ukendt størrelse
			24 måneder (MKRF: 3 %-point)	- 5,71 %-point (-7,14; -4,05)	Merværdi af ukendt størrelse	RR 0,52 (0,40; 0,66)	Stor merværdi	
	12 måneder (MKRF: 0,5 %-point)		- 0,3 %-point (-0,9; 0,3)	Kan ikke kategoriseres	HR 0,62 (0,42; 0,92)	Merværdi af ukendt størrelse		
	24 måneder (MKRF: 1 %-point)		- 0,6 %-point (-1,4; 0,2)	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,62 (0,42; 0,92)	Merværdi af ukendt størrelse		
	Kumulativ incidens af non-vertebrale frakturer		12 måneder (MKRF: 1 %-point)	- 1,4 %-point (-2,6; -0,1)	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,81 (0,66; 0,99)	Merværdi af ukendt størrelse	
			24 måneder (MKRF: 3 %-point)	- 1,6 %-point (-3,3; 0,1)	Ingen dokumenteret merværdi	HR 0,81 (0,66; 0,99)	Merværdi af ukendt størrelse	
Knogledensitet	Ændring fra baseline i knogletæthedsmåling (BMD) i ryg	Vigtig	12 måneder (MKRF: 5 %-point)	8,7 %-point (8,31; 9,08)	Merværdi af ukendt størrelse			Merværdi af ukendt størrelse
			24 måneder (MKRF: 5 %-point)	8,0 %-point (7,55; 8,52)	Merværdi af ukendt størrelse			
	Ændring fra baseline i knogletæthedsmåling (BMD) i hofte		12 måneder (MKRF: 5 %-point)	3,3 %-point (3,05; 3,62)	Merværdi af ukendt størrelse			
			24 måneder (MKRF: 5 %-point)	3,7 %-point (3,40; 4,06)	Merværdi af ukendt størrelse			
Bivirkninger	Andel patienter med alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	12 måneder (MKRF: 3 %-point)	-0,96 %-point (-3,05; 1,13)	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,93 (0,80; 1,09)	Ingen dokumenteret merværdi	Ingen dokumenteret merværdi
			24 måneder* (MKRF: 3 %-point)	- 1,31 %-point (-3,92; 1,56)	Kan ikke kategoriseres	RR 0,96 (0,87; 1,05)	Ingen dokumenteret merværdi	
	Andel af patienter med behandlingsophør grundet uønskede hændelser		12 måneder (MKRF: 3 %-point)	0,25 %-point (-0,85; 1,35)	Ingen dokumenteret merværdi	RR 1,08 (0,77; 1,51)	Kan ikke kategoriseres	
			24 måneder* (MKRF: 3 %-point)	- 0,72 %-point (-2,04; 0,92)	Ingen dokumenteret merværdi	RR 0,90 (0,72; 1,13)	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	EQ-5D Index score [^]	Vigtig	12 måneder (MKRF: 0,03)	Ingen data	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Merværdi af ukendt størrelse						
Kvalitet af den samlede evidens		Lav						

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko

 *Data fra tidspunktet for den primære analyse (median follow-up 2,7 år). [^] Der er indsendt andre opgørelser af livskvalitets data, som gennemgås i rapporten.

Frakturer

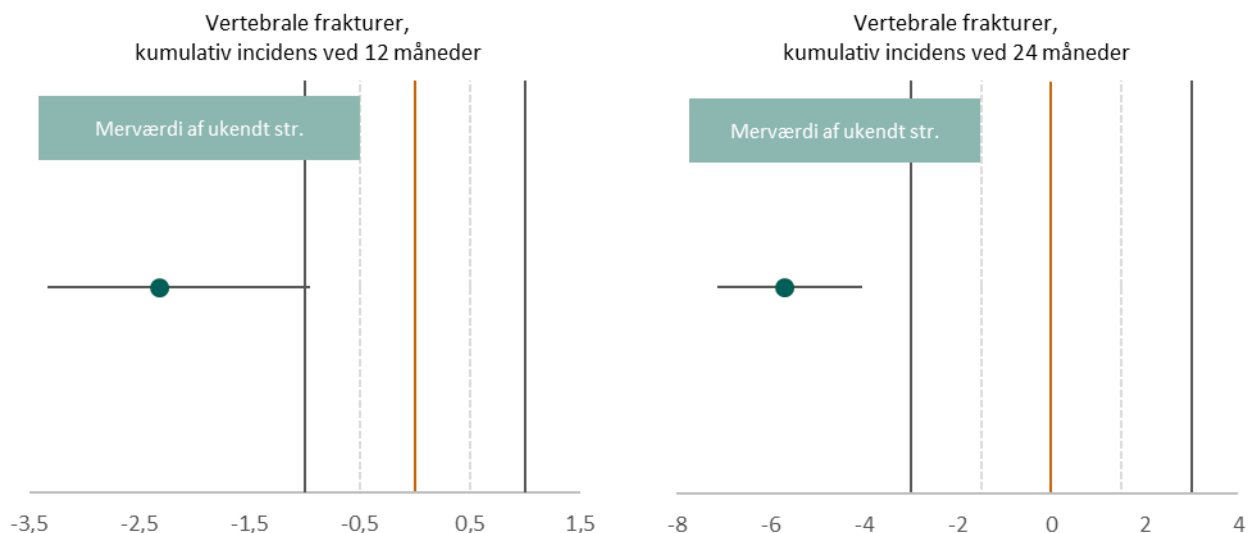
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *frakturer opgjort som kumulativ incidens af hhv. vertebrale, hofte- og non-vertebrale frakturer* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det primære mål med behandling af osteoporose er at nedbringe denne risiko, idet yderligere frakturer ofte er forbundet med bl.a. kronisk smerte, nedsat førlighed og i visse tilfælde en øget dødelighed. Opgørelserne over de kumulative incidenser støttes af en opgørelse af knogledensiteten, som er et vigtigt surrogatmål for frakturrisiko, særligt over kortere perioder, hvor frakturincidensen er lav. En stigning i knogledensitet er normalt forbundet med lavere risiko for frakturer.

Kumulativ frakturincidens

Vertebrale frakturer

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på $-2,33$ %-point ($-3,34$; $-0,95$) og $-5,71$ %-point ($-7,14$; $-4,05$) afspejler en klinisk relevant effektforskel efter både 12 og 24 måneders opfølgning. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af romosozumab merværdi af ukendt størrelse vedr. vertebrale frakturer.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



Figur 2: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for vertebrale frakturer. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Til venstre ses effektforskel ved opfølgningstidspunktet 12 måneder og til højre 24 måneder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har romosozumab foreløbigt en moderat merværdi vedr. vertebrale frakturer ved 12 måneder (RR 0,63 (0,47; 0,85)) og en stor merværdi ved 24 måneder (RR 0,52 (0,40; 0,66)). Ved 24 måneder ses ca. en halvering af vertebrale frakturincidens ved behandling med romosozumab sammenlignet med alendronat.

