

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende  
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 Baggrunden for Medicinrådets anbefaling

Baggrund for Medicinrådets anbefaling er en sammenfatning af lægemidlets værdi for patienterne, omkostninger for samfundet og en gengivelse af de vurderinger, der er grundlag for Medicinrådets anbefaling.

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne vedrørende brug af lægemidlet er rimelige, når man sammenligner dem med lægemidlets værdi for patienterne. I nogle tilfælde spiller sygdommens alvorlighed en særlig rolle i vurderingen.

Anbefalingen er et klinisk og økonomisk baseret råd til regionerne til brug for deres beslutning om at anvende et givet lægemiddel.

Læs eventuelt mere i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet den 23. september 2020

Dokumentnummer 89586

Versionsnummer 1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

1	Anbefaling vedrørende vedrørende romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur.....	3
2	Værdi for patienterne .....	3
3	Omkostninger for sundhedsvæsenet .....	3
4	Alvorlighed.....	4
5	Anbefalingen betyder.....	4
6	Sagsbehandlingstid .....	4
7	Kontaktinformation til Medicinrådet.....	4
8	Versionslog.....	5
9	Bilag.....	6

## 1 Anbefaling vedrørende vedrørende romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur

Medicinrådet anbefaler romosozumab til postmenopausale kvinder med svær osteoporose og høj risiko for fraktur. Det er kvinder med T-score under -2,5 og lavenergibrud på bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjle inden for de seneste 3 år.

Vi anbefaler romosozumab, fordi det samlet set har merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med alendronat. Det betyder, at det er bedre for patienterne end alendronat, som man hyppigst bruger i dag, men vi ved ikke hvor meget bedre. I forhold til teriparatid vurderer Medicinrådet, at romosozumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil. Sundhedsvæsenets omkostninger til lægemidlet vurderes at være rimelige.

En stigning i alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi) er blevet observeret i randomiserede kontrollerede studier med romosozumab. Medicinrådet anbefaler derfor, at der udvises særlig opmærksomhed ved ordination af romosozumab. Der findes en række andre behandlinger, f.eks. zoledronsyre og denosumab, hvor effektforholdet i forhold til romosozumab ikke er vurderet. Medicinrådet anbefaler derfor, at den behandlende læge overvejer fordele og ulemper ved disse behandlinger, før der tages beslutning om ordination af romosozumab.

## 2 Værdi for patienterne

Medicinrådet 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 inden for 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.

Høringen har ikke givet anledning til ændringer.

Læs mere i Medicinrådets vurdering af klinisk værdi og den bagvedliggende protokol (bilag 4 og bilag 7).

## 3 Omkostninger for sundhedsvæsenet

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for romosozumab.

Der er stor usikkerhed forbundet med effektestimaterne for den relative risikoreduktion for både romosozumab, alendronat og teriparatid, samtidig med at estimaterne har stor betydning på analysens resultat.

Medicinrådet vurderer, at meromkostningerne pr. patient er ca. 52.000-53.000 sammenlignet med alendronat og ca. -18.000 sammenlignet med teriparatid. Der forventes et stigende markedsoptag over en 5-årig tidshorisont. Da ca. 320 patienter forventes at være i behandling i år 5, vil anbefalingen betyde, at de årlige budgetkonsekvenser her vil være ca. 12,2 mio. kr. Lægemiddelvirksomheden har dog givet en fortrolig rabat, og derfor er de reelle meromkostninger og budgetkonsekvenser lavere.

Læs mere i den sundhedsøkonomiske afrapportering (bilag 1).

## 4 Alvorlighed

Medicinrådet har taget højde for alvorligheden af sygdommen og symptomerne i vurderingen af romosozumabs værdi for patienterne. Medicinrådet har ikke anvendt alvorlighedsprincippet i beslutningsgrundlaget for anbefalingen af romosozumab.

## 5 Anbefalingen betyder

Anbefalingen betyder, at Medicinrådet råder regionerne til at bruge romosozumab til postmenopausale kvinder med svær osteoporose og høj risiko for fraktur, men ikke nødvendigvis som førstevalg til alle patienter.

## 6 Sagsbehandlingstid

Medicinrådet har brugt 18 uger og 5 dage på sit arbejde med romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur.

## 7 Kontaktinformation til Medicinrådet

### **Medicinrådets sekretariat**

Dampfærgevej 27-29, 3. th.

2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 8 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 9 Bilag

- 1) Medicinrådets sundhedsøkonomiske afrapportering vedr. romosozumab, version 1.0
- 2) Forhandlingsnotat fra Amgros vedr. romosozumab
- 3) Høringssvar fra ansøger inkl. evt. efterfølgende dialog vedr. den sundhedsøkonomiske afrapportering og lægemidlets værdi
- 4) Medicinrådets vurdering af romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur, version 1.0
- 5) Ansøgers endelig kliniske ansøgning
- 6) Ansøgers tekniske dokument til den sundhedsøkonomiske ansøgning
- 7) Medicinrådets protokol for vurdering af romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur, version 1.0

# Sundhedsøkonomisk afrapportering

## Romosozumab

*Svær osteoporose hos postmenopausale  
kvinder med høj risiko for fraktur*





# Indholdsfortegnelse

Opsummering .....	4
Liste over forkortelser .....	7
<b>1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>8</b>
1.1 Patientpopulation.....	8
1.1.1 Komparator .....	8
1.2 Problemstilling.....	9
<b>2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse .....</b>	<b>10</b>
2.1 Antagelser og forudsætninger for model .....	10
2.1.1 Modelbeskrivelse .....	10
2.1.2 Analyseperspektiv .....	12
2.2 Omkostninger.....	13
2.2.1 Lægemiddelomkostninger.....	13
2.2.2 Hospitalsomkostninger.....	14
2.2.3 Omkostninger til nye frakturer .....	16
2.2.4 Patientomkostninger .....	18
2.3 Følsomhedsanalyser .....	19
2.4 Opsummering af basisantagelser .....	19
<b>3. Resultater .....</b>	<b>21</b>
3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse .....	21
3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser .....	22
<b>4. Budgetkonsekvenser .....</b>	<b>25</b>
4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel .....	25
4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse.....	29
<b>5. Diskussion.....</b>	<b>31</b>
5.1 Usikkerheder .....	31
<b>6. Referencer .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Bilag.....</b>	<b>33</b>
7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse .....	33
7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse .....	34



## Dokumentets formål

Dette dokument indeholder en beskrivelse af den sundhedsøkonomiske analyse, som ligger til grund for ansøgningen for romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur samt en gennemgang af ansøgers modelantagelser til den sundhedsøkonomiske model. Sekretariatet vil kommentere på ansøgers modelantagelser under afsnittene "*Sekretariatets vurdering*". Her vil sekretariatets vurdering fremgå sammen med eventuelle ændrede modelantagelser og begrundelser herfor.

Afsnit 2.4 indeholder en tabel, der opsummerer både ansøgers og sekretariatets modelantagelser med det formål tydeligt at vise, hvordan sekretariatets sundhedsøkonomiske analyse afviger fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Resultatafsnittet baserer sig på sekretariatets modelantagelser og sundhedsøkonomiske analyse.

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

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 23. september 2020



## Opsummering

### Baggrund

Romosozumab er indiceret til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur. Omkring 800 nye patienter pr. år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Sekretariatets vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af UCB Pharma.

### Analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med romosozumab over en tidshorizont på 3 år. Romosozumab sammenlignes med alendronat og teriparatid til forskellige populationer af postmenopausale kvinder med svær osteoporose og høj risiko for fraktur.

### Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer er mest sandsynligt for postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på bækken, hofter, overarm, underarm eller rygsøjle, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med romosozumab ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med alendronat over en tidshorizont på 3 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 53.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af romosozumab som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 12,2 mio. DKK i år 5.

Hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer er mest sandsynligt for postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på hoften, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med romosozumab ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med alendronat over en tidshorizont på 3 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 52.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af romosozumab som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 8,3 mio. DKK i år 5.

Hvis man tager udgangspunkt i det scenarie, som sekretariatet vurderer er mest sandsynligt for postmenopausale kvinder med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud i ryggen eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score), bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ved behandling med romosozumab ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med teriparatid over en tidshorizont på 3 år. Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. -18.000 DKK pr. patient. Sekretariatet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af romosozumab som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 0,6 mio. DKK i år 5.



### Konklusion

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for romosozumab.

Der er stor usikkerhed forbundet med effektestimaterne for den relative risikoreduktion for både romosozumab, alendronat og teriparatid samtidig med, at estimerne har stor betydning på analysens resultat.



## Dokumentoplysninger

**Godkendelsesdato** 23. september 2020

**Ikrafttrædelsesdato** 23. september 2020

**Dokumentnummer** 90071

**Versionsnummer** 1.0

**Arbejdsgruppe** Camilla Nybo Holmberg, Katrine Jürs



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
DXA	<i>Dual-Energy X-ray Absorptiometry</i>
MOF	<i>Major Osteoporotic Fracture</i>
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
VFA	<i>Vertebral Fracture Assessment</i>



# 1. Baggrund for den sundhedsøkonomiske analyse

UCB Pharma (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af romosozumab og har den 5. maj 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af romosozumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Medicinrådets sekretariat den sundhedsøkonomiske analyse, ansøger har indsendt. Denne rapport er sekretariatets vurdering af den fremsendte sundhedsøkonomiske analyse (herefter omtalt som analysen).

## 1.1 Patientpopulation

Osteoporose er en tilstand, hvor knoglemassen er nedsat, og knoglernes opbygning er svækket (porøse), 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].

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 [2].

Osteoporose ses oftest hos personer over 50 år, og forekomsten stiger kraftigt med alderen. Osteoporose er hyppigere hos kvinder end mænd [3,4]. 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, hvoraf ca. 15 % af disse kvinder får foretaget en Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA)-scanning. Andelen af kvinder med en T-score på -2,5 eller lavere i enten ryg eller hofte er 40-60 % blandt dem, der får foretaget en DXA-scanning. Fagudvalget vurderer, 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 vurderes til at være ca. 800.

### 1.1.1 Komparator

Medicinrådet har defineret alendronat og teriparatid som komparatorer til romosozumab for populationerne specificeret i afsnit 1.1, se Tabel 1.



**Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer.**

Population	Komparator
Postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og et brud på bækken, hofte, overarm, underarm eller ét rygsøjlesammenfald indenfor de seneste 3 år.	Alendronat
Postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på hofte indenfor de seneste 3 år.	Alendronat
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).	Teriparatid

## 1.2 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af romosozumab som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af romosozumab og specificeret følgende kliniske spørgsmål:

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?*

Klinisk spørgsmål 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?*

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)?*





## 2. Vurdering af den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. patient for romosozumab sammenlignet med henholdsvis alendronat og teriparatid. I det nedenstående vil den sundhedsøkonomiske model som ligger til grund for estimeringen af de inkrementelle omkostninger pr. patient blive præsenteret.

### 2.1 Antagelser og forudsætninger for model

Den sundhedsøkonomiske model har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur.

Sammenligningen mellem romosozumab, alendronat og teriparatid er udarbejdet på baggrund af data fra ét randomiserede, kontrolleret fase III-studie, ARCH [5], og en netværksmetaanalyse [6], der er foretaget for at opgøre den relative risikoreduktion for at opleve en ny fraktur for patienter i behandling med alendronat og teriparatid sammenlignet med ingen behandling. Der er heterogenitet mellem studiepopulationerne inkluderet i netværksmetaanalysen, særligt i forhold til om populationerne har haft en tidligere fraktur.

Ansøger benytter den relative risikoreduktion for romosozumab sammenlignet med alendronat fra ARCH-studiet, som direkte sammenligner romosozumab med alendronat hos postmenopausale kvinder. Idet at den relative risikoreduktion for både alendronat og teriparatid er sammenlignet med ingen behandling, da har ansøger justeret den relative risikoreduktion fra ARCH-studiet ved brug af placeboarmen fra det placebokontrolleret FRAME-studie [7], hvor romosozumab sammenlignes med placebo hos postmenopausale kvinder for at finde et tilsvarende estimat for den relative risikoreduktion, for romosozumab sammenlignet med ingen behandling.

For klinisk spørgsmål 1, som dækker over patienter med frakturer lokaliseret i enten bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjlen, antager ansøger, at patientpopulationen fordeler sig således, at 15 % af patienterne har underarmsfraktur, 40 % af patienterne har hoftefraktur, 10 % af patienterne har overarmsfraktur, 30 % af patienterne har vertebral fraktur, og 5 % af patienterne har bækkenfraktur.

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indleveret en simpel omkostningsanalyse, hvilket betyder, at modellen kun estimerer omkostninger forbundet med behandling samt behandling af nye frakturer. Analysen er baseret på, at patienter, der er i behandling med romosozumab, modtager romosozumab de første 12 måneder, hvorefter patienterne fortsætter på alendronat i år 2 og 3. Patienter, der er i behandling med teriparatid, modtager teriparatid i de første 24 måneder, hvorefter patienterne fortsætter på alendronat i år 3. Patienter, der er i



behandling med alendronat, modtager alendronat i alle tre år. Se behandlingsregimerne i Tabel 2.

**Tabel 2: Behandlingsregimer.**

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3
Romosozumab	Romosozumab	Alendronat	Alendronat
Alendronat	Alendronat	Alendronat	Alendronat
Teriparatid	Teriparatid	Teriparatid	Alendronat

Ansøger anvender et studie af Hansen et al. [8] og Johansson et al. [9] til at estimere risikoen for nye frakturer hos patienter, der ikke modtager nogen behandling. Hansen et al. estimerer 10-årsrisikoen for nye frakturer, hvilket omregnes til en 3-årig risiko ved brug af data fra Johansson et al., som har undersøgt, hvordan risikoen for nye frakturer udvikler sig fra første *Major Osteoporotic Fracture* (MOF), se Tabel 3.

**Tabel 3: 3-års risiko for nye frakturer hos patienter, der ikke modtager nogen behandling.**

Første fraktur	Ny fraktur				
	Underarm	Hofte	Overarm	Vertebral	Bækken
Underarm	8,1 %	6,3 %	4,4 %	1,2 %	0,9 %
Hofte	4,7 %	13,2 %	4,6 %	1,5 %	1,9 %
Overarm	7,4 %	8,6 %	8,8 %	1,8 %	1,4 %
Vertebral	5,3 %	8,5 %	5,6 %	5,8 %	2,9 %
Bækken	5,4 %	9,6 %	5,2 %	2,3 %	3,8 %

Ansøger anvender data fra ARCH-studiet for romosozumab og netværksmetaanalysen for alendronat og teriparatid til at finde effekten af lægemidlernes forebyggelse af nye frakturer sammenlignet med ingen behandling for hoftefrakturer, vertebrale frakturer og non-vertebrale frakturer, som dækker over frakturer i overarm, underarm og bækken, se Tabel 4.

I netværksmetaanalysen er der opgjort en relativ risikoreduktion for romosozumab, hvilket er beregnet ved anvendelse af data fra både ARCH og FRAME til at beregne effekttestimaterne for romosozumab. Ansøger vurderer, at inklusionskriterierne i ARCH er tættere på populationerne defineret i protokollen, hvorfor ansøger mener, at data fra ARCH giver et mere korrekt billede af effekten.



Tabel 4: Den relative risikoreduktion for romosozumab, alendronat og teriparatid sammenlignet med ingen behandling.

Behandling		Romosozumab (+ alendronat)	Alendronat	Teriparatid (+ alendronat)
Hoftefraktur	År 1	0,42	0,72	0,41
	ÅR 2	0,37	0,66	0,41
	År 3+	0,37	0,65	0,65
Vertebral fraktur	År 1	0,44	0,68	0,20
	ÅR 2	0,16	0,41	0,24
	År 3+	0,19	0,50	0,50
Non-vertebral fraktur	År 1	0,61	0,76	0,84
	ÅR 2	0,74	0,94	0,58
	År 3+	0,62	0,77	0,77

### *Sekretariatets vurdering*

Grundet de indirekte sammenligninger samt heterogenitet blandt studiepopulationerne inkluderet i netværksmetaanalysen vurderer sekretariatet, at der er usikkerhed forbundet med effektestimater for romosozumab, alendronat og teriparatid. Sekretariatet accepterer dog ansøgers antagelser på grund af mangel på bedre data. Ansøger har selv udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor effektestimaterne varieres til hhv. nedre og øvre grænse indenfor estimaternes 95 % konfidensinterval (95 % CI) for at se effektestimaternes betydning for analysens resultat.

Sekretariatet vælger derudover at udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor effektestimaterne for romosozumab fra netværksmetaanalysen anvendes, således at effektestimaterne for både romosozumab, alendronat og teriparatid er baseret på data fra netværksmetaanalysen.

*Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser vedr. modellen, men udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor effektestimaterne for både romosozumab, alendronat og teriparatid er baseret på data fra netværksmetaanalysen.*

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøgers omkostningsanalyse har et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på tre år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer for, at langt de største inkrementelle forskelle i omkostninger, de forskellige behandlingsregimer imellem, ligger i



denne periode. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

### *Sekretariatets vurdering*

*Sekretariatet accepterer ansøgers valg vedr. analyseperspektiv.*

## 2.2 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser for omkostningerne i den sundhedsøkonomiske analyse af romosozumab sammenlignet med alendronat og teriparatid. De inkluderede omkostninger i ansøgers analyse er lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke valgt at inkludere bivirkningsomkostninger, da ansøger antager, at bivirkningsprofiler mellem lægemidlerne er ens. Ansøgers estimering af lægemiddelomkostninger for romosozumab bygger på AIP, hvilket sekretariatet udskifter med SAIP.

### 2.2.1 Lægemiddelomkostninger

De anvendte doser er hentet i de respektive produkters produktresuméer (SPC'er). Romosozumab administreres som 210 mg ved subkutan injektion én gang hver måned i 12 måneder. Alendronat administreres som 70 mg tablet én gang om ugen, mens teriparatid administreres som 20 µg s.c. dagligt i 24 måneder.