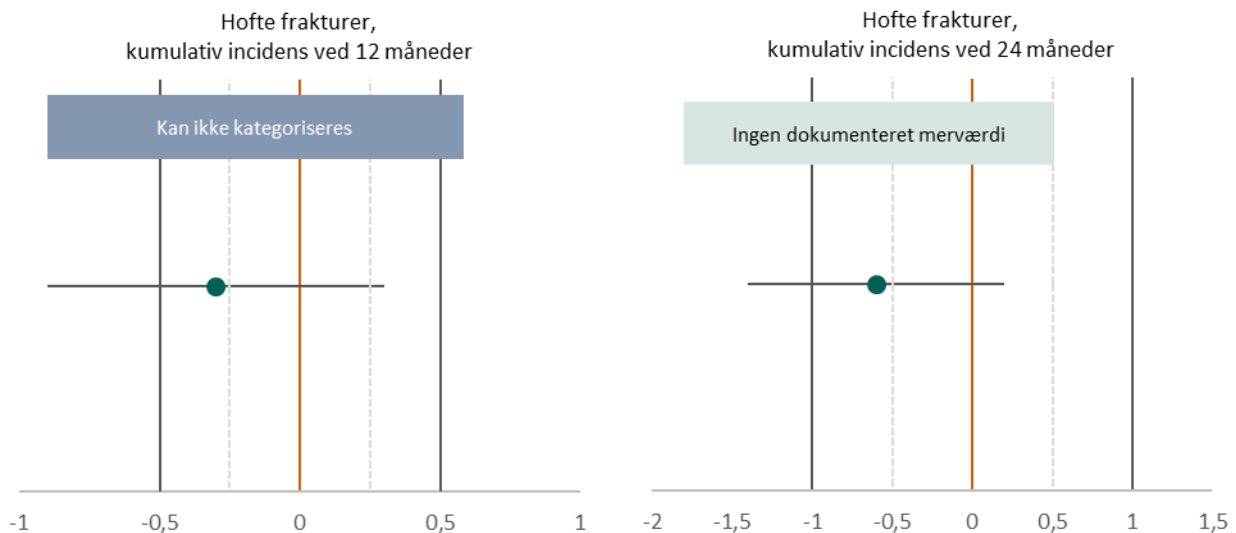
Hoftefrakturer

Punktestimatet for den absolutte effektforskel ved 12 måneder på $-0,3$ %-point ($-0,9$; $0,3$) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Konfidensintervallet rummer værdier, som kan lede til både

negative og positive konklusioner. Derfor kan den foreløbige værdi af romosozumab vedr. hoftefrakturer efter 12 måneder ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel ved 24 måneder på $-0,6$ %-point ($-1,4; 0,2$) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. hofte frakturer efter 24 måneder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



Figur 3: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for hofte frakturer. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Til venstre ses effektforskel ved opfølgningstidspunktet 12 måneder og til højre 24 måneder.

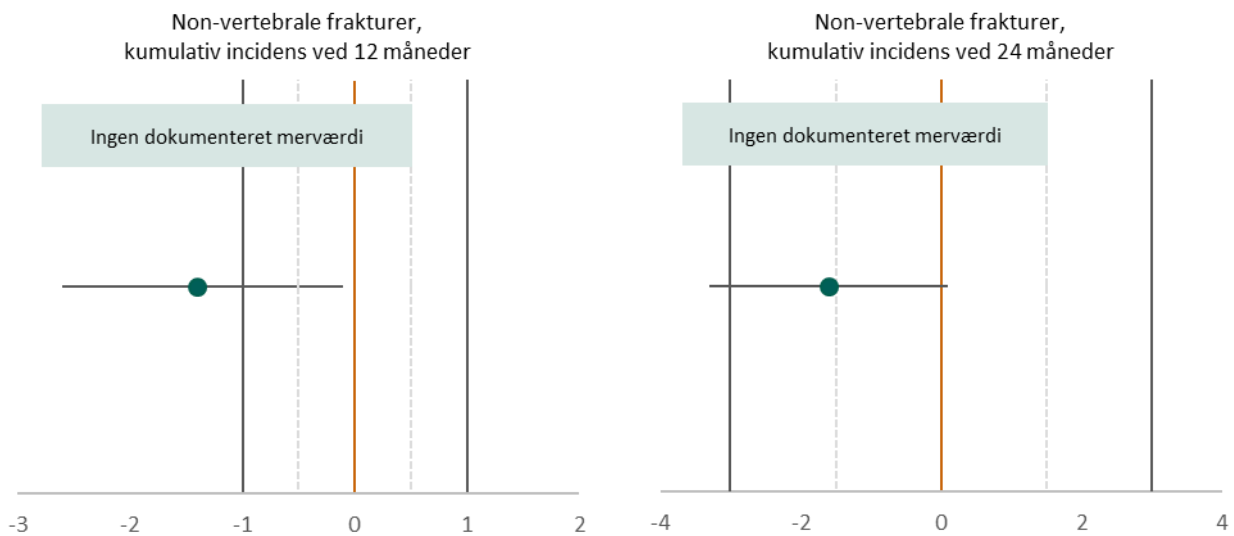
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har romosozumab foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. hoftefrakturer ved både 12 og 24 måneders opfølgning. Dette er baseret på en analyse foretaget efter en median opfølgningstid på 2,7 år. Hazardratioen indikerer en reduktion på 38 % ved behandling med romosozumab sammenlignet med alendronat, men er dog forbundet med en vis usikkerhed, som spænder over flere kategorier af positiv merværdi ($HR = 0,62 [0,42; 0,92]$).

Non-vertebrale frakturer

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på $-1,4$ %-point ($-2,6; -0,1$) afspejler en klinisk relevant effektforskel efter 12 måneder. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effektforskel) end på den mindste klinisk relevante forskel. Omvendt inkluderer konfidensintervallet ikke effektstørrelser med en negativ værdi. Derfor er den foreløbige værdi af romosozumab ingen dokumenteret merværdi vedr. non-vertebrale frakturer ved 12 måneder.

Efter 24 måneder er punktestimatet for den absolutte effektforskel $-1,6$ %-point ($-3,3; 0,1$). Dette afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. non-vertebrale frakturer ved 24 måneder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



Figur 4: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for non-vertebrale frakturer. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF. Til venstre ses effektforskel ved opfølgningstidspunktet 12 måneder og til højre 24 måneder.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har romosozumab foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. non-vertebrale frakturer ved både 12 og 24 måneders opfølgning. Dette er baseret på en analyse foretaget efter en median opfølgningstid på 2,7 år. Hazardratioen indikerer en reduktion på 19 % ved behandling med romosozumab sammenlignet med alendronat, men er dog også forbundet med en vis usikkerhed, som spænder over flere kategorier af positiv merværdi (HR = 0,81 [0,66; 0,99]).