Både alendronat og teriparatid købes af patienten i primærsektoren. Til fordelingen af omkostningerne forbundet med alendronat og teriparatid har ansøger benyttet de gennemsnitlige regionale tilskudsprocenter for begge lægemidler. For alendronat var den gennemsnitlige tilskudsprocent på 27,0 % i 2018, hvilket betyder at patienten har en egenbetaling på 73,0 %. For teriparatid var den gennemsnitlige tilskudsprocent på 89,9 % i 2018, hvilket betyder, at patienten har en egenbetaling på 10,1 %.

De anvendte lægemiddelpriser er i SAIP for romosozumab og AUP for alendronat og teriparatid, se Tabel 5.

**Tabel 5: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP og AUP, (juli 2020).**

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Romosozumab	105 mg	2 stk.	████████	Amgros
Alendronat	70 mg	14 stk.	35,70	Medicinpriser.dk
Teriparatid	20 µg/80 µl	7,2 ml	6.895,45	Medicinpriser.dk



### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet udskifter den gennemsnitlige tilskudsprocent for alendronat og teriparatid, så tal fra 2019 benyttes i sekretariatets hovedanalyse. For alendronat var den gennemsnitlige tilskudsprocent på 36,4 % i 2019, hvilket betyder, at patienten har en egenbetaling på 63,6 %. For teriparatid var den gennemsnitlige tilskudsprocent på 89,4 % i 2019, hvilket betyder, at patienten har en egenbetaling på 10,6 %.

*Sekretariatet accepterer ansøgers antagelser for lægemiddelomkostninger. Dog vælger sekretariatet at opdatere de gennemsnitlige tilskudsprocenter for alendronat og teriparatid til tal fra 2019 i sekretariatets hovedanalyse.*

### **2.2.2 Hospitalsomkostninger**

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger til opstart, administration af lægemidlerne og monitorering. Ansøger antager, at alle patienter, uanset behandling, har et opstartsbesøg på hospitalet, hvor patienten får foretaget sekundær osteoporoseopsporing med biokemisk kontrol, der undersøger fosfatase-, calcium- og væsketal. Derudover får patienterne også foretaget en DXA-scanning og *Vertebral Fracture Assessment (VFA)*.

Ansøger antager derudover, at patienter, der behandles med romosozumab, har et ekstra ambulant besøg efter opstartsbesøget, hvor patienterne får svar på udredningen, instruktion i hvordan romosozumab administreres, og patienterne får romosozumab med hjem. Hertil antager ansøger, at 30 % af patienterne har behov for et yderligere ambulant besøg, hvor patienterne får hjælp til endnu en administration, hvorefter patienterne selv injicerer romosozumab de resterende måneder. Efter 12 måneder har patienterne to ambulante besøg, da patienterne skal skifte over på behandling med alendronat. De to besøg består af ét besøg med DXA-scanning og samtale med læge og ét besøg, hvor patienterne får svar på DXA-scanningen samt instruktion i, hvordan alendronat administreres. Disse to besøg gentages efter 24 måneder og derefter hvert 3. år.

Patienter, der behandles med alendronat, har et ekstra ambulant besøg efter opstartsbesøget, hvor patienterne får svar på udredningen, instruktion i hvordan alendronat administreres, og patienterne får en recept på alendronat. Efter 3 måneder vil patienterne have et ambulant besøg til en compliance-samtale med en sygeplejerske. Efter 24 måneder har patienterne to ambulante besøg. De to besøg består af ét besøg med DXA-scanning og samtale med læge og ét besøg, hvor patienterne får svar på DXA-scanningen. Disse to besøg gentages hvert 3. år.

Patienter, der behandles med teriparatid, har yderligere test i forbindelse med opstartsbesøget, hvilket inkluderer test for M-komponent og lette kæder (kappa og lambda). Derudover har patienterne et ekstra ambulant besøg efter opstartsbesøget, hvor patienterne får svar på udredningen, instruktion i hvordan teriparatid administreres, og patienterne får en recept på teriparatid. Hertil antager ansøger, at alle patienterne har behov for et yderligere ambulant besøg, hvor patienterne får hjælp til en administration, hvorefter patienterne selv injicerer teriparatid de resterende måneder. Efter 1, 3, 6 og 18 måneder vil



patienterne have et ambulant besøg, hvor patienterne får foretaget en biokemisk kontrol samt samtale med en sygeplejerske. Efter 12 måneder har patienterne to ambulante besøg, da patienterne skal skifte over på behandling med alendronat. De to besøg består af ét besøg med DXA-scanning og samtale med læge og ét besøg, hvor patienterne får svar på DXA-scanningen samt instruktion i, hvordan alendronat administreres. Disse to besøg gentages efter 24 måneder, 36 måneder og derefter hvert 3. år.

Ansøger antager desuden, at 5 % af patienterne, som behandles med alendronat, uanset om de tidligere har fået behandling med romosozumab eller teriparatid, vil have et ekstra ambulant besøg, hvilket inkluderer en lægesamtale.

Ansøger anvender 2020 DRG-takster og priser fra Rigshospitalets Labportal som enhedsomkostninger for de forskellige besøg og test, se Tabel 6.

**Tabel 6: Omkostninger til hospitalsomkostninger for 3 års behandling.**

Procedure		Antal besøg	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
<b>Romosozumab</b>				
Opstartsbesøg	Biokemisk kontrol	1	111	Rigshospitalets Labportal
	DXA-scanning og VFA	1	1.862	2020 DRG, 30PR07
Ambulant besøg		2,40	1.658	2020 DRG, 08MA98
DXA-scanning		2	1.862	2020 DRG, 30PR07
<b>Alendronat</b>				
Opstartsbesøg	Biokemisk kontrol	1	111	Rigshospitalets Labportal
	DXA-scanning og VFA	1	1.862	2020 DRG, 30PR07
Ambulant besøg		1,15	1.658	2020 DRG, 08MA98
DXA-scanning		1	1.862	2020 DRG, 30PR07



		Teriparatid		
Opstartsbesøg	Biokemisk kontrol	1	111	Rigshospitalets Labportal
	DXA-scanning og VFA	1	1.862	2020 DRG, 30PR07
	Test for M-komponent	1	175	Rigshospitalets Labportal
	Test for kappa-kæde	1	155	Rigshospitalets Labportal
	Test for lambda-kæde	1	155	Rigshospitalets Labportal
Ambulant besøg		7,05	1.658	2020 DRG, 08MA98
	DXA-scanning	3	1.862	2020 DRG, 30PR07
	Biokemisk kontrol	4	111	Rigshospitalets Labportal

### *Sekretariatets vurdering*

Fagudvalget er generelt enig med ansøger i deres estimering af behandlingsforløb. Fagudvalget vurderer dog, at patienter, der behandles med alendronat, ikke har en compliance-samtale med en sygeplejerske efter 3 måneder. Derudover mener fagudvalget heller ikke, at patienter, der bliver behandlet med teriparatid, får foretaget en DXA-scanning inden de starter på behandling med alendronat.

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. hospitalsomkostninger. Dog vælger sekretariatet at ekskludere compliance-samtale med sygeplejerske for patienter, der behandles med alendronat, og en DXA-scanning for patienter, der behandles med teriparatid, i sekretariatets hovedanalyse.*

### **2.2.3 Omkostninger til nye frakturer**

Ansøger har inkluderet omkostninger til behandling af nye frakturer i form af hospitalsomkostninger. Til estimering af enhedsomkostning for en hoftefraktur anvender ansøger, en estimering af de samlede omkostninger for en hoftefraktur foretaget af Sundhedsstyrelsen i deres medicinske teknologivurdering *Systematisk forebyggelse og behandling af knogleskørhed hos patienter med hoftebrud* [10]. Sundhedsstyrelsen estimerer, at et hoftebrud er forbundet med omkostninger til behandling og genoptræning på 104.008 kr. i



det første år og i alt 303.358 kr. i de første ti år. For simplificeringens skyld antager ansøger, at patienten kun pådrager sig omkostninger i året, hvor patienten får frakturen, hvorfor ansøger antager, at en hoftefraktur koster 200.000 kr. pr. hoftebrud i året, hvor frakturen sker.

Til estimering af enhedsomkostninger for overarm-, vertebral-, og underarmsfraktur anvender ansøger en undersøgelse fra Landspatientregistret, *Gevinsterne ved øget diagnosticering af knogleskørhed* [11] til at estimere andel af frakturer, der kræver kirurgisk behandling. Derfor antager ansøger, at 5 % af vertebrale frakturer, 51 % af overarmsfrakturer og 28 % af underarmsfrakturer kræver kirurgisk behandling. I undersøgelsen fra Landspatientregisteret er der ikke opgjort tal for bækkenfrakturer, hvorfor ansøger antager, at 25 % af bækkenfrakturer kræver kirurgisk behandling. Ansøger anvender 2020 DRG-takster til enhedsomkostninger for kirurgisk behandling af hver frakturtype.

Ansøger benytter estimatet fra Landspatientregisteret for den gennemsnitlige kommunale genoptræningsomkostning pr. fraktur. De gennemsnitlige genoptræningsomkostninger er 3.554 kr. for vertebrale frakturer, 4.407 kr. for overarmsfrakturer og 1.295 kr. for underarmsfrakturer. Genoptræningsomkostningerne for bækkenfrakturer, antager ansøger, er det samme som overarmsfrakturer.

Se de estimerede omkostninger pr. frakturtype i Tabel 7.

**Tabel 7: Omkostning pr. fraktur, DKK.**

Frakturtype	Enhedsomkostning [DKK]
Underarm	11.069
Hofte	200.000
Overarm	27.492
Vertebral fraktur	8.169
Bækken	21.405

### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med enhedsomkostningerne for hoftefrakturer. Sekretariatet accepterer dog ansøgers antagelser på grund af mangel på bedre data, men udarbejder en følsomhedsanalyse hvor omkostningerne pr. hoftefraktur varierer med +/- 25 %.

*Sekretariatet accepterer ansøgers tilgang vedr. omkostninger til nye frakturer.*





## 2.2.4 Patientomkostninger

Patientomkostninger er estimeret på baggrund af opstart, administration af lægemidlerne og monitorering på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at hvert besøg på hospitalet tager ca. 60 min., ligesom det antages at tage 60 min. for patienten at transportere sig til og fra hospitalet.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 179 DKK pr. time og patienttransportomkostninger på 100 kr. pr. besøg, jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøgers estimerede patientomkostning kan ses i Tabel 8.

**Tabel 8: Ansøgers estimat af effektiv patienttid for 3 års behandling.**

	Antal besøg på hospitalet	Totale omkostninger [DKK]
Romosozumab	6	2.748
Alendronat	5	2.290
Teriparatid	13	5.954

### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet kan ikke få ansøgers estimat vedr. antal besøg på hospitalet i forbindelse med opstart, kontrol- og monitorering til at stemme overens med behandlingsforløbet beskrevet i afsnit 2.2.2 Hospitalsomkostninger.

Idet fagudvalget samtidig vurderer, at patienter, der behandles med alendronat, ikke har en compliance-samtale med en sygeplejerske efter 3 måneder, ekskluderes dette også fra patientomkostningerne. Sekretariatet retter derfor antal besøg på hospitalet, se Tabel 9. Denne ændring har mindre betydning for analysens resultat.

**Tabel 9: Sekretariatets estimat af effektiv patienttid for 3 års behandling.**

	Antal besøg på hospitalet	Totale omkostninger [DKK]
Romosozumab	6,4	2.931
Alendronat	4,15	1.901
Teriparatid	12,05	5.519



Ansøger har ikke inkluderet patientomkostninger i forbindelse med behandling af nye frakturer. Sekretariatet vurderer, at patienttiden er svært at estimere, hvorfor sekretariatet accepterer dette valg.

*Sekretariatets retter antallet af besøg til de estimater, som ansøger har anvendt under opgørelsen af hospitalsomkostninger og ekskluderer patientomkostninger til compliance-samtale med en sygeplejerske for patienter, der behandles med alendronat.*

## 2.3 Følsomhedsanalyser

Formålet med følsomhedsanalyserne er at undersøge usikkerhederne i analysen. Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Tidshorisont - 10 år
- Den relative risikoreduktion for romosozumab, alendronat og teriparatid - 95 % CI

### *Sekretariatets vurdering*

Sekretariatet vurderer, at ansøgers følsomhedsanalyse er relevante og vælger derfor at præsentere følsomhedsanalyserne. Sekretariatet udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor den relative risikoreduktion for romosozumab bygger på estimater på netværksmetaanalysen. Derudover udarbejder sekretariatet også en følsomhedsanalyse, hvor enhedsomkostningen for hoftefraktur varieres med  $\pm 25\%$ .

*Sekretariatet vælger at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser samt udarbejde en følsomhedsanalyse, hvor den relative risikoreduktion for romosozumab udskiftes, og enhedsomkostningen for hoftefraktur varieres.*

## 2.4 Opsummering af basisantagelser

I Tabel 10 opsummeres basisantagelserne for ansøgers hovedanalyse sammenlignet med de ændringer, som sekretariatet har lavet i egen hovedanalyse.



Tabel 10: Basisantagelser for ansøgers og sekretariatets hovedanalyse.

Basisantagelser	Ansøger	Sekretariatet
Tidshorisont	3 år	3 år
Diskonteringsrate	4 %	4 %
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Omkostninger til nye frakturer Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Omkostninger til nye frakturer Patientomkostninger
Behandlingsregimer		
Romosozumab:	12 måneder med romosozumab efterfulgt af 24 måneder med alendronat	12 måneder med romosozumab efterfulgt af 24 måneder med alendronat
Alendronat:	36 måneder med alendronat	36 måneder med alendronat
Teriparatid:	24 måneder med teriparatid efterfulgt af 12 måneder med alendronat	24 måneder med teriparatid efterfulgt af 12 måneder med alendronat



## 3. Resultater

### 3.1 Resultatet af sekretariatets hovedanalyse

Sekretariatets hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Ekskludering af compliance-samtale med sygeplejerske for patienter, der behandles med alendronat, og en DXA-scanning for patienter der behandles med teriparatid

For patienter med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjle (klinisk spørgsmål 1) bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 3 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 53.000 DKK.

For patienter med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på hoften (klinisk spørgsmål 2) bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 3 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient 52.000 DKK.

For patienter med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud i ryggen eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score) (klinisk spørgsmål 3) bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 3 år i sekretariatets hovedanalyse. Udføres analysen med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient -18.000 DKK.

Resultaterne fra sekretariatets hovedanalyse præsenteres i Tabel 11, Tabel 12 og Tabel 13.

**Tabel 11: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med alendronat for klinisk spørgsmål 1, DKK, diskonterede tal.**

	Romosozumab	Alendronat	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	11.073	7.138	3.935
Omkostninger til nye frakturer	9.160	15.253	-6.093
Patientomkostninger	2.892	1.861	1.031
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Tabel 12: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med alendronat for klinisk spørgsmål 2, DKK, diskonterede tal.

	Romosozumab	Alendronat	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	11.073	7.138	3.935
Omkostninger til nye frakturer	11.202	18.927	-7.726
Patientomkostninger	2.892	1.861	1.031
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Tabel 13: Resultatet af sekretariatets hovedanalyse ved sammenligning med teriparatid for klinisk spørgsmål 3, DKK, diskonterede tal.

	Romosozumab	Teriparatid	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	11.073	21.230	-10.157
Omkostninger til nye frakturer	8.133	10.029	-1.896
Patientomkostninger	2.892	5.390	-2.498
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

### 3.1.1 Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyser

Ved samme antagelser som i sekretariatets hovedanalyse for meromkostninger udfører sekretariatet følsomhedsanalyser som beskrevet i afsnit 2.3 Følsomhedsanalyser, se Tabel 14.



Tabel 14: Resultatet af sekretariatets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Scenarie		Inkrementelle omkostninger
<b>Klinisk spørgsmål 1</b>		
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		██████
Tidshorizont - 10 år		██████
Den relative risikoreduktion for romosozumab, alendronat og teriparatid - 95 % CI	Nedre grænse af 95 % CI	██████
	Øvre grænse af 95 % CI	██████
Den relative risikoreduktion for romosozumab fra netværksmetaanalysen		██████
Enhedsomkostning for hoftefraktur +/- 25 %	+ 25 %	██████
	- 25 %	██████
<b>Klinisk spørgsmål 2</b>		
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		██████
Tidshorizont - 10 år		██████
Den relative risikoreduktion for romosozumab, alendronat og teriparatid - 95 % CI	Nedre grænse af 95 % CI	██████
	Øvre grænse af 95 % CI	██████
Den relative risikoreduktion for romosozumab fra netværksmetaanalysen		██████
Enhedsomkostning for hoftefraktur +/- 25 %	+ 25 %	██████
	- 25 %	██████
<b>Klinisk spørgsmål 3</b>		
<b>Resultatet af hovedanalysen</b>		██████
Tidshorizont - 10 år		██████



Den relative risikoreduktion for romosozumab, alendronat og teriparatid - 95 % CI	Nedre grænse af 95 % CI	████████
	Øvre grænse af 95 % CI	████████
<hr/>		
Den relative risikoreduktion for romosozumab fra netværksmetaanalysen		████████
<hr/>		
Enhedsomkostning for hoftefraktur +/- 25 %	+ 25 %	████████
	- 25 %	████████
<hr/>		



## 4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at romosozumab vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Romosozumab bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Romosozumab bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at 800 patienter årligt vil kandidere til behandling med romosozumab, jf. protokollen. Heraf antager ansøger, at 120 patienter vil have underarmsfraktur, 320 patienter vil have hoftefraktur, 80 patienter vil have overarmsfraktur, 240 patienter vil have vertebral fraktur, og 40 patienter vil have bækkenfraktur. Ud fra denne estimering giver det et samlet patientantal på 800 patienter i klinisk spørgsmål 1 320 patienter i klinisk spørgsmål 2 og 240 patienter i klinisk spørgsmål 3.

Ansøger antager at ved en anbefaling af romosozumab, vil romosozumab have et stigende markedsoptag for alle kliniske spørgsmål, hvilket fra år 1 vil stige fra 7 % til 56 % af markedsandelen i år 5 for klinisk spørgsmål 1, fra 5 % til 50 % i år 5 for klinisk spørgsmål 2, og fra 10 % til 70 % i år 5 for klinisk spørgsmål 3.

Hvis romosozumab ikke anbefales, antager ansøger, at 70 % behandles med alendronat, og 30 % behandles med teriparatid i klinisk spørgsmål 1, at 100 % behandles med alendronat i klinisk spørgsmål 2, og at 100 % behandles med teriparatid.

Ansøgers estimer af antal patienter årligt i budgetkonsekvenserne for klinisk spørgsmål 1-3 kan ses i Tabel 15, Tabel 16 og Tabel 17.





Tabel 15: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 1.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	52	104	236	368	448
Alendronat	532	504	420	336	280
Teriparatid	216	192	144	96	72

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	0	0	0	0	0
Alendronat	560	560	560	560	560
Teriparatid	240	240	240	240	240

Tabel 16: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 2.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	16	32	80	128	160
Alendronat	304	288	240	192	160

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	0	0	0	0	0
Alendronat	320	320	320	320	320



Tabel 17: Ansøgers estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 3.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	24	48	96	144	168
Teriparatid	216	192	144	96	72

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	0	0	0	0	0
Teriparatid	240	240	240	240	240

### Sekretariatets vurdering

Fagudvalget understreger, at en del af de patienter, som ansøger antager er på behandling med alendronat, forventningsvis er på behandling med zoledronsyre. Idet lægemiddelomkostningerne for zoledronsyre er højere end lægemiddelomkostningerne for alendronat, er der en risiko for, at budgetkonsekvenserne er overestimeret. Sekretariatet vurderer dog ikke, at det har stor betydning for budgetkonsekvenserne.

Fagudvalget vurderer, at markedsandelen for romosozumab i klinisk spørgsmål 1 er overvurderet. Fagudvalget vurderer, at romosozumab vil få et samlet markedsoptag på 40 % i år 5, hvor romosozumab overtager 11 %-point af markedsandelen fra alendronat og 29 %-point af markedsandelen fra teriparatid.

Ansøger antager, at 100 % af patienterne i klinisk spørgsmål 3 behandles med teriparatid. Dette er fagudvalget ikke enig i, idet de vurderer, at ca. 50 % af denne patientgruppe vil behandles med alendronat. Samtidig vurderer fagudvalget, at den estimerede markedsandel for romosozumab i klinisk spørgsmål 3 er overvurderet. Fagudvalget vurderer, at romosozumab vil få et samlet markedsoptag på 40 % i år 5, hvor romosozumab vil overtage 10 %-point af markedsandelen fra alendronat og 30 %-point af markedsandelen fra teriparatid.

Fagudvalgets estimater af hvor mange patienter, der årligt vil være i behandling med de pågældende lægemidler for klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 3 kan ses i Tabel 18 og Tabel 19.



Tabel 18: Fagudvalgets estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 1.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	56	120	160	200	320
Alendronat	600	544	528	512	408
Teriparatid	144	136	112	88	72

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	0	0	0	0	0
Alendronat	640	640	640	640	640
Teriparatid	160	160	160	160	160

Tabel 19: Fagudvalgets estimat af antal nye patienter pr. år for klinisk spørgsmål 3.

Anbefales					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	24	36	48	72	96
Alendronat	108	108	108	108	96
Teriparatid	108	96	84	60	48

Anbefales ikke					
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Romosozumab	0	0	0	0	0
Alendronat	120	120	120	120	120
Teriparatid	120	120	120	120	120



Ansøger har anvendt de gennemsnitlige tilskudsprocenter fra 2018 for alendronat og teriparatid. Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor sekretariatet udskifter disse tal med de gennemsnitlige tilskudsprocenter fra 2019.

Desuden har ansøger antaget, at patienterne kun behandles i 3 år, således at patienter, der starter i behandling i år 1, kun har omkostninger til behandling de efterfølgende 2 år. I dansk klinisk praksis vil patienterne ikke stoppe behandlingen efter 3 år, samtidig med at der er omkostninger til kontrolbesøg og monitorering årene efter. Sekretariatet vælger derfor at øge behandlingslængden, således at patienterne behandles i alle 5 år i budgetkonsekvensanalysen.

*Sekretariatet udfører egen budgetkonsekvensanalyse, hvor markedsandelene for klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 3 ændres. Derudover udskifter sekretariatet de gennemsnitlige tilskudsprocenter til 2019-niveau og øger behandlingslængden til 5 år.*

## 4.2 Sekretariatets budgetkonsekvensanalyse

Sekretariatet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Ændret markedsandel for klinisk spørgsmål 1 og klinisk spørgsmål 3
- Øget behandlingslængde til 5 år
- Anvendt gennemsnitlige tilskudsprocenter fra 2019

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af romosozumab til patienter med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på bækken, hofte, overarm, underarm eller rygsøjle (klinisk spørgsmål 1) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 12,2 mio. DKK i år 5.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af romosozumab til en undergruppe af patienter i klinisk spørgsmål 1, patienter med en T-score under -2,5 og et lavenergibrud på hoften (klinisk spørgsmål 2) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 8,3 mio. DKK i år 5.

Sekretariatet estimerer, at anvendelse af romosozumab til en undergruppe af patienter i klinisk spørgsmål 1, patienter med en T-score under -3 og mindst et lavenergibrud i ryggen eller mindst to lavenergibrud i ryggen (uanset T-score) (klinisk spørgsmål 3) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 0,6 mio. DKK i år 5.

Resultaterne er præsenteret i Tabel 20, Tabel 21 og Tabel 22.



Tabel 20: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 21: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 22: Sekretariatets analyse af totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 3, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



## 5. Diskussion

Behandling af postmenopausale kvinder med svær osteoporose og høj risiko for fraktur på bækken, hofter, overarm, underarm eller rygsøjle med romosozumab er forbundet med inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med alendronat. Ser man kun på undergruppen, som har hoftefraktur (klinisk spørgsmål 2) ses stort set samme resultat. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for romosozumab.

Ser man på undergruppen, som har mindst et lavenergibrud i ryggen, som i dag fortrinsvis behandles med teriparatid (klinisk spørgsmål 3) er behandling med romosozumab derimod forbundet med inkrementelle besparelser.

### 5.1 Usikkerheder

Analysens tidshorisont har en vis betydning for analysens resultat. I sekretariatets følsomhedsanalyser ses det, at de inkrementelle omkostninger pr. patient falder for alle kliniske spørgsmål med ca. [REDACTED] DKK, hvis tidshorisont øges til 10 år. Dette skyldes, at der lavere omkostninger forbundet med behandling af nye frakturer for romosozumab grundet en bedre effekt på forebyggelse af frakturer.

Der er stor usikkerhed forbundet med effektestimaterne for den relative risikoreduktion for både romosozumab, alendronat og teriparatid, grundet de indirekte sammenligninger samt heterogenitet blandt studiepopulationerne inkluderet i netværksmetaanalysen, som estimaterne bygger på. Derudover har lægemidlernes relative risikoreduktion på nye frakturer også stor betydning for analysens resultat. Dette skyldes, at der er store omkostninger forbundet med behandling af nye frakturer. I sekretariatets følsomhedsanalyse, hvor lægemidlernes relative risikoreduktion sættes til nedre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval, stiger de inkrementelle omkostninger for alle kliniske spørgsmål med ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Hvis lægemidlernes relative risikoreduktion derimod sættes til øvre grænse af estimatets 95 % konfidensinterval, da falder de inkrementelle omkostninger for alle kliniske spørgsmål med ca. [REDACTED] DKK pr. patient. Det har ingen betydning for analysens resultat, om romosozumab relative risikoreduktion bygger på data fra netværksmetaanalysen eller ARCH-studiet.



## 6. 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. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Has mortality after a hip fracture increased? *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(11):1720–6.
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. 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.
6. Beekhuizen S Van, Smalbrugge D, Heeg B. Update of a Network Meta-Analysis of the relative efficacy of romosozumab on fracture outcomes and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis Document details : Version : 2019;31(0).
7. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532–43.
8. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Gerstoft F, Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment—a Danish case-control study. *Osteoporos Int* [internet]. 2017;28(1):321–8. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-016-3720-6>
9. Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, Odén A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017;28(3):775–80.
10. Sundhedsstyrelsen, Systematisk forebyggelse og behandling af knogleskørhed hos patienter med hoftebrud, 2012.
11. Copenhagen Economics, Gevinsterne af øget diagnosticering af knogleskørhed, <https://www.copenhageneconomics.com/dyn/resources/Publication/publicationPDF/4/444/1538722442/gevinst-erne-ved-oeget-diagnosticering-af-knogleskoerhed.pdf>, 2018.



## 7. Bilag

### 7.1 Resultatet af ansøgers hovedanalyse

For patientpopulation i klinisk spørgsmål 1 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 3 år i ansøgers hovedanalyse.

For patientpopulation i klinisk spørgsmål 2 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 3 år i ansøgers hovedanalyse.

For patientpopulation i klinisk spørgsmål 3 bliver den inkrementelle omkostning pr. patient [REDACTED] DKK over en tidshorisont på 3 år i ansøgers hovedanalyse.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse er præsenteret i Tabel 23, Tabel 24 og Tabel 25.

**Tabel 23: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 1, DKK, diskonterede tal.**

	Romosozumab	Alendronat	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	11.073	8.796	2.277
Omkostninger til nye frakturer	9.160	15.253	-6.093
Patientomkostninger	2.711	2.253	458
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Tabel 24: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 2, DKK, diskonterede tal.**

	Romosozumab	Alendronat	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	11.073	8.796	2.277
Omkostninger til nye frakturer	11.202	18.927	-7.726
Patientomkostninger	2.711	2.253	458
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





Tabel 25: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for klinisk spørgsmål 3, DKK, diskonterede tal.

	Romosozumab	Teriparatid	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	11.073	22.888	-11.815
Omkostninger til nye frakturer	8.133	10.029	-1.896
Patientomkostninger	2.711	5.827	-3.116
<b>Totale omkostninger</b>	■	■	■

## 7.2 Ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen.

Ansøger estimerer, at anvendelse af romosozumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 1. Anvendelse af romosozumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 2, mens anvendelse af romosozumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5 for klinisk spørgsmål 3.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 26, Tabel 27 og Tabel 28.

Tabel 26: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 1, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■



Tabel 27: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 2, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

Tabel 28: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for klinisk spørgsmål 3, mio. DKK, ikkediskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

**Medicinrådets sekretariat**

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

+ 45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

## Forhandlingsnotat

Dato for behandling i Medicinrådet	23.09.2020
Leverandør	UCB
Lægemiddel	Romosozumab (Evenity)
Ansøgt indikation	Behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur

## Forhandlingsresultat

Amgros har opnået følgende pris på romosozumab:

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	AIP	Forhandlet SAIP	Rabatprocent ift. AIP
Romosozumab	Injektionsvæske, opl. i pen 105 mg	2 stk.	4.563,00		

Aftalen løber indtil 31.08.2021 med mulighed for forlængelse af 2x6 måneder. Der er ikke planlagt fremtidige udbud på nuværende tidspunkt, da der ikke er en behandlingsvejledning og den primære omsætning på behandlingen af osteoporose sker i primærsektoren.

## Vurdering af forhandlingsresultatet

Det er Amgros' vurdering, at vi på nuværende tidspunkt **har** opnået den bedst mulige pris. Denne vurdering baserer vi på følgende punkter:

[Redacted text]

[Redacted text block]

### Konklusion

Amgros vurderer, at vi har opnået den bedst mulige pris baseret på vurderingsrapporten og konkurrencen på markedet.

[Redacted text block]

### Relation til markedet

Den primære omsætning på behandling af osteoporose ligger i primærsektoren, hvor der blev omsat for 100 mio. kr. i AIP. Den største omsætning ligger på Prolia (denosumab), Forsteo (teriparatid) og alendronat, som omsatte for ca. 90 mio. i 2019.

Årlig behandlingspris i lægemiddelomkostninger for romosozumab, teriparatid og alendronat vises i tabellen herunder.

Lægemiddel	Styrke/dosis	Pakningsstørrelse	Pakningspris*	Dosering	1 års beh. (kr.)
Romosozumab	Injektionsvæske, opl. i pen 105 mg	2 stk.	[Redacted] (SAIP)	210 mg. 1 gang månedlig	[Redacted]
Teriparatid	20/80mikrogram,	3x28 doser	6.895,45 (AUP)	20/80 mikrogram dagligt	29.962
Alendronat	70 mg	12 stk	28,55 (AUP)	70 mg ugentlig	124

\*Da teriparatid og alendronat udleveres på de private apoteker, er der brugt AUP (apotekets udsalgspris) i beregningerne af disse lægemidler. For romosozumab, der udleveres på sygehuset, er der benyttet SAIP.

## Jesper Skov Neergaard

---

**Fra:** Hansen Asbjørn Lydert <AsbjornLydert.Hansen@ucb.com>  
**Sendt:** 31. august 2020 10:57  
**Til:** Jesper Skov Neergaard  
**Cc:** Camilla Nybo Holmberg; Ehm Andersson Galijatovic  
**Emne:** RE: [External] Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for romosozumab

Hej Jesper

Vi fremsender intet hørringsvar.

Dbh Asbjørn

---

**From:** Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>  
**Sent:** 26. august 2020 15:21  
**To:** Hansen Asbjørn Lydert <AsbjornLydert.Hansen@ucb.com>  
**Cc:** Camilla Nybo Holmberg <CNH@medicinraadet.dk>; Ehm Andersson Galijatovic <EAG@medicinraadet.dk>; Jesper Skov Neergaard <JNE@medicinraadet.dk>  
**Subject:** [External] Høring over godkendt vurdering af lægemidlets værdi for romosozumab

Hej Asbjørn

Sekretariatet fremsender hermed den endelige vurdering af lægemidlets værdi for romosozumab, som Medicinrådet godkendte på rådsmødet i dag. Medicinrådet var enig med fagudvalgets konklusion om lægemidlets værdi. Rapporten svarer derfor til den version I tidligere har haft i høring. Ligeledes var der heller ingen ændringer til den sundhedsøkonomiske model.

I har tidligere meddelt, at I ikke havde kommentarer i forbindelse med høring på udkastet. Vi modtager gerne en bekræftelse på at I fortsat ikke har bemærkninger til rapporten, det skal ske inden den 2. september.

Mvh Jesper

**Jesper Skov Neergaard**  
Sundhedsvidenskabelig specialkonsulent og informationsspecialist  
Cand.pharm, PhD  
[jne@medicinraadet.dk](mailto:jne@medicinraadet.dk)  
+45 40 22 31 03

**Medicinrådet**  
Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
2100 København Ø  
+45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)  
[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)



### [Medicinrådets behandling af personoplysninger](#)

Når du har kontakt med Medicinrådet (f.eks. når du sender en e-mail til os), indsamler og behandler vi dine personoplysninger (f.eks. kontaktoplysninger i form af navn, e-mailadresse, titel/stilling mv.) I [Medicinrådets persondatapolitik](#) finder du mere information om Medicinrådets behandling af personoplysninger, dine rettigheder og oplysninger om, hvordan du kan kontakte os.

Tel.: +45 32 46 24 00 - Fax: +45 32 46 24 01 - E-mail: [contactucb@ucb.com](mailto:contactucb@ucb.com)  
CVR-nr.: 26688949 - Managing Director: Hansen Henrik

(Ref: #\*UDK1119) [Ref-UDK1119]

---

UCB Nordic A/S  
Edvard Thomsens Vej14, 7 Floor, 2300 Copenhagen S, Denmark  
Tel.: +45 32 46 24 00 - Fax: +45 32 46 24 01 - E-mail: [contactucb@ucb.com](mailto:contactucb@ucb.com)  
CVR-nr.: 26688949 - Managing Director: Hansen Henrik

(Ref: #\*UDK1119) [Ref-UDK1119]

---

Legal Notice: This electronic mail and its attachments are intended solely for the person(s) to whom they are addressed and contain information which is confidential or otherwise protected from disclosure, except for the purpose for which they are intended. Dissemination, distribution, or reproduction by anyone other than the intended recipients is prohibited and may be illegal. If you are not an intended recipient, please immediately inform the sender and return the electronic mail and its attachments and destroy any copies which may be in your possession. UCB screens electronic mails for viruses but does not warrant that this electronic mail is free of any viruses. UCB accepts no liability for any damage caused by any virus transmitted by this electronic mail. (Ref: #\*UG1107) [Ref-UG1107]

---

# 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](http://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, hofte, 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  $\geq 20$  % 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

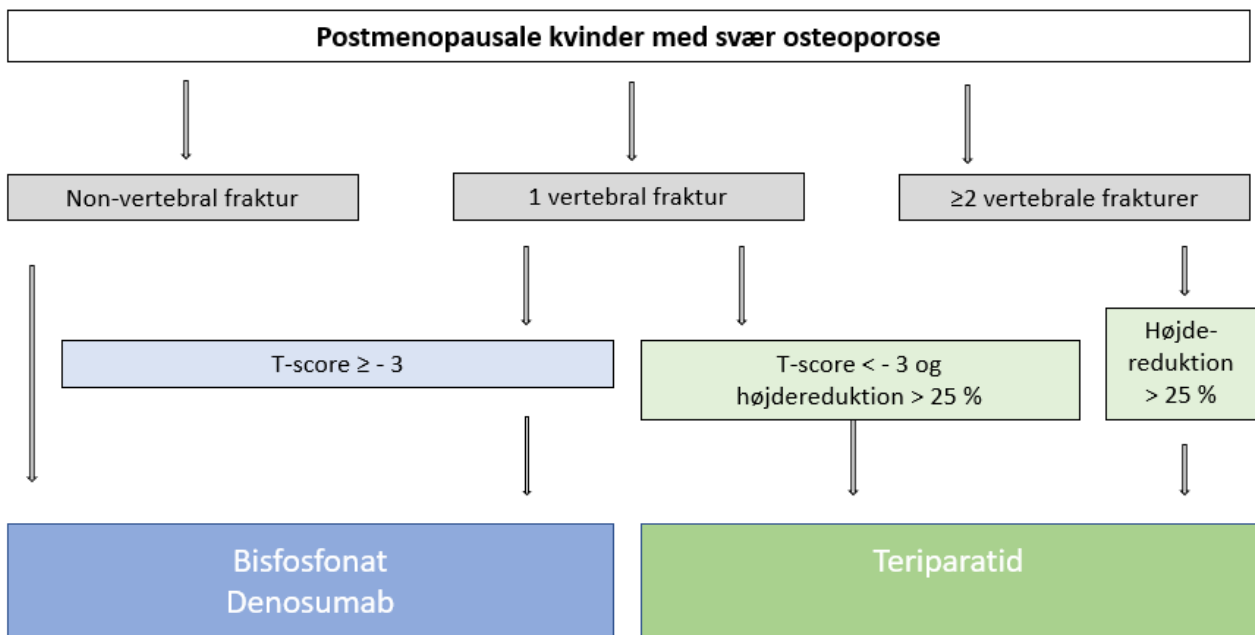
Det primære formål med behandling af osteoporose er nedsættelse af risikoen for frakturer, og behandlingen består af både non-farmakologiske tiltag samt farmakologisk behandling efter påvist osteoporose.