Samlet vurdering af kumulativ frakturincidens

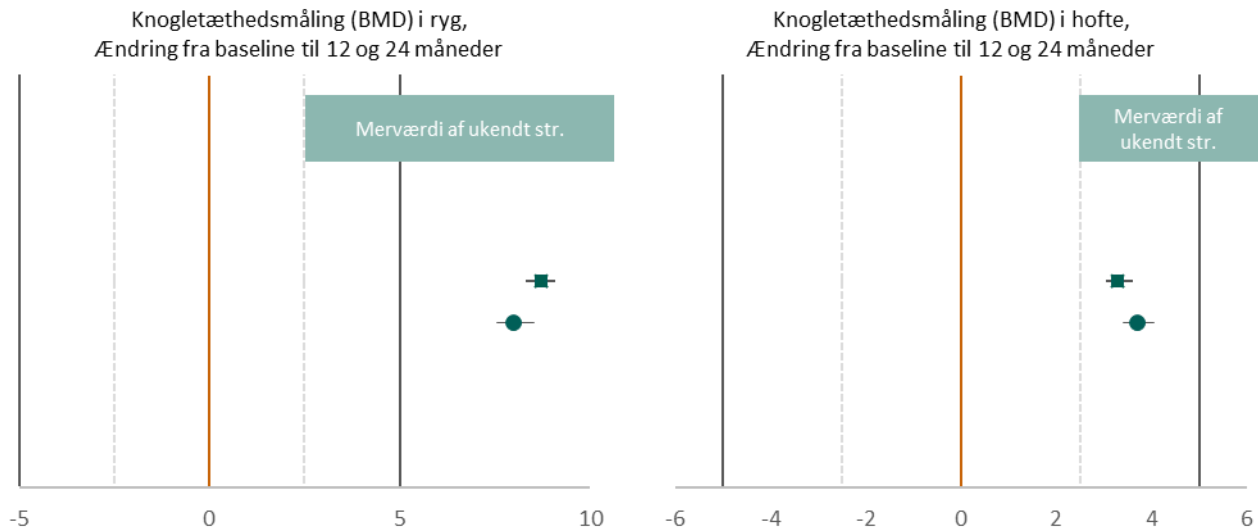
Fagudvalget vurderer, at romosozumab aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. kumulativ frakturincidens, da der ses en nedsat risiko for vertebrale, hofte- og non-vertebrale frakturer sammenlignet med alendronat. Effekten er særligt på forekomsten af vertebrale frakturer, hvor der ses en moderat-stor merværdi. For hofte- og non-vertebrale frakturer er effekten mere beskeden, idet de absolutte effektestimater er mindre end de mindste klinisk relevante forskelle. Samtidig er effektestimaterne forbundet med større usikkerhed, idet der som forventet er relativt få hændelser.

Knogledensitet

Punktestimaterne for de absolutte effektforskelle ved hhv. 12 og 24 måneders opfølgning for knogledensitet i ryg afspejler klinisk relevante effektforskelle (12 måneder: 8,7 %-point (8,31; 9,08); 24 måneder: 8,0 %-point (7,55; 8,52)). Den nedre grænse for konfidensintervallet er tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af romosozumab merværdi af ukendt størrelse vedr. BMD i ryg.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel ved hhv. 12 og 24 måneders opfølgning for knogledensitet i hofte afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (12 måneder: 3,3 %-point (3,05; 3,62); 24 måneder: 3,7 %-point (3,40; 4,06)). Den nedre grænse for konfidensintervallet er dog tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af romosozumab merværdi af ukendt størrelse vedr. knogledensitet i hofte. Konfidensintervallet ligger under den prædefinerede mindste klinisk relevante forskel, og derfor vurderes effekten ikke at være klinisk relevant inden for den pågældende tidshorisont. Det bemærkes dog, at der er en klar statistisk signifikant forskel i knogledensitet mellem grupperne.

De absolutte forskelle er afbildet i figur 5 nedenfor.



Figur 5: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for knogletæthedsmåling i ryg (venstre) og hofte (højre) ved opfølgningstidspunkterne 12 måneder (■) og 24 måneder (●). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Idet der er tale om et kontinuert effektmål, findes der ikke data på den relative effektforskel, og effektmålet kategoriseres derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektforskelle.

Fagudvalget vurderer, at romosozumab aggregeret har en merværdi af ukendt størrelse vedr. knogledensitet, fordi der ses en klinisk betydende stigning i knogledensitet i ryggen ved hhv. 12 og 24 måneder. Stigning i knogledensitet i hoften var mere beskedent, da effektforskellen ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Effekten på knogledensitet understøtter effekterne på forekomsten af frakturer, som viste et tilsvarende mønster.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkningerne har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse og andelen af patienter, som oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter henholdsvis 12 måneder og efter den maksimale opfølgningstid (mediant 2,7 år).

Alvorlige uønskede hændelser

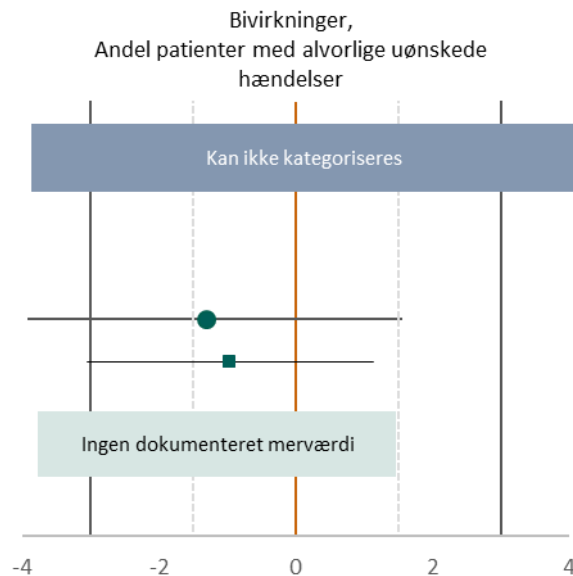
Punkttestimatet for den absolutte effektforskel ved 12 måneder på -0,96 %-point (-3,05; 1,13) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. alvorlige uønskede hændelser ved 12 måneder.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel ved den maksimale opfølgningstid på -1,31 %-point (-3,92; 1,56) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af

romosozumab vedr. alvorlige uønskede hændelser ved den maksimale opfølgningstid ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Antallet af bivirkninger (*treatment-related treatment emergent adverse events*) er markant færre med henholdsvis 13 i romosozumabarmen og 12 hændelser i alendronatarmen ved 12 måneder. Denne opgørelse antyder ligeledes, at de to behandlinger er sammenlignelige, hvad angår de behandlingsrelaterede uønskede hændelser.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 6 nedenfor.



Figur 6: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige uønskede hændelser ved opfølgningstidspunkterne 12 måneder (■) og den maksimale opfølgningstid (●). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

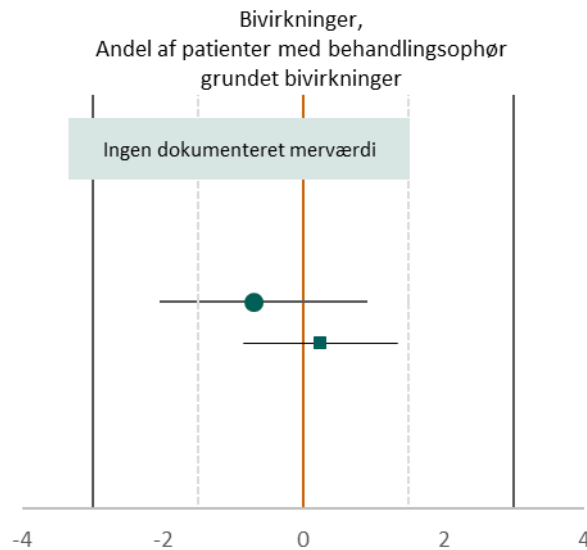
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. alvorlige uønskede hændelser (12 måneder: RR 0,93 (0,80; 1,09); 24 måneder: RR 0,96 (0,87; 1,05)).

Uønskede hændelser der fører til behandlingsophør

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel ved henholdsvis 12 måneder og den maksimale opfølgningstid afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel (12 måneder: 0,25 %-point (-0,85; 1,35); 24 måneder: -0,72 %-point (-2,04; 0,92)). De øvre grænser for konfidensintervallerne er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør.

Antallet af bivirkninger (*treatment-related treatment emergent adverse events*) er henholdsvis 27 i romosozumabarmen og 35 i alendronatarmen ved 12 måneder. Denne opgørelse antyder, at de to behandlinger er sammenlignelige, hvad angår de behandlingsrelaterede uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 7 nedenfor.



Figur 7: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for uønskede hændelser der fører til behandlingsophør ved opfølgningstidspunkterne 12 måneder (■) og den maksimale opfølgningstid (●). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, kan romosozumabs foreløbige kategori ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder for effektmålet *uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør* (12 måneder: RR 1,08 (0,77; 1,51); 24 måneder: RR 0,90 (0,72; 1,13)).

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Romosozumab

De mest almindelige bivirkninger ved behandling med romosozumab er forkølelse (nasopharyngitis, 13,6 %) og ledsmerter (artragi, 12,4 %). Overfølsomhedsrelaterede reaktioner forekom hos 6,7 % af patienterne, som blev behandlet med romosozumab. Indberetning af tilfælde af hypocalcæmi var ikke almindeligt (0,4 % af patienterne som blev behandlet med romosozumab).

En stigning i alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi) er blevet observeret i randomiserede kontrollerede studier hos patienter, som er blevet behandlet med romosozumab. Romosozumab er derfor kontraindiceret hos patienter med myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen. Ved ordination af romosozumab bør mulige gavnlige virkninger af behandlingen vurderes i relation til risikoen for kardiovaskulær sygdom. Der bør indtil videre udvises særlig opmærksomhed hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, herunder særligt hos personer med multiple risikofaktorer, der omfatter kendt kardiovaskulær sygdom, hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning og svært nedsat nyrefunktion.

Alendronat

De hyppigst indberettede bivirkninger ved behandling med alendronat er øvre gastrointestinale bivirkninger, herunder abdominalsmerter, dyspepsi, øsofageal ulcus, dysfagi, abdominal udspiling og syreregurgitation. Aseptisk knoglenekrose af kæben og atypisk subtrochantær femurfraktur er meget sjældne bivirkninger til alendronatbehandling.

Samlet vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at romosozumab aggregeret har ingen dokumenteret merværdi vedr. uønskede hændelser. Det blev hverken observeret kliniske betydende eller statistisk signifikante effektforskelle, og alle effektestimater tyder dermed på, at frekvensen af alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør, er ens for de to behandlinger. Der er observeret en øget forekomst af kardiovaskulær hændelser i et af de store fase 3-studier.

Livskvalitet

Effektområdet *livskvalitet* er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi patienter med osteoporose oplever nedsat livskvalitet, da smerte og nedsat førlighed påvirker patientens daglige aktiviteter.

Ansøger har ikke indsendt det ønskede data på livskvalitet, men har indsendt alternativ data som fagudvalget har vurderet egnet til at inddrage i vurderingen. Data for livskvalitet er opgjort efter 12 måneder, hvilket svarer til behandlingsvarigheden af romosozumab. Da frakturincidensen indenfor 12 måneder er lille, vurderes opgørelse af livskvalitet derfor primært at være et udtryk for eventuelt toksicitet ved romosozumab og toksicitetens indflydelse på patienternes livskvalitet.

I opgørelsen af livskvalitetsdata ses der ingen forskel i ændringerne i EQ-5D-5L VAS-score fra baseline mellem de to behandlingsarme. Generelt er der tale om beskedne forbedringer i størrelsesordenen 3-3,5 point i begge behandlingsarme (skalaen går fra 0-100). For OPAQ-SV er data opgjort for hver af de tre dimensioner: fysisk funktion, følelsesmæssig status og rygsmærter. Der observeres en forbedring i fysisk funktion fra baseline til 12 måneder ved romosozumab sammenlignet med alendronat. Igen er der tale om en beskedne forbedring på 1,1 point (0,06; 2,15) (skalaen går fra 0-100). Der er ikke forskel i ændringerne i OPAQ-SV "følelsesmæssig status" og "rygsmærter" mellem behandlingsarmene.

Fagudvalget vurderer, at værdien af romosozumab for effektområdet *livskvalitet* ikke kan kategoriseres, idet der ikke foreligger data, der muliggør en formel kategorisering. Der er fremsendt livskvalitetsdata fra to forskellige livskvalitets værktøjer. Med undtagelse af en beskedne forskel i fysisk funktion er der ikke observeret forskelle mellem romosozumab og alendronat, og derfor vurderer fagudvalget, at der ikke er dokumenteret virkning på livskvalitet ved behandling med romosozumab sammenlignet med alendronat.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at romosozumab til postmenopausale kvinder med svær osteoporose og høj risiko for fraktur giver en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med alendronat.

Fagudvalget har lagt vægt på en moderat virkning på forekomsten af vertebrale frakturer og en beskedne virkning på forekomsten af hofter og non-vertebrale frakturer. Virkningen af romosozumab på forekomsten af frakturer understøttes af ændringer i knogledensiteten, som viser et tilsvarende mønster med markante forbedringer af knogledensiteten i ryggen og mindre markante forbedringer af knogledensiteten i hoften. En samlet vægtning på tværs af frakturrisiko og knogledensitet vurderes at være merværdi af ukendt størrelse. Der er ikke umiddelbart tegn til øget forekomst af bivirkninger, om end det noteres, at der er en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi) hos kvinder med kardiovaskulære risikofaktorer. Der er ikke dokumenteret betydende forskelle i livskvalitet.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

5.2.1 Litteratur

Ansøger har anvendt ARCH-studiet som grundlag for den endelige ansøgning til klinisk spørgsmål 2. Populationen i ARCH-studiet er ikke i overensstemmelse med populationen i det kliniske spørgsmål, som

udelukkende inkluderer gruppen af kvinder med tidligere hoftefraktur. I ARCH-studiet udgør gruppen af kvinder med en tidligere hoftefraktur ca. 9 %.

5.2.2 Databehandling og analyse

Ansøger baserer vurderingen af romosozumabs værdi hos postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hofte indenfor de seneste 3 år på data for hele ARCH-populationen. Der indgår dermed ikke data specifikt for undergruppen af kvinder med tidligere hoftefraktur, og fagudvalget har derfor ikke mulighed for at foretage en kategorisering af romosozumabs værdi i henhold til Medicinrådets metode.

5.2.3 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af romosozumab sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hofte indenfor de seneste 3 år ikke kan kategoriseres. Dette skyldes, at der ikke er fremsendt data på undergruppen omfattende patienter med hoftefraktur. Derfor har fagudvalget ikke mulighed for at foretage en kategorisering af romosozumabs værdi sammenholdt med alendronat specifikt hos patienter med en tidligere hoftefraktur. Patienterne indgår også i den samlede population i klinisk spørgsmål 1.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøgningen baserer sig på ét af de to studier, der er angivet i protokollen. Studiet ved navn STRUCTURE er et globalt, randomiseret, dobbeltblindet, fase 3-studie, hvor romosozumab sammenlignes med teriparatid hos postmenopausale kvinder med osteoporose. I studiet randomiseres deltagerne 1:1 til 12 måneders romosozumab eller 12 måneders teriparatid [14].