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  $\geq -3$  (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  $\mu\text{g}$  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	
	Kumulativ incidens af hofte frakturer		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 knogle-tæthedsmåling (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 knogle-tæthedsmåling (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 <sup>^</sup>	Vigtig	12 måneder (MKRF: 0,03)	Ingen data	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Merværdi af ukendt størrelse						
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		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). <sup>^</sup> Der er indsendt andre opgørelser af livskvalitets data, som gennemgås i rapporten.

## Frakturer

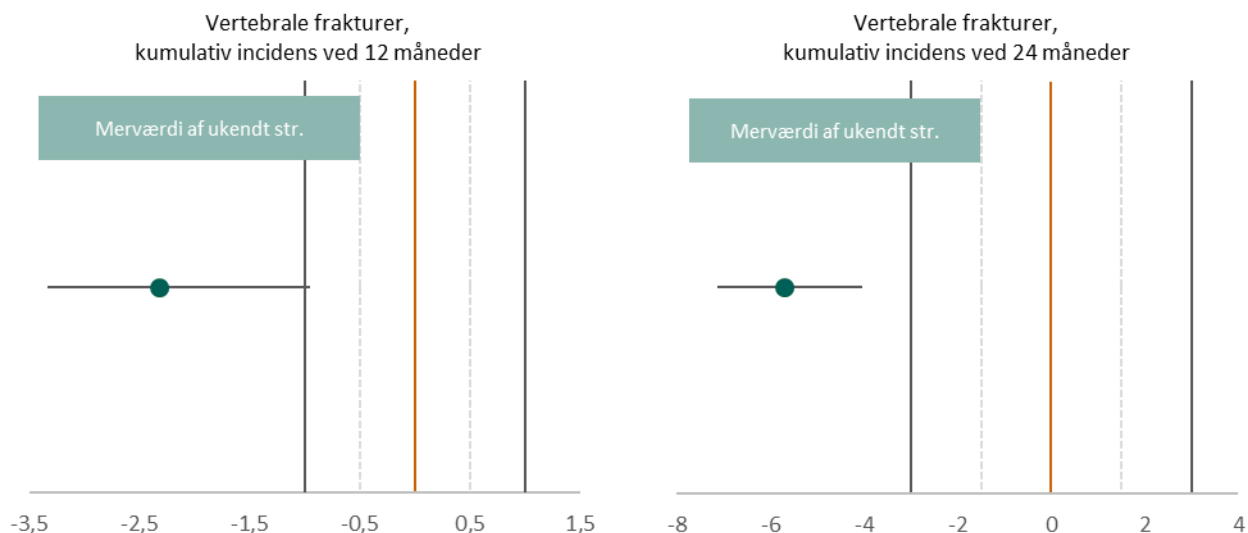
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *frakturer opgjort som kumulativ incidens af hhv. vertebrale, hofte- og non-vertebrale frakturer* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det primære mål med behandling af osteoporose er at nedbringe denne risiko, idet yderligere 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.

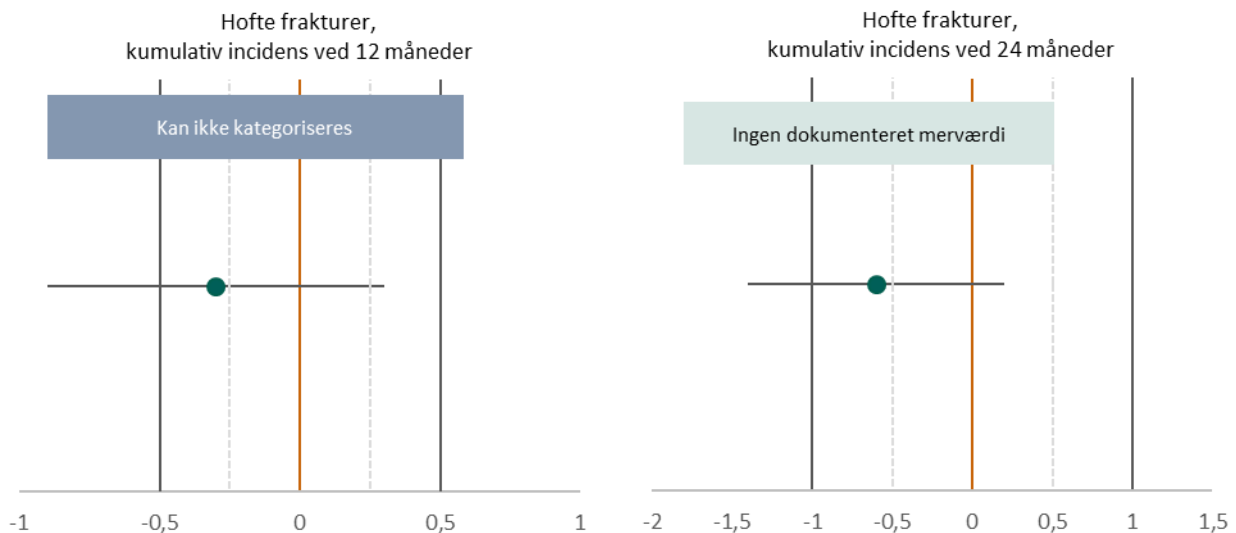
#### Hoftefrakturer

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.**

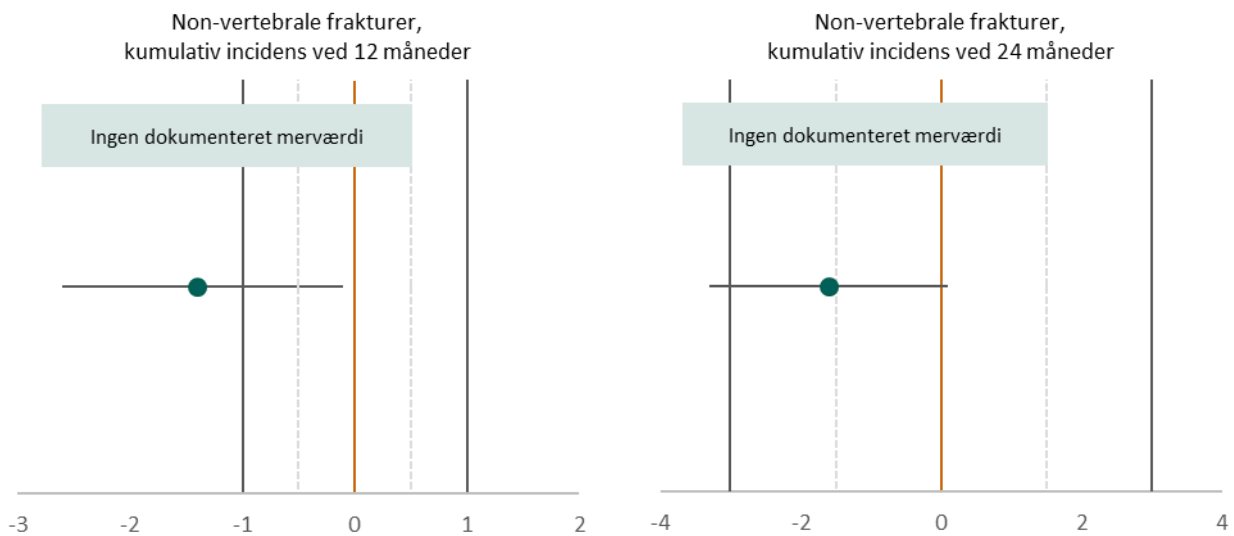
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har romosozumab foreløbigt en merværdi af ukendt størrelse vedr. hoftefrakturer ved både 12 og 24 måneders opfølgning. Dette er baseret på en analyse foretaget efter en median opfølgningstid på 2,7 år. Hazardratioen indikerer en reduktion 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.

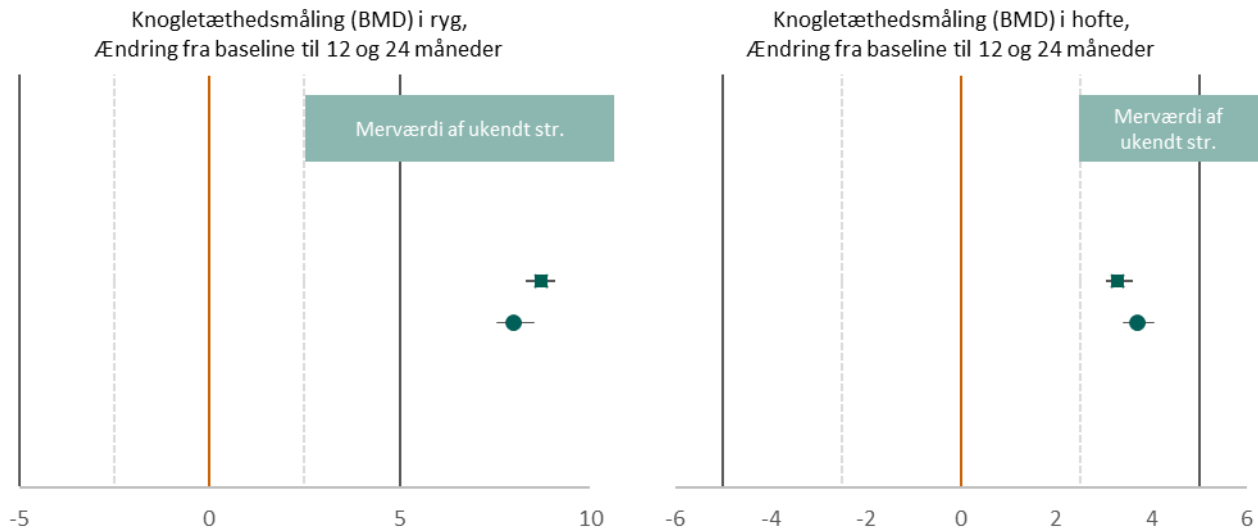
#### Knogledensitet

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

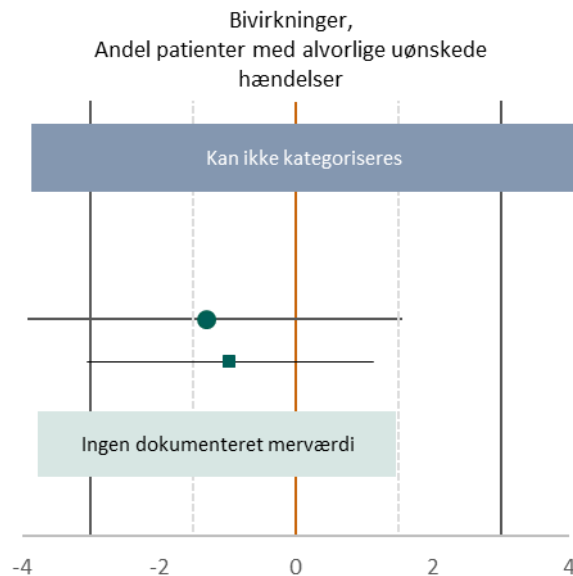
Punkttestimatet for den absolutte effektforskel ved 12 måneder på -0,96 %-point (-3,05; 1,13) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet er tættere på 0 (ingen effekt) end på en negativ klinisk relevant forskel. Derfor har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret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

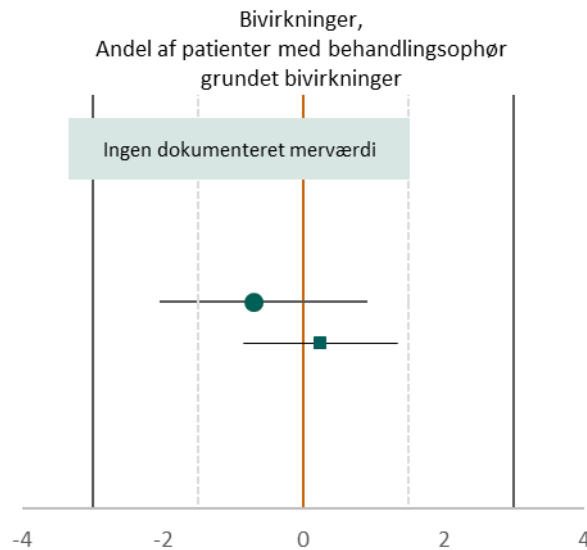
Baseret på den relative effektforskel, som fremgår af tabel 2, har romosozumab foreløbigt ingen dokumenteret merværdi vedr. alvorlige uønskede hændelser (12 måneder: RR 0,93 (0,80; 1,09); 24 måneder: RR 0,96 (0,87; 1,05)).

#### **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 rygsmarter. Der observeres en forbedring i fysisk funktion fra baseline til 12 måneder ved romosozumab sammenlignet med alendronat. Igen er der tale om en beskeden 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 "rygsmarter" 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 beskeden 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 beskeden 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 foreligger 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
<b>Samlet kategori for lægemidlets værdi</b>		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at romosozumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end teriparatid.						
<b>Kvalitet af den samlede evidens</b>		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.

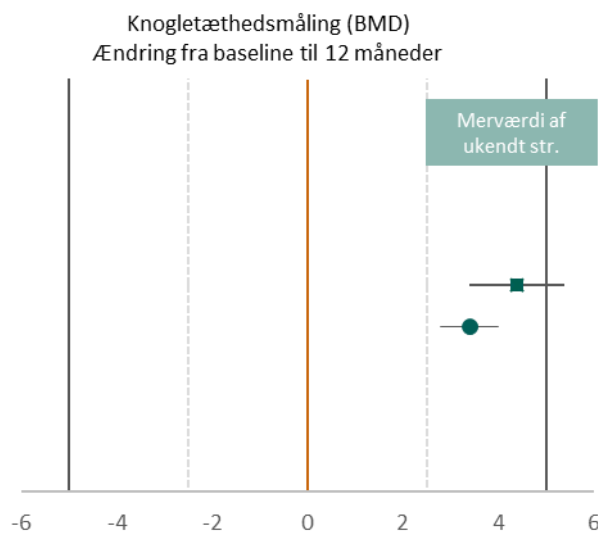
## Kumulativ frakturincidens

Ansøger har ikke indsendt data på kumulativ frakturincidens.

## Knogledensitet

Punktestimaterne for de absolutte effektforskelle 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.



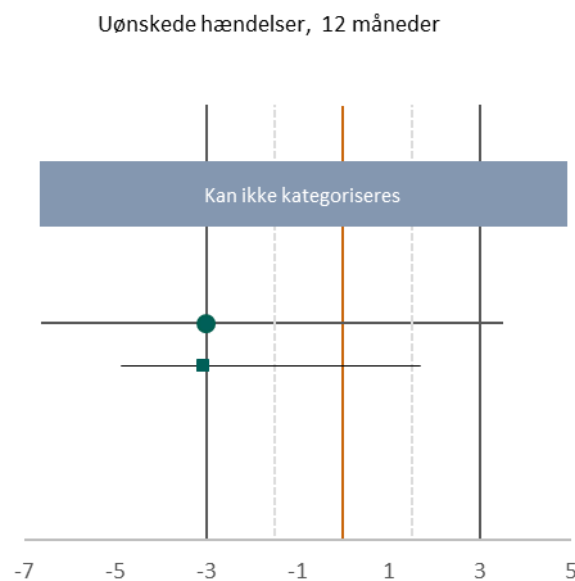
### Bivirkninger

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

Punkttestimatet 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: Punkttestimat 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

Punkttestimatet 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 produktresumeeet 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](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

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Morten Munk Frost Nielsen, formand Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
--

## 11 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
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
<b>ARCH</b>	Lav	Lav	Forbehold	Lav	Forbehold	Lav
<b>STRUCTURE</b>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1750	1757	-	8,7 %-point [8,31; 9,08]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1750	1757	-	3,3 %-point [3,05; 3,62]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
1	RCT	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>c</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	Ikke alvorlig	Alvorlig <sup>b</sup>	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.

Final application to Medicinrådet for:

**EVENITY® (romosozumab)**

- For treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture

The application is submitted by UCB Pharma S.A.