Studiet inkluderede postmenopausale kvinder i alderen 55-90 år med en knogledensitet på T-score $\leq -2,5$ i enten rygsøjle eller hofte og et tidligere brud (et vertebralt brud eller et non-vertebralt brud efter 50-årsalderen). Patienterne skulle have modtaget bisfosfonatbehandling i minimum tre år forud for studiet.

Behandlingsarmene er velbalancerede for demografiske karakteristika som alder, etnicitet, race og BMI samt sygdomskaraktistika som frakturhistorik, knogledensitet og varighed af tidligere behandling.

I studiet indgår 436 kvinder med en gennemsnitsalder på ca. 71-72 år. Gennemsnitlig knogledensitet i ryg er en T-score på -2,8 ved baseline. Den gennemsnitlige varighed af tidligere bisfosfonatbehandling er ca. 6 år. Studiet fokuserer på virkningen efter et skifte fra alendronat. I Danmark vil et skifte fra alendronat til anabol behandling hovedsageligt være betinget af en af følgende årsager: forværring/svigt på tidligere behandling med fald i knogledensitet og/eller fraktur. I praksis styres skiftet af tilskudskriterierne, som angiver, at der kun gives tilskud til teriparatid hos patienter med en lavenergifraktur i columna ($> 25\%$ sammenfald), der er maksimalt 3 år gammel og en T-score i hofte eller ryg < -3 eller to eller flere lavenergifrakturer i columna ($> 25\%$ sammenfald), der er maksimalt 3 år gamle. I studiet indgår der derfor patienter, som i dansk klinisk praksis, grundet ovenstående, normalt ikke vil blive tilbudt teriparatid.

Hvis skiftet er betinget af toksicitet eller behandlingssvigt, uden ovenstående kriterier er opfyldt, iværksættes i stedet anden antiresorptiv behandling som f.eks. denosumab eller zoledronsyre. I studiet fremgår det ikke, hvad skiftet til teriparatid er betinget af, herunder hvor stor en andel af patienterne som vurderes af have svigt på tidligere behandling.

Fagudvalget vurderer, at studiet, trods ovenstående forhold, kan anvendes som grundlag for kategoriseringen. Fagudvalget ønsker dog at fremhæve en betydelig forskel i forhold til dansk klinisk

praksis, idet man i Danmark anvender teriparatid i 24 måneder modsat de 12 måneder i studiet. På grund af forskelle i virkningen af teriparatid og romosozumab kan fagudvalget ikke udelukke, at den kortere behandlingsperiode kan påvirke resultaterne, f.eks. hvis man ikke når sekundær mineralisering af nydannet knogle ved teriparatid.

5.3.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har indsendt data på knogledensitet, som er et surrogatmål for frakturrisiko og på uønskede hændelser. Ansøgningen indeholder ikke data på kumulativ fraktur incidens og livskvalitet.

For effektmålet *bivirkninger* er der i stedet indsendt data på uønskede hændelser. Fagudvalget anser opgørelsen af uønskede hændelser som et brugbart alternativ til opgørelse af bivirkninger.

Ansøgningen indeholder data efter 12 måneders opfølgning, men ikke data ved 24 måneder.

Som nævnt ovenfor ønsker fagudvalget at fremhæve, at behandlingsvarigheden med teriparatid sædvanligvis er 18-24 måneder. Kategorisering må tages med forbehold, fordi der er forskel i behandlingsvarigheden mellem romosozumab og teriparatid, og der ikke er taget højde for denne forskel i studiet.

5.3.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Evidensens kvalitet er nedgraderet på inkonsistens, fordi der kun forelægger et studie. Opfølgningstiden i studiet er begrænset til 12 måneder, og der mangler dermed data med længere opfølgningstid. Samtidig mangler der evidens for det kritiske effektmål *kumulativ frakturincidens*.

Evidensens kvalitet er meget lav, hvilket betyder, at nye studier med høj sandsynlighed kan ændre konklusionen.

5.3.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 3.

Table 3. Resultater for klinisk spørgsmål 3

Effektmål	Måleenhed	Vigtighed	Opfølgningstid (MKRF)	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
				Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Frakturer	Incidens af vertebrale frakturer	Kritisk	12 måneder (MKRF: 1 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			24 måneder (MKRF: 3 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
	Incidens af hofte frakturer		12 måneder (MKRF: 0,5 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
			24 måneder (MKRF: 1 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
	Incidens af non-vertebrale frakturer		12 måneder (MKRF: 1 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
			24 måneder (MKRF: 3 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
Knogledensitet	Ændring fra baseline i knogletæthedsmåling (BMD) i ryg	Vigtig	12 måneder (MKRF: 5 %-point)	4,4 %-point (3,4; 5,4)	Merværdi af ukendt størrelse			Kan ikke kategoriseres
			24 måneder (MKRF: 5 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres			
	Ændring fra baseline i knogletæthedsmåling (BMD) i hofte		12 måneder (MKRF: 5 %-point)	3,4 %-point (2,8; 4,0)	Merværdi af ukendt størrelse			
			24 måneder (MKRF: 5 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres			
Bivirkninger	Andel patienter med alvorlige uønskede hændelser	Kritisk	12 måneder (MKRF: 3 %-point)	-3,02 %-point (-6,61; 3,51)	Kan ikke kategoriseres	RR 0,73 (0,40; 1,32)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			24 måneder (MKRF: 3 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
	Andel af patienter med behandlingsophør grundet uønskede hændelser		12 måneder (MKRF: 3 %-point)	-3,06 %-point (-4,87; 1,70)	Kan ikke kategoriseres	RR 0,49 (0,19; 1,28)	Kan ikke kategoriseres	
			24 måneder (MKRF: 3 %-point)	NA*	Kan ikke kategoriseres	NA*	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	EQ-5D Index score	Vigtig	12 måneder (MKRF: 0,03)	NA*	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at romosozumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end teriparatid.						
Kvalitet af den samlede evidens		Meget lav						

CI = konfidensinterval, HR = hazard ratio, OR = odds ratio, RR = relativ risiko

*Det findes ikke data for dette effektmål, ~Det findes ikke et relativt effektestimat for dette effektmål.

Frakturer

Som beskrevet i protokollen ønskede fagudvalget effektmålet *frakturer* opgjort som kumulativ incidens af hhv. vertebrale, hofte og non-vertebrale fraktur er kritisk, fordi det primære mål med behandling af osteoporose er at nedbringe denne risiko, idet yderligere frakturer er forbundet med bl.a. kronisk smerte, nedsat førlighed og i visse tilfælde død. Som tidligere nævnt er der ikke indsendt data for de kumulative incidenser. Ansøgningen indeholder en opgørelse af knogledensitet, som er et vigtigt surrogatmål for frakturrisiko, særligt over kortere perioder, hvor frakturincidensen er lav. En stigning i knogledensitet er normalt forbundet med lavere risiko for frakturer.