1<sup>st</sup> of May 2020

## Table of contents

1	Basic information.....	4
1.1	<i>Contact information</i> .....	4
1.2	<i>Overview of the pharmaceutical</i> .....	4
2	Abbreviations.....	6
3	Summary.....	7
4	Literature search.....	9
4.1	<i>Relevant studies</i> .....	9
4.2	<i>Main characteristics of included studies</i> .....	9
4.2.1	ARCH.....	9
4.2.2	STRUCTURE.....	13
5	Data and methods .....	16
5.1	<i>Endpoints</i> .....	16
5.2	<i>Binary outcomes</i> .....	16
5.2.1	Endpoint point estimates and 95% confidence intervals for risk ratio outcomes .....	16
5.2.2	Absolute and relative effects for risk ratio outcomes .....	16
5.2.3	Endpoints and absolute effects for hazard ratio outcomes .....	17
6	Clinical questions.....	17
6.1	<i>Clinical questions 1 and 2</i> .....	18
6.1.1	Presentation of relevant studies .....	18
6.1.2	Results per study .....	18
6.1.3	Comparative analyses.....	34
6.2	<i>Clinical question 3</i> .....	34
6.2.1	Presentation of relevant studies .....	34
6.2.2	Results per study .....	34
6.2.3	Comparative analyses.....	38
7	Other aspects to consider.....	39
7.1	<i>Cardiovascular adverse events</i> .....	39
7.2	<i>Rapid effect of romosozumab</i> .....	39
7.3	<i>Effect of maintenance treatment</i> .....	39
8	References .....	41
9	Appendices .....	44
9.1	<i>Results per study</i> .....	44
9.1.1	ARCH Phase III Clinical Trial (total ITT population).....	44

9.1.2 STRUCTURE Phase III Clinical Trial (total ITT population)..... 49

# 1 Basic information

## 1.1 Contact information

Name	Asbjørn Lydert Hansen
Title	Access Lead Denmark
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 25 60 03 03
E-mail	AsbjornLydert.Hansen@ucb.com

## 1.2 Overview of the pharmaceutical

Proprietary name	EVENITY
Generic name	Romosozumab
Marketing authorization holder in Denmark	UCB Pharma S.A.
ATC code	M05BX06 [1]
Pharmacotherapeutic group	Medicinal products for treatment of bone diseases, medicinal products affecting bone structure and mineralization [1]
Active substance(s)	Romosozumab
Pharmaceutical form(s)	105 mg solution for injection in pre-filled pen. 105 mg solution for injection in pre-filled syringe [1].
Mechanism of action	Romosozumab is a humanized monoclonal antibody (IgG2) that binds to and inhibits sclerostin, thereby increasing bone formation in existing osteoblasts, activating cell linings and promoting the differentiation of osteoblast precursor cells. Furthermore, romosozumab results in changes in expression of osteoclast mediators, thereby decreasing bone resorption. The result of this dual effect of increasing bone formation and decreasing bone resorption is a rapid increase in trabecular and cortical bone mass, bone mineral density and strength [2].
Dosage regimen	The recommended dose is 210 mg which is administrated as two subcutaneous injections of 105 mg each into the abdomen, thigh or upper arm. Romosozumab should be administrated once monthly for 12 doses of 210 mg.
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	Romosozumab is indicated as treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture [1].
Other approved therapeutic indications	None
Will dispensing be restricted to hospitals?	Yes
Combination therapy and/or co-medication	Patients should be adequately supplemented with calcium and vitamin D before and during treatment [1].

Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 105 mg solution for injection in pre-filled pen [2] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Each single-use, pre-filled pen contains 105 mg of romosozumab in 1.17 mL of solution (90 mg/mL).</li> <li>○ Pack of two pre-filled pens</li> <li>○ Multipack with 6 (3 packs of 2) pre-filled pens</li> </ul> </li> <li>• 105 mg solution for injection in pre-filled syringe [2] <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Each single-use, pre-filled syringe contains 105 mg of romosozumab in 1.17 mL of solution (90 mg/mL).</li> <li>○ Pack of two pre-filled syringes</li> <li>○ Multipack with 6 (3 packs of 2) pre-filled syringes</li> </ul> </li> </ul> <p>Not all pack sizes may be marketed [2].</p>
Orphan drug designation	No



## 2 Abbreviations

<b>AR</b>	Adverse reaction
<b>B-CTX</b>	$\beta$ -isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen
<b>BMC</b>	Bone mineral content
<b>BMD</b>	Bone mineral density
<b>CI</b>	Confidence interval
<b>CTX</b>	C-terminal telopeptide of type I collagen
<b>DXA</b>	Dual-energy x-ray absorptiometry
<b>EQ-5D</b>	EuroQol five-dimension health survey
<b>EQ-5D-5L</b>	EuroQoL five-dimension, five-level health survey
<b>EPAR</b>	European Public Assessment Report
<b>FRAX</b>	Fracture Risk Assessment Tool
<b>HR</b>	Hazard ratio
<b>HRQOL</b>	Health-related quality of life
<b>ITT</b>	Intention-to-treat
<b>IQR</b>	Interquartile range
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>KM</b>	Kaplan-Meier
<b>LS</b>	Least-squares
<b>MACE</b>	Major adverse cardiac events
<b>MI</b>	Myocardial infarction
<b>OPAQ-SV</b>	Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version
<b>P1NP</b>	Procollagen type 1 N-terminal propeptide
<b>PRO</b>	Patient-reported outcomes
<b>RD</b>	Risk difference
<b>RR</b>	Risk ratio
<b>SE</b>	Standard error
<b>SERM</b>	Selective estrogen receptor modulator
<b>SmPC</b>	Summary of product characteristics
<b>SQ</b>	Semiquantitative grade
<b>TEAE</b>	Treatment-emergent adverse event
<b>TRAE</b>	Treatment-related adverse event
<b>QCT</b>	Quantitative CT
<b>QoL</b>	Quality of life
<b>VAS</b>	Visual analogue scale

### 3 Summary

Osteoporosis is a chronic condition characterized by low bone mineral density (BMD) and microarchitectural deterioration of bone [3]. Patients with osteoporosis who have experienced a recent major osteoporotic fracture are at imminent risk of having another fracture, with the relative risk of another fracture being highest in the first year when women are 5 times more likely to suffer another fracture. Current standard treatments for osteoporosis are used over several years to reduce fractures over the long term but are less able to reduce fracture risk within 12 months and therefore patients remain at imminent risk [4–8].

EVENTITY® (romosozumab) was approved by the European Medicines Agency (EMA) on 9 December 2019 to be used in the treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture [1,9]. Romosozumab presents a completely novel type of osteoporosis treatment. With its rapid and positive effect on BMD, 12 months of therapy with romosozumab followed by anti-resorptive medicine represents a needed treatment opportunity for patients who have already experienced a fragility fracture as well as for other patients at increased risk of fractures [10–15]. Romosozumab is the only bone-forming therapy approved for the treatment of severe osteoporosis with a dual effect on bone, increasing bone formation and decreasing bone resorption.

The data supporting the approval of romosozumab as standard treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture originates from the two phase III clinical trials ARCH and STRUCTURE [10,11]. The ARCH trial examined the effect of 12 months' treatment with romosozumab followed by alendronate treatment vs. alendronate treatment alone on the risk of new fractures and on safety in postmenopausal women with osteoporosis and a history of fragility fracture [10]. The STRUCTURE trial examined the effect of 12 months' treatment with romosozumab vs. 12 months' teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with osteoporosis and a history of fragility fracture and who have been on oral bisphosphonates for at least 3 years [11].

#### Clinical questions 1 & 2

Romosozumab is compared to alendronate in **1)** postmenopausal women with a T score below -2.5 and fragility fracture of the pelvis, hip, humerus, forearm or spine within the past 3 years and **2)** postmenopausal women with a T score below -2.5 and fragility fracture of the hip within the past 3 years.

**Results from the ARCH trial demonstrated a significant benefit of romosozumab on the incidence of new fractures [10]:**

- 12 months' treatment with romosozumab provided a statistically significant reduction in the risk of new vertebral fractures of 37% compared to alendronate. Over a period of 24 months, treatment with romosozumab followed by alendronate resulted in a 48% lower risk of new vertebral fractures than alendronate alone, with the reduction remaining significant [10].
- At the time of the primary analysis (median follow-up time at this time was 2.7 years), romosozumab followed by alendronate resulted in a significant reduction in the risk of hip fractures of 38% and of nonvertebral fractures of 19% compared to alendronate alone. As the data were analyzed using a Cox proportional hazard model, it follows that the HRs of hip fracture and nonvertebral fracture are constant over time. Hence, at both 12 months of romosozumab treatment and over a period of 24 months, where romosozumab was followed by alendronate, romosozumab significantly reduced the risk of hip fractures by 38% and of nonvertebral fractures by 19% compared to alendronate alone [10].

Romozosumab also significantly improved the BMD at the lumbar spine and at the total hip compared to alendronate. In ARCH, evaluation of BMD at the lumbar spine and total hip showed that **romozosumab substantially and rapidly increased BMD from baseline, and the increase was significantly greater for romozosumab compared to alendronate already at 6 months [10]. BMD continued to increase** and after 12 months of treatment, the absolute differences in BMD from baseline were 8.7% at the lumbar spine and 3.3% at the total hip, with **the improvements in BMD achieved with romozosumab extending beyond 12 months** after transition to anti-resorptive therapy. At 24 months, the absolute differences between romozosumab/alendronate and alendronate alone were 8.0% at the lumbar spine and 3.7% at the total hip [10].

In terms of quality of life (QoL), no significant difference between romozosumab and alendronate was observed for the change from baseline in the EuroQoL five-dimension, five-level health survey (EQ-5D-5L) visual analogue scale (VAS) score at 12 months. However, **romozosumab significantly improved the “physical function” dimension score of the Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) from baseline after 12 months compared to alendronate**, with the LS mean difference between the treatment arms being 1.1 points [16]. Furthermore, **romozosumab significantly reduced the proportion of patients who showed a clinically meaningful change (deterioration) in the “physical function” dimension of the OPAQ-SV, i.e. their physical function, compared to baseline after 12 months by 27% compared to alendronate [16].**

Safety results from the ARCH trial demonstrated that **incidence rates of serious adverse events and adverse events resulting in discontinuation of treatment were generally low for romozosumab and comparable to those of alendronate [10].** An imbalance in major adverse cardiac events (MACE: cardiovascular death, myocardial infarction [MI] or stroke) was observed with romozosumab compared to alendronate [10,17].

In conclusion, in postmenopausal women with osteoporosis who are at a high risk of fracture, romozosumab treatment for 12 months followed by alendronate resulted in significantly lower risks of new fractures than alendronate alone. Furthermore, romozosumab treatment significantly increased the BMD compared to alendronate, with significant differences seen as early as 6 months [10]. **Romozosumab is a treatment option fulfilling the unmet medical need that rapidly can strengthen bones and reduce the risk of fracture when this risk is at its highest.**

### Clinical question 3

Romozosumab is compared to teriparatide in postmenopausal women with a T score below -3 and at least one fragility fracture of the spine within the past 3 years or at least two fragility fractures of the spine (regardless of T score).

**Results from the STRUCTURE trial demonstrated a significant gain in BMD with romozosumab compared to teriparatide.** Romozosumab significantly improved the BMD at both the lumbar spine and the total hip compared to teriparatide as early as 6 months, with absolute differences at 12 months of 4.4% at the lumbar spine and 3.4% at the total hip [11].

Safety results from the STRUCTURE trial demonstrated that **incidence rates of serious adverse events and adverse events resulting in discontinuation of treatment were generally low for romozosumab and comparable to those of teriparatide [11].**

In conclusion, in postmenopausal women with osteoporosis who are at a high risk of fracture, **romosozumab treatment for 12 months significantly increased the BMD compared to teriparatide, with significant differences seen as early as 6 months [11]. Romosozumab is the therapy needed that can rapidly strengthen bones.**

## 4 Literature search

As described in the protocol for the assessment of romosozumab in the treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture (hereafter referred to as the protocol), peer-reviewed head-to-head evidence is available for romosozumab and both comparators defined in the protocol (alendronate and teriparatide). Therefore, performing a literature search to identify further evidence was not required [18]. However, in addition to the evidence for the two head-to-head studies summarized in Table 1, ARCH: NCT01631214 and STRUCTURE: NCT01796301, European Public Assessment Reports (EPARs) for romosozumab and teriparatide were consulted [17,19–21]. There is no EPAR available for alendronate, hence for this comparator drug the Danish Summary of Product Characteristics (SmPC) for FOSAMAX® was consulted instead [22]. For romosozumab, the Food and Drug Administration (FDA) Multi-Discipline Review report was also consulted [23].

### 4.1 Relevant studies

**TABLE 1: RELEVANT STUDIES INCLUDED IN THE ASSESSMENT**

Reference (title, author, journal, year)	Trial name	NCT number	Dates of study (start and expected completion date)	Relevant for clinical question <x>
<u>Title:</u> Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis; <u>Author:</u> K. Saag, et al.; <u>Journal:</u> <i>New England Journal of Medicine</i> ; <u>Year:</u> 2017 [10]	ARCH	NCT01631214	Start: May 4, 2012 Completion: June 29, 2017 [24]	1 & 2
<u>Title:</u> Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial; <u>Author:</u> Langdahl BL, et al.; <u>Journal:</u> <i>Lancet</i> ; <u>Year:</u> 2017 [11]	STRUCTURE	NCT01796301	Start: January 31, 2013 Completion: May 14, 2015 [25]	3

### 4.2 Main characteristics of included studies

#### 4.2.1 ARCH

**TABLE 2: MAIN CHARACTERISTICS OF THE ARCH TRIAL**

Trial name	ARCH
------------	------

NCT number [24]	NCT01631214		
Objective [10]	<i>The objective was to examine the effect of 12 months' treatment with romosozumab followed by alendronate treatment vs. alendronate treatment alone on the risk of new fractures and on safety in postmenopausal women with osteoporosis and a history of fragility fracture.</i>		
Publications – title, author, journal, year [10]	<i>Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427.</i>		
Study type and design [10]	<i>Phase 3, multicenter, international, randomized, double-blind, alendronate-controlled study. Enrolled patients were randomized 1:1 with the use of an interactive voice-response system. Randomization was stratified according to age (&lt;75 versus ≥75 years). Following completion of the double-blind trial period, all patients received open-label weekly oral alendronate until the end of the trial, with blinding to the initial treatment assignment maintained. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment.</i>		
Follow-up time [10]	<i>Median follow-up at the time of the primary analysis (after clinical fractures had been confirmed in ≥330 patients and all the patients had completed the month 24 visit) was 2.7 years (interquartile range 2.2-3.3).</i>		
Population (inclusion and exclusion criteria) [24]	<b>Inclusion criteria</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausal women aged 55-90 years meeting at least one of the following BMD and fracture criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BMD T score at the total hip or femoral neck of ≤-2.50 and EITHER: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ at least 1 moderate (SQ2) or severe (SQ3) vertebral fracture OR</li> <li>▪ at least 2 mild (SQ1) vertebral fractures</li> </ul> </li> <li>○ BMD T score at the total hip or femoral neck of ≤-2.00 and EITHER: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ at least 2 moderate (SQ2) or severe (SQ3) vertebral fractures OR</li> <li>▪ a fracture of the proximal femur 3 to 24 months prior to randomization</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>		
	<b>Exclusion criteria</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• History of metabolic or bone disease (except osteoporosis)</li> <li>• Use of agents affecting bone metabolism</li> <li>• Vitamin D insufficiency</li> <li>• History of solid organ or bone marrow transplants</li> <li>• Hyper- or hypocalcemia</li> <li>• Hyper- or hypothyroidism</li> <li>• Hyper- or hypoparathyroidism</li> <li>• Possible signs of intolerance to alendronate</li> </ul>		
Intervention [10]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Romosozumab 210 mg, subcutaneously, once monthly, for 12 months; N=2,046.</li> <li>• Alendronate 70 mg, orally as tablets, once weekly, for 12 months; N=2,047.</li> </ul> <p><i>After completion of the 12 months treatment, all patients received weekly oral alendronate (70 mg) until the end of the trial. Patients also received daily calcium and vitamin D.</i></p>		
Baseline characteristics [10]	<b>Characteristic<sup>1</sup></b>	<b>Romosozumab (N=2,046)</b>	<b>Alendronate (N=2,047)</b>
	Age, years	74.4 ±7.5	74.2 ±7.5
	Age ≥75 years, n (%)	1,073 (52.4)	1,071 (52.3)

<sup>1</sup> Plus-minus values are means ±SD. There were no significant between-group differences at baseline. Percentages may not total 100 because of rounding.

	<i>Ethnic group<sup>2</sup>, n (%)</i>		
	<i>Hispanic</i>	631 (30.8)	662 (32.3)
	<i>Non-Hispanic</i>	1415 (69.2)	1385 (67.7)
	<i>Geographic region, n (%)</i>		
	<i>Central or Eastern Europe or Middle east</i>	835 (40.8)	798 (39.0)
	<i>Latin America</i>	674 (32.9)	727 (35.5)
	<i>Western Europe, Australia, or New Zealand</i>	269 (13.1)	264 (12.9)
	<i>Asia-Pacific or South Africa</i>	213 (10.4)	216 (10.6)
	<i>North America</i>	55 (2.7)	42 (2.1)
	<i>Body mass index</i>	25.46 ±4.41	25.36 ±4.42
	<i>BMD T score</i>		
	<i>Lumbar spine</i>	-2.94 ±1.25	-2.99 ±1.24
	<i>Total hip</i>	-2.78 ±0.68	-2.81 ±0.67
	<i>Femoral neck</i>	-2.89 ±0.49	-2.90 ±0.50
	<i>Previous osteoporotic fracture at ≥45 years of age, n (%)</i>	2,022 (98.8)	2,029 (99.1)
	<i>Prevalent vertebral fracture, n (%)</i>	1,969 (96.2)	1,964 (95.9)
	<i>Grade of most severe vertebral fracture<sup>3</sup></i>		
	<i>Mild</i>	68 (3.3)	73 (3.6)
	<i>Moderate</i>	532 (26.0)	570 (27.8)
	<i>Severe</i>	1,369 (66.9)	1,321 (64.5)
	<i>Previous nonvertebral fracture at ≥45 years of age, n (%)</i>	767 (37.5)	770 (37.6)
	<i>Previous hip fracture, n (%)<sup>4</sup></i>	175 (8.6)	179 (8.7)
	<i>FRAX score<sup>5</sup></i>	20.2 ±10.2	20.0 ±10.1
	<i>Median serum β-CTX (IQR), ng/L<sup>6</sup></i>	276.0 (166.0-407.0)	230.0 (137.0-388.0)
	<i>Median serum P1NP (IQR), µg/L<sup>6</sup></i>	50.6 (37.5-64.7)	44.7 (32.7-64.4)
	<i>Median 25-hydroxyvitamin D (IQR), ng/mL</i>	28.4 (24.0-34.8)	27.6 (24.0-34.2)
Primary and secondary endpoints [10]	<p><i>The primary endpoints were:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>the cumulative incidence of new vertebral fracture at 24 months</i></li> <li><i>the cumulative incidence of clinical fracture (nonvertebral and symptomatic vertebral fracture) at the time of the primary analysis</i></li> </ul> <p><i>Secondary endpoints were:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Incidence of new vertebral fracture at 12 months</i></li> <li><i>Incidence of clinical fracture<sup>7</sup> at 12 months and at primary analysis</i></li> <li><i>Incidence of new nonvertebral fracture at 12 months, 24 months and at primary analysis</i></li> </ul>		

<sup>2</sup> Ethnic group was reported by the patient.

<sup>3</sup> The grade of the most severe vertebral fracture was assessed with the use of the Genant grading scale.

<sup>4</sup> Previous hip fracture excludes pathologic or high-trauma hip fracture.

<sup>5</sup> The score on the Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), developed by the World Health Organization, indicates the 10-year probability of major osteoporotic fracture, expressed as a percentage and calculated with BMD.

<sup>6</sup> Data shown are for the 266 patients (138 in the romosozumab group and 128 in the alendronate group) who enrolled in the biomarker substudy and who had measurements of bone-turnover markers both at baseline and at one or more visits after baseline.

<sup>7</sup> Clinical fracture includes nonvertebral and symptomatic vertebral fracture.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidence of clinical vertebral fracture at 12 months and 24 months</li> <li>• Incidence of major osteoporotic fracture<sup>8</sup> at 12 months and at primary analysis</li> <li>• Incidence of osteoporotic fracture at 12 months and at primary analysis</li> <li>• Incidence of new major nonvertebral fracture<sup>9</sup> at primary analysis</li> <li>• Incidence of new hip fracture at 12 months, 24 months and at primary analysis</li> <li>• Incidence of new or worsening vertebral fracture at 12 months and 24 months</li> <li>• Percentage change from baseline in BMD by DXA at the lumbar spine, total hip and femoral neck at 12 months, 24 months and 36 months</li> </ul>
Method of analysis [10]	<b>Efficacy analyses</b>
	<p>All efficacy analyses were intention-to-treat analyses.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analyses of vertebral-fracture endpoints included all randomly assigned patients with a baseline radiograph and at least one radiograph obtained after baseline. Missing values were imputed by carrying forward the last non-missing post-baseline value prior to the missing value.</li> <li>• For the incidence of new vertebral and new or worsening vertebral fractures, risk ratios were determined by means of the Mantel–Haenszel method and treatment comparison was assessed with the use of a logistic-regression model with adjustment for age (&lt;75 vs. ≥75 years), the presence or absence of severe vertebral fracture at baseline, and baseline BMD T score at the total hip.</li> <li>• Kaplan-Meier estimates were used to summarize the cumulative incidences of other fractures and a stratified Cox proportional hazards model with adjustment for age (&lt;75 vs. ≥75 years), the presence or absence of severe vertebral fracture at baseline, and baseline BMD T score at the total hip was used as a basis to assess treatment comparisons.</li> <li>• Percentage changes from baseline in BMD were assessed in patients who had a baseline measurement and at least one measurement after baseline. Treatment comparisons were conducted by means of a repeated-measures model with adjustment for treatment, age category, the presence or absence of severe vertebral fracture at baseline, visit, treatment-by-visit interaction, and baseline BMD as fixed effects, with machine type and interaction between baseline BMD and machine type as covariates, with the use of an unstructured variance–covariance structure.</li> </ul> <p>If the differences in both primary end points were significant with the use of the Hochberg procedure, a fixed-sequence testing procedure was used for BMD and the incidence of nonvertebral fracture. The nonvertebral-fracture endpoint was tested using a group sequential approach at the primary analysis and the final analysis based on a 1-sided test (<math>\alpha=0.025</math>). At the primary analysis, a Lan–DeMets alpha spending function was used to determine the statistical significance. All remaining secondary and exploratory efficacy endpoints were analyzed at a significance level of 0.05 (two-sided).</p>
	<b>Safety analysis</b>
	<p>The safety analysis included all randomly assigned patients who received at least one dose of romosozumab or alendronate in the double-blind period. Incidence rates at the time of the primary analysis were cumulative and included all events in the double-blind and open-label periods in patients who received at least one dose of open-label alendronate. A logistic-regression model was used to estimate odds ratios and confidence intervals for serious cardiovascular adverse events.</p>

<sup>8</sup> Major osteoporotic fracture includes fractures of the hip, forearm, and humerus that are not associated with a pathologic fracture regardless of trauma severity, and clinical vertebral fractures.

<sup>9</sup> Major nonvertebral fracture includes fractures of the pelvis, distal femur, proximal tibia, ribs, proximal humerus, forearm and hip.

Subgroup analyses [26]	<p>The new vertebral fracture through month 12 or month 24, clinical fracture and nonvertebral fracture through month 12 or at primary analysis endpoints were analyzed within each of the following subgroups:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age stratification as randomized (&lt;75 years, ≥75 years)</li> <li>• Prevalent vertebral fracture status at baseline (moderate or severe; based on most severe Genant semiquantitative grade at baseline on screening spinal radiograph)</li> <li>• Number of vertebral fractures at baseline (1, 2, ≥3; based on screening spinal radiograph)</li> <li>• Race (Caucasian and non-Caucasian)</li> <li>• Geographic region <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Europe, Asia Pacific, and South Africa</li> <li>○ North America (including Canada and United States)</li> <li>○ Central/Latin America (including Mexico, Argentina, Peru and Brazil)</li> </ul> </li> <li>• Baseline lumbar spine BMD T score (tertiles, for new vertebral fracture only)</li> <li>• Baseline total hip BMD T score (tertiles, for clinical and nonvertebral fracture only)</li> <li>• Baseline femoral neck BMD T score (tertiles, for clinical and nonvertebral fracture)</li> <li>• FRAX score for major osteoporotic fracture (tertiles)</li> <li>• History of nonvertebral fracture at age ≥55 years (yes, no)</li> <li>• Prior use of osteoporotic medication (yes, no)</li> </ul> <p>All subgroup analyses were prespecified. Treatment-by-subgroup interactions were assessed with the use of the same statistical approach that was used to test the main treatment effect, without adjusting for multiple comparisons.</p>
------------------------	---

**B-CTX:** β-isomer of the C-terminal telopeptide of type I collagen; **BMD:** bone mineral density; **DXA:** dual-energy x-ray absorptiometry; **FRAX:** Fracture Risk Assessment Tool; **IQR:** interquartile range; **P1NP:** procollagen type 1 N-terminal propeptide; **SQ:** semiquantitative grade.

#### 4.2.2 STRUCTURE

**TABLE 3: MAIN CHARACTERISTICS OF THE [STRUCTURE TRIAL](#)**

Trial name	<i>STRUCTURE</i>
NCT number [25]	<i>NCT01796301</i>
Objective [11]	<i>The objective was to compare the effects of 12 months of romosozumab versus 12 months teriparatide treatment on BMD in women with postmenopausal osteoporosis transitioning from bisphosphonate therapy.</i>
Publications – title, author, journal, year [11]	<i>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 Sep 30;390(10102):1585-1594.</i>
Study type and design [11]	<i>Randomized, phase 3, multicenter, international, open-label, teriparatide-controlled study. Enrolled patients were randomly assigned 1:1 via a central interactive voice response system according to a computer-generated schedule prepared by the sponsor before the study. Treatment was open label, but investigators assessing efficacy endpoints were masked to treatment assignment.</i>
Follow-up time [11]	<i>Follow-up time was 12 months.</i>
	<b><i>Inclusion criteria</i></b>



Population (inclusion and exclusion criteria) [25]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Postmenopausal women aged 55-90 years meeting the following BMD, fracture and prior treatment criteria:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>BMD T score <math>\leq</math> -2.50 at the lumbar spine, total hip or femoral neck</i></li> <li>○ <i>History of nonvertebral fracture after age 50 or vertebral fracture at any time</i></li> <li>○ <i>Received oral bisphosphonate therapy for at least 3 years immediately prior to screening</i></li> </ul> </li> </ul>		
	<b>Exclusion criteria</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Use of other agents affecting bone metabolism including strontium ranelate, fluoride (for osteoporosis), odanacatib (MK-0822) or any other cathepsin K inhibitor, IV bisphosphonates, denosumab, teriparatide or any parathyroid hormone analogs, systemic oral or transdermal estrogen, SERMs, activated vitamin D3, vitamin K2, calcitonin, tibolone, cinacalcet, systemic glucocorticosteroids.</i></li> <li>• <i>History of metabolic or bone disease (except osteoporosis) that may interfere with the interpretation of study results, such as sclerosteosis, Paget's disease, rheumatoid arthritis, osteomalacia, osteogenesis imperfecta, osteopetrosis, ankylosing spondylitis, Cushing's disease, hyperprolactinemia, and malabsorption syndrome</i></li> <li>• <i>Vitamin D insufficiency, defined as 25 (OH) vitamin D levels &lt; 20 ng/mL, as determined by the central laboratory</i></li> <li>• <i>Current hyper- or hypocalcemia</i></li> <li>• <i>Current, uncontrolled hyper- or hypothyroidism</i></li> </ul>		
Intervention [11]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Romosozumab 210 mg, subcutaneously, once monthly, for 12 months; N=218</i></li> <li>• <i>Teriparatide 20 <math>\mu</math>g, subcutaneously, once daily, for 12 months; N=218</i></li> </ul>		
Baseline characteristics [11]	<b>Characteristic<sup>10</sup></b>	<b>Romosozumab (N=218)</b>	<b>Teriparatide (N=218)</b>
	Mean age (SD), years	71.8 (7.4)	71.2 (7.7)
	Race, n (%)		
	White	191 (88)	196 (90)
	Other	23 (11)	18 (8)
	American Indian or Alaska native	4 (2)	1 (<1)
	Asian	0	2 (1)
	Multiple	0	1 (<1)
	Oral bisphosphonate use in the 3 years before screening, n (%)	218 (100)	218 (100)
	Alendronate in the year before screening, n (%)	218 (100)	216 (99)
	Mean duration of previous bisphosphonate use (SD), years	6.2 (2.9)	6.2 (2.9)
Mean duration of previous alendronate use (SD), years	5.5 (3.2)	5.8 (3.1)	
Alendronate use in the 3 years before the study, n (%)	192 (88)	202 (93)	
Mean BMD T score (SD)			
Total hip	-2.27 (0.75)	-2.21 (0.72)	
Femoral neck	-2.49 (0.67)	-2.43 (0.66)	
Lumbar spine	-2.83 (1.10)	-2.87 (1.04)	

<sup>10</sup> Data are mean (SD), n (%), or median (IQR).

	Median serum CTX (IQR), pmol/L <sup>11</sup>	982 (654-1,348)	1,012 (732-1,378)
	Median serum P1NP (IQR), µmol/L <sup>12</sup>	0.33 (0.24-0.45)	0.33 (0.27-0.44)
	Previous fracture, n (%)	218 (100)	217 (<100)
	Mean total hip cortical volumetric BMD by QTC (SD), mg/cm <sup>3</sup>	472.8 (64.3)	475.8 (57.5)
	Mean total hip integral volumetric BMD by QTC (SD), mg/cm <sup>3</sup>	194.9 (38.9)	194.5 (34.4)
	Mean hip strength under fall loading conditions (SD), N	2,892 (494)	2,923 (506)
Primary and secondary endpoints [11]	<p>The primary endpoint was the percentage change from baseline in areal BMD by DXA at the total hip through month 12 (mean of months 6 and 12). Secondary endpoints were:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage change from baseline in areal BMD by DXA at the total hip, femoral neck and lumbar spine at months 6 and 12</li> <li>Percentage change from baseline in hip strength estimated by finite element analysis at months 6 and 12</li> <li>Percentage change from baseline in cortical and integral volumetric BMD and integral volumetric BMC by QCT at the hip at months 6 and 12</li> </ul>		
Method of analysis [11]	<b>Efficacy analyses</b>		
	<p>All efficacy analyses were intention-to-treat analyses.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All patients with a baseline measurement and at least one post-baseline measurement were included in the analyses of primary and secondary efficacy endpoints.</li> <li>The analysis of the primary endpoint employed a linear mixed effects model for repeated measures. The model included main effects for treatment group, visit (categorical), baseline serum CTX, baseline hip DXA areal BMD value, DXA machine type (categorical), and machine type by baseline value interaction as fixed effects using an unstructured within-subject variance-covariance structure.</li> <li>The percentage change from baseline in the secondary DXA areal BMD endpoints (including total hip, lumbar spine, and femoral neck) used the same linear mixed effects model for repeated measures as did the analysis of the primary endpoint, apart from the addition of the treatment-by-visit interaction.</li> <li>The analysis of the percentage change from baseline in secondary quantitative CT endpoints used the same model as the secondary DXA areal BMD endpoints model, apart from the replacement of the baseline DXA areal BMD by the baseline QCT parameter value and the removal of the DXA machine type variable.</li> </ul> <p>A planned two-step, step-down, fixed-sequential testing procedure was used for the primary and key secondary efficacy endpoints for treatment comparisons for multiplicity adjustment to maintain the overall significance level at 0.05.</p>		
	<b>Safety analysis</b>		
	<p>The safety analysis included all patients who received at least one dose of investigational product. Patients in this subset were analyzed according to the actual treatment received. Safety endpoints were summarized descriptively.</p>		
Subgroup analyses [11,27]	<p>There were no subgroup analyses.</p>		

<sup>11</sup> Premenopausal reference range for serum CTX: 861-3,875 pmol/L.

<sup>12</sup> Premenopausal reference range for serum P1NP: 0.23-0.82 µmol/L.

---

**BMC:** bone mineral content; **BMD:** bone mineral density; **CTX:** C-terminal telopeptide of type I collagen; **DXA:** dual-energy x-ray absorptiometry; **IQR:** interquartile range; **P1NP:** procollagen type 1 N-terminal propeptide; **QCT:** quantitative CT; **SERM:** selective estrogen receptor modulator.

## 5 Data and methods

The following sections describe the methods used when processing data.

The various studies that make up the individual data points in the data set do not necessarily report all outcome measures in a consistent fashion, i.e. some publications report a point estimate and standard error, while others report a 95% confidence interval (CI). Consequently, an imputation step was required to ensure a consistent reporting format for all the individual studies. The imputation of missing values for each of the statistics was performed as described in the following sections.

### 5.1 Endpoints

The application includes comparisons of romosozumab and one or more of the comparators defined in the protocol on basis of both binary and continuous outcomes/endpoints. The endpoints are classified as follows:

#### Binary:

- Incidence of fractures
- Incidence of adverse reactions
- Quality of life: Patients with a clinically meaningful change in the three dimensions of OPAQ-SV

#### Continuous:

- Change in BMD
- Quality of life: Change from baseline in the EQ-5D-5L VAS score
- Quality of life: Change from baseline in the scores of the three dimensions of OPAQ-SV

### 5.2 Binary outcomes

#### 5.2.1 Endpoint point estimates and 95% confidence intervals for risk ratio outcomes

For binary outcomes with missing endpoint estimates, the point estimate for the risk was calculated as the number of events divided by the number of patients in that treatment arm. The 95% CI for the endpoint was then calculated using a normal approximation as:

$$\hat{p} \pm 1.96 \times \sqrt{\frac{\hat{p} \times (1 - \hat{p})}{n}}$$

( $\hat{p}$  refers to the estimated risk in the given treatment arm).

#### 5.2.2 Absolute and relative effects for risk ratio outcomes

##### 5.2.2.1 Risk ratio point estimate

For binary outcomes for which the relative effect estimate was missing, and the relative effect measure of interest was RR, RR was calculated using the number of events and sample sizes for the romosozumab (“Rom”) arm and the comparator arm (teriparatide or alendronate) according to the following formula:

$$Relative\ risk = \frac{\frac{events_{Rom}}{N_{Rom}}}{\frac{events_{comparator}}{N_{comparator}}}$$

### 5.2.2.2 95% confidence interval

The 95% CI for the RR was calculated on the log scale and then transformed back to the original scale. The 95% CI on the log scale was calculated as:

$$\log(RR) \pm SE(\log(RR)) \times 1.96$$

where the standard error (SE) is calculated as defined in the meta package ([28]):

$$SE(\log(RR)) = \sqrt{\frac{1}{events_{comparator}} + \frac{1}{events_{Rom}} - \frac{1}{N_{comparator}} - \frac{1}{N_{Rom}}}$$

### 5.2.2.3 P-value

The p-value for the RR was calculated for the hypothesis test that the  $\log(RR)$  is equal to zero, against the two-sided alternative. The test statistic was calculated as:

$$z = \frac{\log(RR) - 0}{SE(\log(RR))}$$

### 5.2.2.4 Absolute point estimates and 95% confidence interval

For binary endpoints where the reported relative effect measure was the RR, point estimates and 95% CIs for the absolute effect (risk difference, RD) were derived from the corresponding RR point estimate and 95% CI using the following formula:

$$RD = ACR \times RR - ACR$$

where ACR is an assumed event rate. The reported event rate in the comparator arm of the study (teriparatide or alendronate) was used as the ACR.

## 5.2.3 Endpoints and absolute effects for hazard ratio outcomes

For binary outcomes for which the relative effect measure was HR, published figures showing Kaplan-Meier (KM) curves were digitized using the Digitizeit software package [29]. The resulting data were then analyzed using the survival package in R [30], using data recorded until the time point of interest.

### 5.2.3.1 Endpoint point estimates and 95% confidence interval

For endpoints reporting a HR for the relative treatment effect, the missing point estimates of the endpoint were derived from the point estimates of the survival fraction from the KM curve constructed using the digitized data. The 95% CI was calculated using the methodology as implemented in the survfit function of the survival package and the log-scale approach [31].