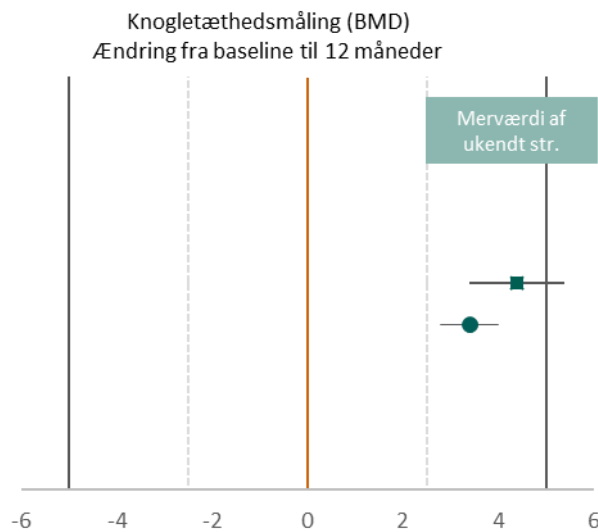
Kumulativ frakturincidens

Ansøger har ikke indsendt data på kumulativ frakturincidens.

Knogledensitet

Punktestimaterne for de absolutte effektforskel for knogledensitet i hhv. ryg og hofte på 4,4 %-point (3,4; 5,4) og 3,4 %-point (2,8; 4,0) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallerne er dog tættere på den klinisk relevante forskel end på 0 (ingen effekt). Derfor er den foreløbige værdi af romosozumabs merværdi af ukendt størrelse vedr. knogledensitet ved 12 måneder. Den øvre grænse i konfidensintervallet for knogledensitet i hofte på 4,0 %-point antyder, at forbedringen er i en størrelsesorden, som ikke er klinisk relevant inden for den pågældende tidshorisont.

De absolutte forskelle er afbildet i figur 8 nedenfor.



Figur 8: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for de absolutte forskelle i knogledensitet ved 12 måneder. Knogledensitet i ryg (■) og knogledensitet i hofte (●). De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Idet der er tale om et kontinuert effektmål, findes der ikke data på den relative effektforskel, og effektmålet kategoriseres derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektforskelle.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af romosozumab ikke kan kategoriseres for knogledensitet, idet der ikke foreligger data ved 24 måneder.

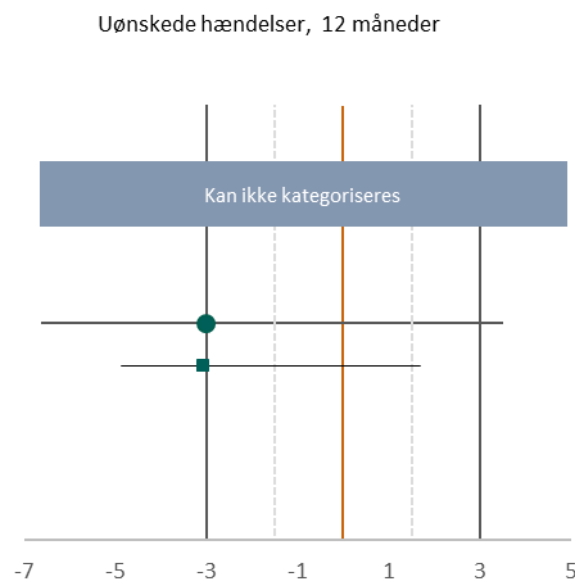
Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi bivirkningerne har betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Effektmålet er opgjort som andelen af patienter, der oplever mindst én alvorlig uønsket hændelse og andelen af patienter, som oplever behandlingsophør grundet uønskede hændelser efter 12 måneder.

Alvorlige uønskede hændelser

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på $-3,02$ %-point ($-6,61$; $3,51$) afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger dog tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Der er dermed usikkerhed omkring effektforskellen, og derfor kan den foreløbige værdi af romosozumab vedr. alvorlige uønskede hændelser ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 9 nedenfor.



Figur 9: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for alvorlige uønskede hændelser (●) og uønskede hændelser der fører til behandlingsophør (■) ved 12 måneder. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af MKRF.

Baseret på den relative effektforskel på RR 0,73 (0,40; 1,32) kan romosozumabs foreløbige kategori ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder for effektmålet *alvorlige uønskede hændelser*.

Uønskede hændelser der fører til behandlingsophør

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på $-3,06$ %-point ($-4,87$; $1,70$) afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger dog tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Der er dermed usikkerhed omkring effektforskellen, og derfor kan den foreløbige værdi af romosozumab vedr. uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 9 ovenfor.

Baseret på den relative effektforskel på RR 0,49 (0,19; 1,28) kan romosozumabs foreløbige kategori ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder for effektmålet *uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør*.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Romosozumab

Se klinisk spørgsmål 1 for romosozumab.

Teriparatid

De mest almindelige bivirkninger ved teriparatid er kvalme, smerter i ekstremiteterne, hovedpine og svimmelhed. Andre kendte bivirkninger inkluderer hyperkalkæmi, gastrointestinale gener, knoglesmerter og depression. Behandling med teriparatid er kontraindiceret ved eksisterende hyperkalkæmi, metaboliske knoglesygdomme, inkl. hyperparathyroidisme og Pagets knoglesygdom, uforklarlig forhøjet basisk fosfatase, tidligere behandling af skelettet med stråleterapi og maligne lidelser i skelettet eller knoglemetastaser. Forsigtighed tilrådes på det kraftigste ved tidligere cancersygdom, da den anabole behandling stimulerer cellers vækst.

Samlet vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at værdien af romosozumab vedr. uønskede hændelser ikke kan kategoriseres på aggregeret niveau. Dette skyldes den usikkerhed, der er knyttet til de absolutte og relative effektestimater. Trods usikkerhed antyder punkttestimaterne for hhv. alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser, der fører til behandlingsophør, at hyppigheden af uønskede hændelser muligvis er lidt mindre ved romosozumab end ved teriparatid.

Livskvalitet

Effektmålet *livskvalitet* er vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi, fordi patienter med osteoporose oplever nedsat livskvalitet, da smerte og nedsat førlighed påvirker patientens daglige aktiviteter.

Ansøger har ikke indsendt data på livskvalitet; derfor kan kategorien af romosozumab vedr. livskvalitet ikke kategoriseres.

5.3.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af romosozumab sammenlignet med teriparatid til postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud (25 %) i ryggen de seneste 3 år eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score) ikke kan kategoriseres. Dette begrundes hovedsageligt med fravær af frakturdata, som forhindrer kategorisering med hensyn til forekomsten af frakturer. Data for knogledensitet antyder, at romosozumab har en klinisk merværdi, men den begrænsede opfølgningstid udfordrer sammenligningen med teriparatid, da behandlingsvarigheden med teriparatid sædvanligvis er 18-24 måneder.

Fagudvalget vurderer, at romosozumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end teriparatid, fordi data efter 12 måneder viser en umiddelbar effekt på knogledensitet uden tegn på øget toksicitet, om end det noteres, at der er en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi) hos kvinder med kardiovaskulære risikofaktorer.

6 Andre overvejelser

6.1 Kardiovaskulære bivirkninger

På grund af den øgede risiko for kardiovaskulære bivirkninger observeret hos patienter i behandling med romosozumab har fagudvalget efterspurgt information om kardiovaskulære bivirkninger opdelt i forhold til kvindernes kardiovaskulære risikoprofil ved inklusion.