### 5.2.3.2 Absolute point estimates and 95% confidence interval

For endpoints reporting a HR for the relative treatment effect, the missing point estimates of the absolute effect were calculated by taking the difference of the endpoint point estimates derived from the KM curve. No CIs were calculated for these estimates.

## 6 Clinical questions

6.1 [Clinical question 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 **and** [clinical question 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?

### 6.1.1 Presentation of relevant studies

#### 6.1.1.1 ARCH Phase III Clinical Trial

The ARCH trial was a phase III multicentre, international, randomized, double-blind, alendronate-controlled study with the objective of examining the effect of 12 months' treatment with romosozumab followed by alendronate treatment vs. alendronate treatment alone on the risk of new fractures and on safety in postmenopausal women with osteoporosis and a history of fragility fracture. Patients were required to be postmenopausal women with EITHER:

- a BMD T score at the total hip or femoral neck of  $\leq -2.50$  and *either* at least 1 moderate (semiquantitative grade [SQ]2) or severe (SQ3) vertebral fracture *or* at least 2 mild (SQ1) vertebral fractures OR
- a BMD T score at the total hip or femoral neck of  $\leq -2.00$  and *either* at least 2 moderate (SQ2) or severe (SQ3) vertebral fractures *or* a fracture of the proximal femur 3 to 24 months prior to randomization [10,24].

Patients were not allowed to use agents affecting bone metabolism [24].

Enrolled patients (N=4,093) were randomized in a 1:1 ratio to receive either monthly subcutaneous romosozumab (210 mg) or weekly oral alendronate (70 mg) in a blinded fashion for 12 months, followed by open-label alendronate in both groups, with blinding to the initial treatment assignment maintained. Patients continued alendronate treatment until the time of the primary analysis, which was performed when events of clinical fracture (nonvertebral and symptomatic vertebral fracture) had been confirmed in at least 330 patients and all the patients had completed the month 24 visit [10].

The ARCH study focused on fracture outcomes and continued beyond 12 months, allowing assessment of the impact of transitioning from romosozumab to anti-resorptive therapy with alendronate. The primary endpoints in ARCH were 1) the cumulative incidence of new vertebral fracture at 24 months and 2) the cumulative incidence of clinical fracture at the time of the primary analysis [10].

### 6.1.2 Results per study

#### 6.1.2.1 Description of populations and results presented

In both clinical question 1 and 2 defined in the protocol, the comparator is alendronate, but the populations differ in terms of fracture type history. However, clinical question 1 and 2 will be addressed collectively in the following paragraphs as results for subpopulations matching the populations defined in each of the clinical questions exactly are not available and are not statistically justifiable to produce using data from the ARCH trial. Therefore, results for the same study population will be used in answering clinical questions 1 and 2, with this study population being the intention-to-treat (ITT) population. Results for the ARCH ITT population can be used in answering both clinical questions 1 and 2 for the following reasons:

- The mean BMD T scores at baseline ranged from -2.80 to -2.96 and were therefore below -2.5 at all measurement sites (lumbar spine, total hip and femoral neck), matching the T score defined in both clinical questions [10]
- Almost all patients had a prevalent vertebral fracture at baseline (96%), i.e. had a history of vertebral fragility fracture [10]
- A substantial percentage of patients (38%) had a previous nonvertebral fracture<sup>13</sup>, with the nonvertebral fracture types defined in clinical question 1 (pelvis, hip, humerus and forearm) constituting the majority of these [10,32]

In conclusion, ITT population results from ARCH will be used in answering both clinical question 1 and 2 and can appropriately be so based on the BMD T score and fracture history characteristics of this population.

Table 4 provides an overview of the protocol-defined endpoints, results presented for each of these and the rationales for any protocol deviations.

**TABLE 4: OVERVIEW OF PROTOCOL-DEFINED ENDPOINTS AND RESULTS PRESENTED**

Protocol-defined endpoint <sup>14</sup> [18]	Results requested [18]	Results presented	Rationale for protocol deviation
Fractures	Incidence of vertebral fractures at 12 and 24 months	Incidence of new vertebral fractures at 12 and 24 months	N/A
	Incidence of hip fractures at 12 and 24 months	Incidence of hip fractures at 12 months, 24 months and at primary analysis <sup>15</sup>	Results with longest follow-up time available are presented to support long-term treatment effect of romosozumab
	Incidence of nonvertebral fractures at 12 and 24 months	Incidence of nonvertebral fractures at 12 months, 24 months and at primary analysis <sup>15</sup>	
BMD	Change from baseline in BMD measured at the back at 12 and 24 months	Percentage change from baseline in BMD measured at the lumbar spine at 12 months, 24 months and 36 months	
	Change from baseline in BMD measured at the hip at 12 and 24 months	Percentage change from baseline in BMD measured at the total hip at 12 months, 24 months and 36 months	
Adverse reactions	Percentage of patients experiencing a serious treatment-related adverse event at 12 and 24 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of patients experiencing a serious treatment-related</li> </ul>	Frequencies of serious treatment-related adverse events at 24 months are not published; therefore,

<sup>13</sup> Nonvertebral fractures exclude fractures of the skull, facial bones, fingers, toes, spine, tailbone and high trauma severity/pathological fractures as per protocol.

<sup>14</sup> Data with the longest follow-up time available are requested for all endpoints.

<sup>15</sup> Median follow-up at the time of the primary analysis was 2.7 years.

		<p>adverse event at 12 months</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of patients experiencing a serious treatment-emergent adverse event at primary analysis<sup>16</sup></li> </ul>	serious treatment-emergent adverse events at primary analysis are presented instead
	Percentage of patients discontinuing treatment due to a treatment-related adverse event at 12 and 24 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of patients discontinuing treatment due to a treatment-related adverse event at 12 months</li> <li>Percentage of patients discontinuing treatment due to a treatment-emergent adverse event at primary analysis<sup>16</sup></li> </ul>	Frequencies of discontinuations due to treatment-related adverse events at 24 months are not published; therefore, discontinuations due to treatment-emergent adverse events at primary analysis are presented instead
	Qualitative description of the adverse event profile for romosozumab and standard treatments	Qualitative description of the adverse event profile for romosozumab and standard treatments	N/A
Quality of life	EQ-5D index score at 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>Change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at 12 months</li> <li>Change from baseline in the three dimension scores of OPAQ-SV at 12 months</li> <li>Percentage of patients with a clinically meaningful change (deterioration) in the three dimension scores of OPAQ-SV at 12 months compared to baseline</li> </ul>	EQ-5D index score was not assessed in the trial; therefore, EQ-5D-5L VAS score results are presented instead. However, as the VAS score is only a simple quantitative measure of the patient's perception of their overall health [33], OPAQ-SV results that are more descriptive in nature are also presented to elucidate differences in QoL. Binary OPAQ-SV results are presented together with the continuous ones to describe the influence of the change in the OPAQ-SV endpoint for the individual patient

**BMD:** bone mineral density; **EQ-5D:** EuroQol five-dimension health survey; **EQ-5D-5L:** EuroQol five-dimension, five-level health survey; **OPAQ-SV:** Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; **VAS:** visual analogue scale.

<sup>16</sup>Median follow-up at the time of the primary analysis was 2.7 years.

All relevant results from the ARCH trial are provided in Table 15.

#### 6.1.2.2 Fractures

In the ARCH trial, lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine were obtained at screening, at months 12 and 24, and every 12 months thereafter until the time of the primary analysis. Radiographs were assessed at a central imaging center, as were nonvertebral fractures. New vertebral fractures occurred when there was  $\geq 1$  grade increase from the previous grade of 0 in any vertebra from T4 to L4 on the Genant Semiquantitative Scoring Method. Nonvertebral fracture was defined as a fracture present on a copy of radiographs or other diagnostic images, excluding skull, facial, mandible, cervical vertebrae, thoracic vertebrae, lumbar vertebrae, metacarpus, finger phalanges, and toe phalanges. In addition, fractures associated with high trauma severity or pathologic fractures were excluded. Hip fracture was a subset of nonvertebral fractures including femur neck, femur intertrochanter, and femur subtrochanter [10,17].

##### 6.1.2.2.1 New vertebral fracture

Results from the ARCH trial demonstrated a significant advantageous effect of romosozumab on the cumulative incidence of new vertebral fracture. As evident from Figure 1,

Table 5 and Table 15, 12 months' treatment with romosozumab provided a statistically significant reduction in the risk of new vertebral fracture of 37% compared to alendronate. The romosozumab group had an incidence of new vertebral fracture at 12 months of 4.0% compared to 6.3% in the alendronate group, meaning that an absolute difference in the incidence of vertebral fracture of -2.33% was observed in the ARCH trial at 12 months [10].

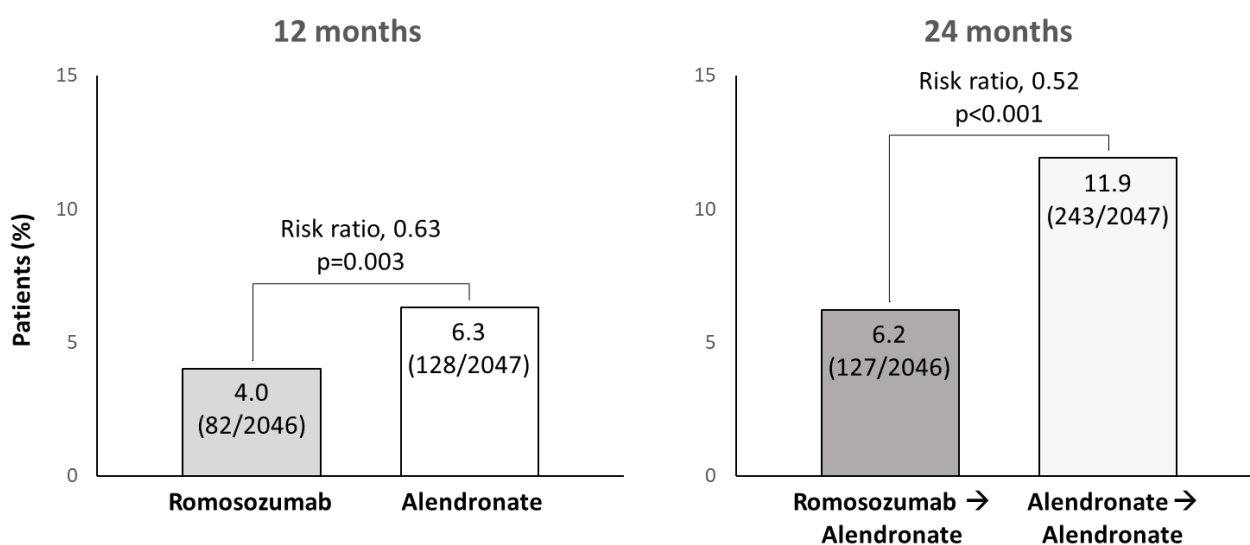
The significant reduction in the risk of new vertebral fractures with 12 months of romosozumab treatment was maintained following transition from romosozumab to alendronate in patients with severe osteoporosis at high risk of fracture as evident from Figure 1,

Table 5 and Table 15. Over a period of 24 months, treatment with romosozumab followed by alendronate resulted in a 48% lower risk of new vertebral fracture than alendronate alone. The romosozumab/alendronate group and alendronate alone group had an incidence of new vertebral fracture at 24 months of 6.2% and 11.9%, respectively, meaning that an absolute difference in the incidence of new vertebral fracture of -5.71% was observed at 24 months [10].

Based on the results in

Table 5 and Table 15, the minimal clinically relevant differences for the incidence of vertebral fractures at both 12 months and 24 months were achieved in favor of romosozumab.





**FIGURE 1: CUMULATIVE INCIDENCE OF NEW VERTEBRAL FRACTURE AT 12 MONTHS AND 24 MONTHS IN THE ARCH TRIAL.**

REFERENCE: ADAPTED FROM [10]

**TABLE 5: SUMMARY OF NEW VERTEBRAL FRACTURE RESULTS IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=2,046)	Alendronate (N=2,047)
Cumulative incidence of new <b>vertebral fracture at 12 months</b> , % (95% CI)	4.0 (3.16 to 4.86)	6.3 (5.20 to 7.30)
Absolute difference, % (95% CI)	-2.33 (-3.34 to -0.95), p=0.003	
Relative difference, RR (95% CI)	0.63 (0.47 to 0.85), p=0.003	
Minimal clinically relevant difference, %	-1.0	
Cumulative incidence of new <b>vertebral fracture at 24 months</b> , % (95% CI)	6.2 (5.16 to 7.25)	11.9 (10.47 to 13.27)
Absolute difference, % (95% CI)	-5.71 (-7.14 to -4.05), p<0.001	
Relative difference, RR (95% CI)	0.52 (0.40 to 0.66), p<0.001	
Minimal clinically relevant difference, %	-3.0	

CI: confidence interval; RR: risk ratio. References: [10,18]

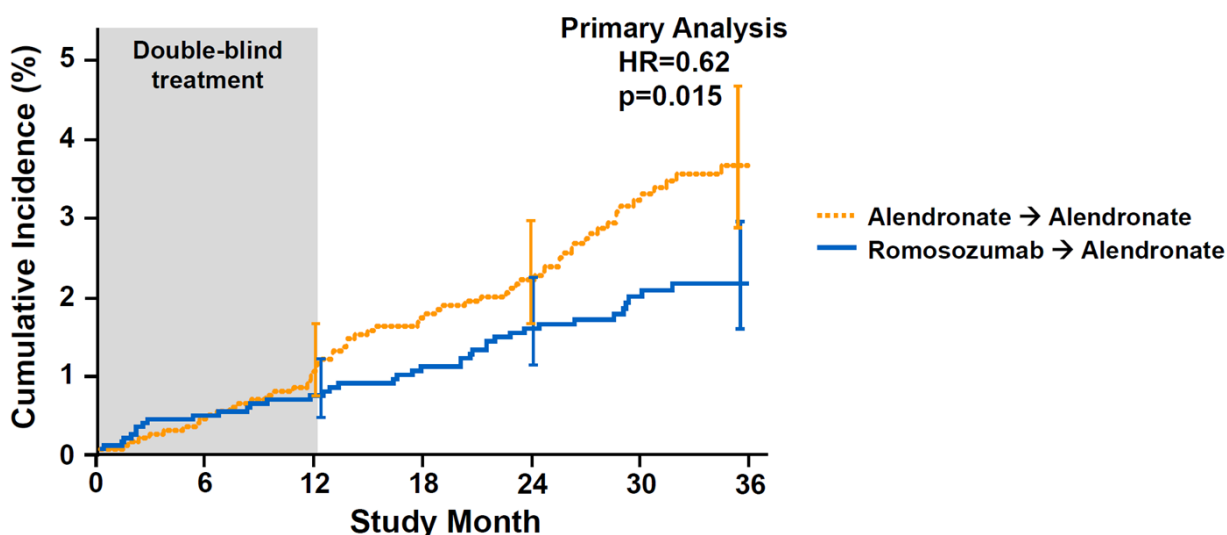
#### 6.1.2.2.2 Hip fracture

The HR point estimates and 95% CIs for hip fractures were derived using the Cox proportional hazards model, which is based on the proportional hazard assumption. As the proportional hazard assumption is met, the HR is constant over time. Hence, only HRs at the primary analysis time point are stated since this time point encompasses more data due to a longer follow-up than the time points of 12 months and 24 months, thereby making the HR estimate at the primary analysis more accurate.

As evident from Figure 2, Table 6 and Table 15, patients treated with romosozumab had a numerically lower cumulative incidence of hip fractures at 12 months than patients treated with alendronate, with incidences of 0.7% vs. 1.1%, respectively. The resulting absolute difference of -0.3% for romosozumab compared to alendronate was in the lower end, which was not unexpected at this early timepoint given the low hip fracture event rates [10]. According to the recommendations by WHO, the 10-year probability of a hip fracture is between 5.0% and 7.5%. This is approximately 3 times lower than the probability of experiencing

a vertebral fracture, which is 15% to 20% [17]. Therefore, the probability of observing a sufficient number of hip fractures at 12 months to demonstrate a profound absolute difference between treatment arms at that timepoint is considered to be low.

Over a period of 24 months, treatment with romosozumab followed by alendronate resulted in a fracture rate of 1.6% compared to 2.3% with alendronate alone as seen in Figure 2, Table 6 and Table 15. At the time of the primary analysis (median follow-up was 2.7 years), romosozumab followed by alendronate resulted in a significant reduction in the risk of hip fractures of 38% compared to alendronate alone. As the HR is constant over time, the significant reduction in the risk of hip fractures of 38% for romosozumab compared to alendronate observed at the primary analysis is transferable to the time points of 12 months and 24 months. The cumulative incidence of hip fracture at primary analysis in the romosozumab/alendronate group was 2.2% and 3.6% in the alendronate alone group, meaning that an absolute difference in the incidence of hip fracture of -1.4% was observed after a median follow-up time of 2.7 years [10]. The hip fracture cumulative incidences at primary analysis was read from the Kaplan-Meier curve at the median follow-up time of 33 months [23]. At the primary analysis, the 24-month minimal clinically relevant difference of 1% for the incidence of hip fractures [18] was achieved in favor of romosozumab.