I ARCH-studiet er der observeret en ubalance i positivt bedømte, kardiovaskulære, alvorlige bivirkninger mellem romosozumab (2,5 %) og alendronat (1,9 %). Denne ubalance skyldtes specifikt alvorlig iskæmisk hjertesygdom (0,8 % mod 0,3 %) og alvorlige cerebrovaskulære hændelser (0,8 % mod 0,3 %). Død, alvorlig myokardieinfarkt eller alvorligt slagtilfælde forekom hos 53/2.040 (2,6 %) patienter behandlet med romosozumab sammenlignet med 32/2.014 (1,6 %) patienter behandlet med alendronat, svarende til en HR på 1,7 (95 % CI 1,1-2,6). En øget risiko for alvorlige kardiovaskulære bivirkninger og død blev ikke observeret i det placebokontrollerede FRAME-studie, hvor mere end 7.000 patienter blev randomiseret til enten romosozumab eller placebobehandling (HR 1,1 (95 % CI 0,7-1,7)). Død, alvorlig myokardieinfarkt eller alvorligt slagtilfælde forekom hos 42/3.581 (1,2 %) patienter behandlet med romosozumab sammenlignet med 38/3.576 (1,1 %) patienter i placebogruppen. En numerisk ubalance i kardiovaskulære hændelser blev også observeret i det noget mindre placebokontrollerede studie med mandlige osteoporose patienter og STRUCTURE-studiet, hvor romosozumab sammenlignes med teriparatid hos patienter, der skifter fra bisfosfonatbehandling. Her blev der rapporteret alvorlige kardiovaskulære hændelser hos 2,3 % behandlet med romosozumab og 0,9 % behandlet med teriparatid.

De to største studier, ARCH og FRAME, har forskellige in- og ekskluderingskriterier i forhold til osteoporose-sværhedsgrad. I FRAME er patienterne i gennemsnit ca. 3,5 år yngre end patienterne i ARCH, og patienterne har en mildere sværhedsgrad af osteoporose. Kun 14 % af alle inkluderede patienter i disse to studier havde overlappende inklusionskriterier. Da de to studier inkluderer forskellige osteoporosepopulationer, er det ikke usandsynligt, at der som følge heraf vil være forskelle i de rapporterede bivirkninger, ligesom det ikke kan udelukkes, at alendronatbehandling kan have medført forskelle i risikoen for kardiovaskulær sygdom.

Den øgede forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser har medført, at romosozumab er kontraindiceret hos patienter med myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen. Fagudvalget anbefaler, at der udvises særlig opmærksomhed ved ordination af romosozumab. Der bør indtil videre udvises særlig opmærksomhed hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer, herunder særligt hos personer med multiple risikofaktorer, der omfatter kendt kardiovaskulær sygdom, hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning og svært nedsat nyrefunktion. I henhold til produktresumet bør romosozumab kun anvendes, hvis den ordinerende læge og patienten er enige om, at fordelene opvejer risikoen. Forud for ordination skal der være klarhed over patientens kardiovaskulær anamnese, samt om patienten lider af ovennævnte metaboliske komorbiditeter, herudover bør der foreligge hjertekardiogram.

Hvis en patient behandlet med romosozumab får konstateret en alvorlig kardiovaskulær hændelse (myokardieinfarkt eller apopleksi) anbefales seponering.

6.2 Hurtigt indsættende effekt

I protokollen har fagudvalget anmodet om effektdata for patienter, der for nylig har oplevet en fraktur (f.eks. inden for det seneste år). Dette med henblik på at belyse en eventuelt hurtigt indsættende effekt.

Ansøger oplyser, at der i ARCH-studiet er udført post hoc-analyser hos patienter, der havde et brud indenfor 12 måneder eller 24 måneder før randomisering. Der var i alt 1.269 forsøgspersoner med en dokumenteret

fraktur indenfor 12 måneder før randomiseringstidspunktet og 1.626 forsøgspersoner med et dokumenteret brud inden for 24 måneder før randomiseringstidspunktet. Der findes ikke publicerede data over disse analyser, og data er ikke inkluderet i den endelige ansøgning. Ansøger oplyser, at romosozumab efterfulgt af alendronat ikke ser ud til at virke anderledes i ovenstående grupper af patienter end hos patienter, hvis brud er forekommet mere end 24 måneder før randomisering.

Med de tilsendte oplysninger er der ikke grundlag for at vurdere, om romosozumab har særlig gunstig effekt i forhold til alendronat hos patienter, der har oplevet et brud indenfor 2 år inden opstart af behandlingen.

6.3 Romosozumab uden efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

I de inkluderede fase III-undersøgelser er der ikke grundlag for at vurdere, hvad der sker med patienter behandlet med romosozumab, som ikke modtager en efterfølgende vedligeholdelsesbehandling. I ARCH modtager alle patienter efterfølgende alendronat som vedligeholdelsesbehandling. I STRUCTURE er opfølgningstiden kun 12 måneder, svarende til behandlingsvarigheden med romosozumab.

I et tidligere randomiseret, placebokontrolleret fase II-studie er effekten af vedligeholdelsesbehandling undersøgt [15]. I dette studie behandles en del af forsøgsparticipanterne initialt med 210 mg romosozumab i 24 måneder efterfulgt af enten placebo eller 60 mg denosumab hver 6. måned i samlet 12 måneder som vedligeholdelsesbehandling. Studiet viser, at patienter, som ikke modtager en efterfølgende vedligeholdelsesbehandling, oplever et gradvist fald i knogledensitet, og efter et år er deres knogledensitet tilbage til det oprindelige niveau ved baseline. Dette viser, at patienter behandlet med romosozumab, i lighed med de nuværende erfaringer med denosumab efter seponering vil opleve et hurtigt og markant fald i knogledensitet, hvis ikke behandlingen efterfølges af antiresorptiv vedligeholdelsesbehandling. Det er uklart, om dette fald er associeret med en øget risiko for fraktur, hvilket er rapporteret og dokumenteret ved seponering af denosumab.

6.4 Relation til eksisterende behandlinger

Fagudvalget ønsker at fremhæve, at der foruden de valgte komparatorer, alendronat og teriparatid, eksisterer en række behandlingsalternativer, f.eks. denosumab og zoledronat, hvor effektforholdene i forhold til romosozumab fortsat er uafklaret. For disse behandlingsalternativer drives valget af behandling, foruden dokumenteret effekt, også af tilskudskriterierne. Derfor anvendes denosumab og zoledronat i praksis ofte kun, når alendronat har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres.

7 Fagudvalgets samlede konklusion

Fagudvalget vurderer, at romosozumab:

- **tilbyder en merværdi af ukendt størrelse** til postmenopausale kvinder med T-score under -2,5 og lavenergibrud på bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjle indenfor de seneste 3 år sammenlignet med alendronat.
 - **ikke kan kategoriseres** til postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hofte indenfor de seneste 3 år sammenlignet med alendronat. Dette skyldes, at der ikke er fremsendt data på undergruppen omfattende patienter med hoftefraktur.
 - **ikke kan kategoriseres** til postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud (25 %) i ryggen de seneste 3 år eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score) sammenlignet med teriparatid. Dette skyldes manglende frakturdata og begrænset opfølgningstid i det relevante studie.
- Fagudvalget vurderer, at romosozumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end

teriparatid, fordi data efter 12 måneder viser en umiddelbar forbedret effekt på knogledensitet uden tegn på øget antal alvorlige uønskede hændelser og behandlingsophør.

Der er observeret en øget forekomst af alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi), som har medført, at romosozumab er kontraindiceret hos patienter med myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen. Fagudvalget anbefaler, at der udvises særlig opmærksomhed ved ordination af romosozumab. Når det skal afgøres, om romosozumab skal anvendes hos den enkelte patient, skal hendes risiko for fraktur i det følgende år samt hendes kardiovaskulære risikofaktorer overvejes. Forud for ordination skal der være klarhed over patientens kardiovaskulære anamnese, f.eks. kendt kardiovaskulær sygdom, hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning og svært nedsat nyrefunktion, herudover bør der foreligge hjertekardiogram.

8 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning, og fagudvalget har derfor ikke taget stilling til en foreløbig placering af lægemidlet.

9 Referencer

1. Florencio-Silva R, Sasso GR da S, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:421746.
2. Osterhoff G, Morgan EF, Shefelbine SJ, Karim L, McNamara LM, Augat P. Bone mechanical properties and changes with osteoporosis. *Injury.* 2016;47 Suppl 2:S11-20.
3. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):134–41.
4. World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2003;921:1–164, back cover.
5. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(11):1720–6.
6. Sundhedsstyrelsen. Osteoporose. 2018.
7. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Arch Intern Med.* 1999;159(11):1215–20.
8. Gold T, Williams SA, Weiss RJ, Wang Y, Watkins C, Carroll J, et al. Impact of fractures on quality of life in patients with osteoporosis: a US cross-sectional survey. *J drug Assess.* 2019;8(1):175–83.
9. Lips P, van Schoor NM. Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005;16(5):447–55.
10. Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. 2007.
11. Dansk endokrinologisk selskab. Behandlingsvejledning. 2016.
12. L, Rejnmark; Abrahamsen B; Ejersted C, Hyldstrup L BJJRMO. Behandlingsvejledning [internet]. Dansk Knoglemedicinsk Selskab. 2008. Tilgængelig fra: http://wp.dkms.dk/?page_id=1079
13. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27.
14. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, Bolognese MA, Brown JP, Daizadeh NS, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10102):1585–94.
15. McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, et al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8):1397–406.

10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne knoglemetaboliske sygdomme

Formand	Indstillet af
Morten Munk Frost Nielsen, formand Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Peter Vestergaard Professor, overlæge	Region Nordjylland
Torben Harsløf Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Henrik Thybo Christensen Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Sjælland
Peter Schwarz Professor, overlæge, dr.med.	Region Hovedstaden
Anders Jørgen Schou Overlæge, ph.d., pædiatrisk endokrinolog	Dansk Pædiatrisk Selskab
Birthe Byskov Holm Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Tenna Toft Sylvest Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
En patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
--

11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. august 2020	Godkendt af Medicinrådet.

12 Bilag 1: Evidensens kvalitet

12.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

Studie	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
ARCH	Lav	Lav	Forbehold	Lav	Forbehold	Lav
STRUCTURE	Lav	Lav	Lav	Forbehold	Forbehold	Lav

12.2 GRADE-profil, klinisk spørgsmål 1

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Romozumab	Alendronat	Relativ [95 % CI]	Absolut 95 % CI]		
Frakturer, Kumulativ incidens af vertebrale frakturer (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	82/2046 (4 %)	128/2047 (6,3 %)	RR: 0,63 [0,47; 0,85]	- 2,33 %-point [-3,34; -0,95]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	127/2046 (6,2 %)	243/2047 (11,9 %)	RR: 0,52 [0,40; 0,66]	- 5,71 %-point [-7,14; -4,05]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Frakturer, Kumulativ incidens af hofte frakturer (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	14/2046 (0,7 %)	22/2047 (1,1 %)	HR: 0,62 [0,42; 0,92]	- 0,3 %-point [-0,9; 0,3]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	31/2046 (1,5 %)	43/2047 (2,1 %)		- 0,6 %-point [-1,4; 0,2]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Frakturer, Kumulativ incidens af non-vertebrale frakturer (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	41/2046 (2,0 %)	66/2047 (3,2 %)	HR: 0,81 [0,66; 0,99]	- 1,4 %-point [-2,6; -0,1]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	70/2046 (3,4 %)	95/2047 (4,6 %)		- 1,6 %-point [-3,3; 0,1]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Frakturer, Knogledensitet (BMD) i ryg (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1750	1757	-	8,7 %-point [8,31; 9,08]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1750	1757	-	8,0 %-point [7,55; 8,52]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Frakturer, Knogledensitet (BMD) i hofte (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1750	1757	-	3,3 %-point [3,05; 3,62]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1750	1757	-	3,7 %-point [3,40; 4,06]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Uønskede hændelser, Andel patienter med alvorlige uønskede hændelser (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	262/2040 (12,8 %)	278/2014 (13,8 %)	RR 0,93 [0,80; 1,09]	-0,96 %-point [-3,05; 1,13]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	586/2040 (28,7 %)	605/2014 (30,0 %)	RR 0,96 [0,87; 1,05]	- 1,31 %-point [-3,92; 1,56]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Uønskede hændelser, Andel frafald pga. uønskede hændelser (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	70/2040 (3,4 %)	64/2014 (3,2 %)	RR 1,08 [0,77; 1,51]	0,25 %-point [-0,85; 1,35]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^c	Ingen	133/2040 (6,5 %)	146/2014 (7,2 %)	RR 0,90 [0,72; 1,13]	-0,72 %-point [-2,04; 0,92]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Livskvalitet, EQ-5D-5L index score (12 måneder)												
0												

CI: Confidence interval; HR: hazard ratio; RR: risk ratio; RCT: randomiseret kontrolleret studie; a. Der nedgraderes ét niveau for inkonsistens, da der kun foreligger data fra et studie.; b. Der er nedgraderet for optimal information size.; c. Øvre og nedre konfidensgrænse kan give anledning til forskellige umiddelbare konklusioner.

12.3 GRADE-profil, klinisk spørgsmål 3

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studie-design	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Romoso-zumab	Teriparatid	Relativ [95 % CI]	Absolut 95 % CI]		
Frakturer, Kumulativ incidens af vertebrale frakturer (12 og 24 måneder)												
0												
0												
Frakturer, Kumulativ incidens af hofte frakturer (12 og 24 måneder)												
0												
0												
Frakturer, Kumulativ incidens af non-vertebrale frakturer (12 og 24 måneder)												
0												
0												
Frakturer, Knogledensitet (BMD) i ryg (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	206	209	-	4,4 %-point [3,4; 5,4]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
0												
Frakturer, Knogledensitet (BMD) i hofte (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	206	209	-	3,4 %-point [2,8; 4,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
0												
Uønskede hændelser, Andel patienter med alvorlige uønskede hændelser (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	17/218 (7,8 %)	23/214 (10,7 %)	RR 0,73 [0,40; 1,32]	-3,02 %-point [-6,61; 3,51]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
0												
Uønskede hændelser, Andel frafald pga. uønskede hændelser (12 og 24 måneder)												
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ingen	6/218 (2,8 %)	12/214 (5,6 %)	RR 0,49 [0,19; 1,28]	-3,06 %-point [-4,87; 1,70]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
0												
Livskvalitet, EQ-5D-5L index score (12 måneder)												

CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: risk ratio; RCT: randomiseret kontrolleret studie.
a. Der nedgraderes ét niveau for inkonsistens, da der kun foreligger data fra et studie.; b. Øvre og nedre konfidensgrænse kan give anledning til forskellige umiddelbare konklusioner.