**FIGURE 2: KAPLAN-MEIER CURVE OF THE CUMULATIVE INCIDENCE OF FIRST HIP FRACTURE IN THE TIME-TO-EVENT ANALYSIS IN THE ARCH TRIAL**

HR: HAZARD RATIO. REFERENCE: ADAPTED FROM [34]

**TABLE 6: SUMMARY OF HIP FRACTURE RESULTS IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=2,046)	Alendronate (N=2,047)
Cumulative incidence of <b>hip fracture at 12 months</b> , % (95% CI)	0.7 (0.4 to 1.2)*	1.1 (0.7 to 1.7)*
Absolute difference, % (95% CI)	-0.3 (-0.9 to 0.3)	
Minimal clinically relevant difference, %	-0.50	
Cumulative incidence of <b>hip fracture at 24 months</b> , % (95% CI)	1.6 (1.1 to 2.3)*	2.3 (1.7 to 3.1)*
Absolute difference, % (95% CI)	-0.6 (-1.4 to 0.2)	
Minimal clinically relevant difference, %	-1.0	

Cumulative incidence of <b>hip fracture at primary analysis</b> , % (95% CI)	2.2 (1.5 to 2.8)*	3.6 (2.8 to 4.4)*
Absolute difference, % (95% CI)	-1.4 (N/A), p=0.015	
Relative difference, HR (95% CI)	0.62 (0.42 to 0.92), p=0.015	

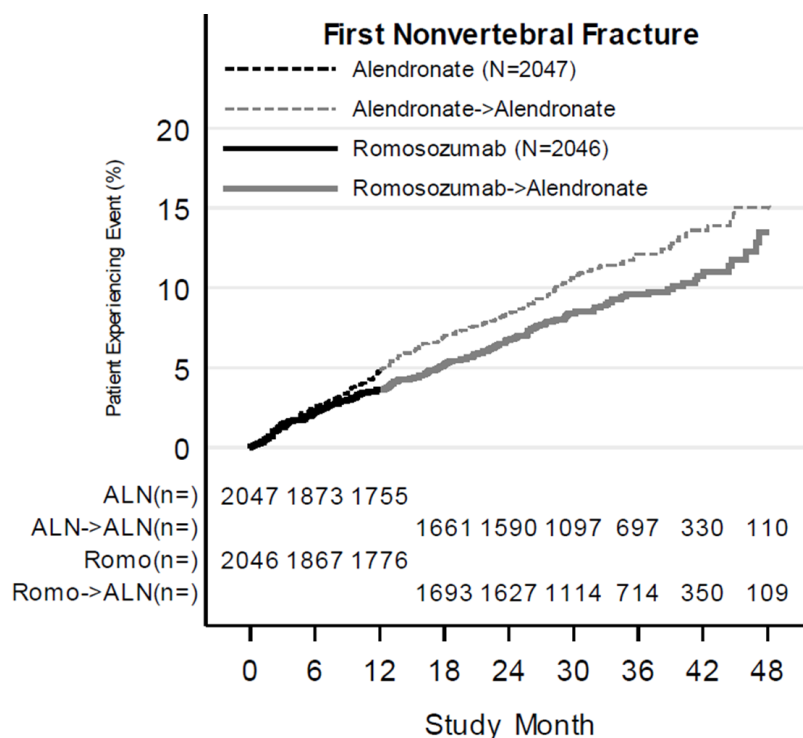
*CI: confidence interval; HR: hazard ratio. \*Kaplan-Meier estimates. References: [10,17,18,23,34]*

#### 6.1.2.2.1 Nonvertebral fracture

The HR point estimates and 95% CIs for nonvertebral fractures were derived using the Cox proportional hazards model, which is based on the proportional hazard assumption. As the proportional hazard assumption is met, the HR is constant over time. Hence, only HRs at the primary analysis time point are stated since this time point encompasses more data due to a longer follow-up than the time points of 12 months and 24 months, thereby making the HR estimate at the primary analysis more accurate.

In the ARCH trial, nonvertebral fractures excluded fractures of the skull, facial bones, metacarpals, fingers and toes. As evident from Figure 3, Table 7 and Table 15, a numerically lower cumulative incidence of nonvertebral fracture was observed at 12 months with romosozumab than alendronate, with incidences of 3.6% vs. 4.9% respectively. An absolute difference in the incidence of nonvertebral fracture of -1.4% was observed [10], meaning that the minimal clinically relevant difference for nonvertebral fractures at 12 months was achieved in favor of romosozumab.

Over a period of 24 months, treatment with romosozumab followed by alendronate resulted in a cumulative incidence of nonvertebral fracture of 6.8% compared to 8.4% with alendronate alone. At the primary analysis (median follow-up was 2.7 years), romosozumab followed by alendronate resulted in a statistically significant reduction in the risk of nonvertebral fractures of 19% compared to alendronate alone. The romosozumab/alendronate group had an incidence of nonvertebral fracture at primary analysis of 9.0% compared to 11.4% in the alendronate alone group, meaning that an absolute difference in the incidence of nonvertebral fracture of -2.4% was observed in the ARCH trial at the primary analysis [10].



**FIGURE 3: KAPLAN-MEIER CURVE OF THE CUMULATIVE INCIDENCE OF FIRST NONVERTEBRAL FRACTURE IN THE TIME-TO-EVENT ANALYSIS IN THE ARCH TRIAL**

ALN: ALENDRONATE; ROMO: ROMOSUZUMAB. REFERENCE: ADAPTED FROM [17]

**TABLE 7: SUMMARY OF NONVERTEBRAL FRACTURE RESULTS IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=2,046)	Alendronate (N=2,047)
Cumulative incidence of <b>nonvertebral fracture at 12 months, % (95% CI)</b>	3.6 (2.9 to 4.6)*	4.9 (4.0 to 6.0)*
Absolute difference, % (95% CI)	-1.4 (-2.6 to -0.1)	
Minimal clinically relevant difference, %	-1.0	
Cumulative incidence of <b>nonvertebral fracture at 24 months, % (95% CI)</b>	6.8 (5.7 to 8.0)*	8.4 (7.2 to 9.8)*
Absolute difference, % (95% CI)	-1.6 (-3.3 to 0.1)	
Minimal clinically relevant difference, %	-3.0	
Cumulative incidence of <b>nonvertebral fracture at primary analysis, % (95% CI)</b>	9.0 (7.6 to 10.3)*	11.4 (9.9 to 12.9)*
Absolute difference, % (95% CI)	-2.4 (N/A), p=0.037	
Relative difference, HR (95% CI)	0.81 (0.66 to 0.99), p=0.037	

CI: confidence interval; HR: hazard ratio. \*Kaplan-Meier estimates. References: [10,17,18]

### Conclusion on fractures

In conclusion, in postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture, treatment with romosozumab for 12 months significantly reduced the risk of fractures compared with alendronate. The statistically significant reduction in the risk of new vertebral fractures was 37%, and the reductions in the risk of hip fracture and nonvertebral fracture were 38% and 19%, respectively. Treatment with romosozumab for 12 months followed by transition to alendronate was significantly better than alendronate alone, resulting

in statistically significant reductions in the risks of new vertebral fracture, hip fracture and nonvertebral fracture. Across all fracture outcomes, the risk reduction in fractures for romosozumab/alendronate compared with alendronate alone ranged from 19% to 48% at 24 months, with similar results at the primary analysis with a median follow-up of 2.7 years [10].

Based on the results for the incidence of fracture at 12 months, 24 months and at primary analysis, romosozumab followed by alendronate is considered superior to alendronate alone.

#### 6.1.2.3 Bone mineral density

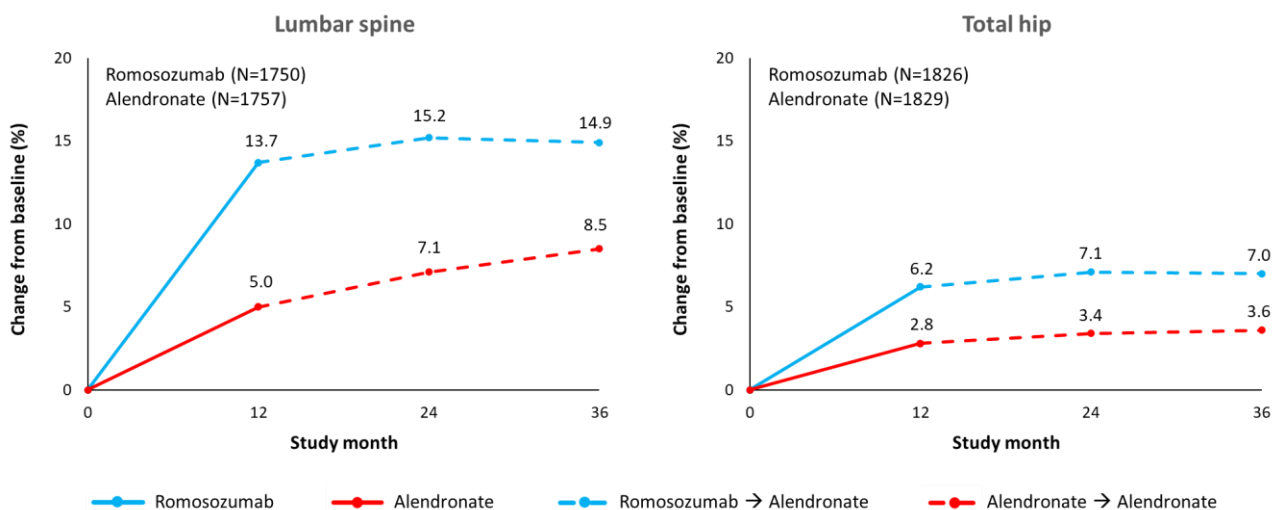
6.1.3 In the ARCH trial, the BMD at the lumbar spine and total hip was evaluated by means of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) at baseline, 12 months, 24 months and 36 months. The evaluation of BMD at the lumbar spine and total hip showed that romosozumab substantially and rapidly increased BMD from baseline, and the increase was significantly greater for romosozumab compared to alendronate already at 6 months. As evident from Figure 4, Table 8, Table 9 and Table 15 ARCH Phase III Clinical Trial (total ITT population)

**TABLE 15: RESULTS FOR THE ITT POPULATION IN THE ARCH TRIAL**

, BMD continued to increase, and after 12 months of treatment, the absolute differences in BMD change from baseline were 8.7% at the lumbar spine and 3.3% at the total hip ( $p < 0.001$  at each site) [10].

The improvements in BMD achieved with romosozumab were extended beyond 12 months after transition to anti-resorptive therapy in patients with severe osteoporosis at high risk of fracture (Figure 4, Table 8, Table 9 and Table 15). At 24 months, the absolute differences between romosozumab/alendronate and alendronate alone in BMD change from baseline were 8.0% at the lumbar spine and 3.7% at the total hip ( $p < 0.001$  at each site). As evident from Figure 4, Table 8, and Table 9 significant BMD gains for the patients treated with romosozumab followed by alendronate were also maintained at month 36, with absolute differences between treatments in percentage BMD gain of 6.4% at the lumbar spine and 3.4% at the total hip ( $p < 0.001$  at each site) [10].

In conclusion, romosozumab improves the BMD considerably at the lumbar spine and total hip, and the magnitude of the effect is considered clinically important, since the minimal clinically relevant difference was achieved and exceeded with romosozumab at both 12 and 24 months (see Table 8 and Table 9). Romosozumab leads to a substantial and rapid increase in BMD as early as 6 months, with increases remaining significantly greater than those for alendronate at the lumbar spine and total hip at 12 months. The significant improvements in BMD with 12 months of romosozumab are extended when patients are transitioned to anti-resorptive therapy. Treatment with romosozumab for 12 months followed by transition to alendronate was significantly better than alendronate alone, resulting in statistically significant increases in BMD from baseline at the lumbar spine and total hip.



**FIGURE 4: PERCENTAGE CHANGE FROM BASELINE IN BONE MINERAL DENSITY**  
 THE LEAST-SQUARES MEAN PERCENTAGE CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY AT THE LUMBAR SPINE AND TOTAL HIP.  
 REFERENCE: ADAPTED FROM [10]

**TABLE 8: SUMMARY OF BMD RESULTS MEASURED AT THE LUMBAR SPINE IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=1,750)	Alendronate (N=1,757)
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>lumbar spine at 12 months</b> , LS mean (95% CI)	13.7 (13.38 to 13.95)	5.0 (4.69 to 5.25)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	8.7 (8.31 to 9.08), p<0.001	
Minimal clinically relevant difference, %	5.0	
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>lumbar spine at 24 months</b> , LS mean (95% CI)	15.2 (14.82 to 15.52)	7.1 (6.78 to 7.48)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	8.0 (7.55 to 8.52), p<0.001	
Minimal clinically relevant difference, %	5.0	
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>lumbar spine at 36 months</b> , LS mean (95% CI)	14.9 (14.45 to 15.35)	8.5 (8.01 to 8.91)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	6.4 (5.81 to 7.08), p<0.001	

**BMD:** bone mineral density; **CI:** confidence interval; **LS:** least-squares. Reference: [10]

**TABLE 9: SUMMARY OF BMD RESULTS MEASURED AT THE TOTAL HIP IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=1,826)	Alendronate (N=1,829)
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>total hip at 12 months</b> , LS mean (95% CI)	6.2 (5.95 to 6.36)	2.8 (2.61 to 3.02)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	3.3 (3.05 to 3.62), p<0.001	
Minimal clinically relevant difference, %	2.5	

Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>total hip at 24 months</b> , LS mean (95% CI)	7.1 (6.88 to 7.36)	3.4 (3.15 to 3.63)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	3.7 (3.40 to 4.06), p<0.001	
Minimal clinically relevant difference, %	2.5	
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>total hip at 36 months</b> , LS mean (95% CI)	7.0 (6.66 to 7.31)	3.6 (3.28 to 3.92)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	3.4 (2.93 to 3.84), p<0.001	

**BMD:** bone mineral density; **CI:** confidence interval; **LS:** least-squares. Reference: [10]

### 6.1.3.1 Adverse reactions

#### 6.1.3.1.1 Serious adverse events

The safety profile of romosozumab in the osteoporotic population was evaluated in the ARCH trial over the 12-month treatment period and at primary analysis (median follow-up was 2.7 years) [10,17].

The total number of treatment-related adverse events (TRAE) was comparable between romosozumab and alendronate, with approximately 0.6% of patients in both groups experiencing a serious TRAE at 12 months (see Table 15) [17]. Frequencies of serious TRAEs at 24 months or at primary analysis are not published and neither are frequencies of serious treatment-emergent adverse events (TEAE) at 24 months. Therefore, instead of frequencies of serious TRAEs at 24 months, frequencies of serious TEAEs at primary analysis (median follow-up was 2.7 years) will be presented, which is in accordance with the protocol's request to present TEAE data when TRAE data are not available [18]. 28.7% of patients in the romosozumab/alendronate group experienced a serious TEAE at primary analysis, with the corresponding number in the alendronate alone group being slightly higher (30%) (see Table 15) [10].

Consequently, the overall safety profile in terms of the number of serious adverse events of romosozumab is considered at least as good as the one of alendronate.

#### 6.1.3.1.2 Adverse events leading to discontinuation of treatment

In the ARCH trial, 1.3% of patients in the romosozumab group discontinued treatment due to TRAEs at 12 months, which was the case for 1.7% of patients in the alendronate group (see Table 15) [17]. Frequencies of discontinuations due to TRAEs at 24 months or at primary analysis are not published and neither are frequencies of discontinuations due to TEAEs at 24 months. Therefore, instead of frequencies of discontinuations due to TRAEs at 24 months, frequencies of discontinuations due to TEAEs at primary analysis (median follow-up was 2.7 years) will be presented, which is in accordance with the protocol's request to present data TEAE data when TRAE data are not available [18]. 6.5% of patients in the romosozumab/alendronate group discontinued treatment due to TEAEs at primary analysis, with the corresponding number in the alendronate alone group being slightly higher (7.2%) (see Table 15) [10].

Safety results from the ARCH trial demonstrated that incidence rate of adverse events resulting in discontinuation of treatment was generally low for romosozumab and comparable to that of alendronate.

#### 6.1.3.1.3 Qualitative assessment of adverse reactions

##### 6.1.3.1.3.1 Romosozumab

The following paragraph provides a descriptive summary of the safety profile and selected adverse reactions (ARs) included in the romosozumab summary of product characteristics (SmPC) [1].

## Summary of the safety profile

The most common adverse reactions were nasopharyngitis (13.6%) and arthralgia (12.4%). Hypersensitivity-related reactions occurred in 6.7% of patients treated with romosozumab. In one randomized controlled study, an increase in serious cardiovascular events (myocardial infarction and stroke) was observed in romosozumab-treated patients compared to controls [1].

## Description of selected adverse reactions

### Immunogenicity:

In postmenopausal women dosed with monthly romosozumab, the incidence of anti-romosozumab antibodies was 18.6% (1,162 of 6,244) for binding antibodies and 0.9% (58 of 6,244) for neutralizing antibodies. The earliest onset of anti-romosozumab antibodies was 3 months after first dosing. The majority of antibody responses were transient and no impact on the efficacy of romosozumab was observed in the presence of anti-romosozumab antibodies [1].

### Myocardial infarction, stroke and mortality:

In the active-controlled ARCH trial of romosozumab for the treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women during the 12-month double-blind romosozumab treatment phase, 16 women (0.8%) had myocardial infarction in the romosozumab arm versus 5 women (0.2%) in the alendronate arm and 13 women (0.6%) had stroke in the romosozumab arm versus 7 women (0.3%) in the alendronate arm. These events occurred in patients with and without a history of myocardial infarction or stroke. Cardiovascular death occurred in 17 women (0.8%) in the romosozumab group and 12 (0.6%) women in the alendronate group. The number of women with positively adjudicated MACE (cardiovascular death, MI or stroke) was 41 (2.0%) in the romosozumab group and 22 (1.1%) in the alendronate group, yielding a hazard ratio of 1.87 (95% confidence interval [1.11, 3.14]) for romosozumab compared to alendronate. All-cause death occurred in 30 women (1.5%) in the romosozumab group and 22 (1.1%) women in the alendronate group [1].

In the placebo-controlled FRAME trial of romosozumab for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women (including women with severe and less severe osteoporosis) during the 12-month double-blind romosozumab treatment phase, there was no difference in positively adjudicated MACE: 30 (0.8%) occurred in the romosozumab group and 29 (0.8%) in the placebo group. All-cause death occurred in 29 women (0.8%) in the romosozumab group and 24 (0.7%) women in the placebo group [1]. Like the ARCH trial, the FRAME trial focused on fracture outcomes and continued beyond 12 months, allowing assessment of the impact of transition from romosozumab to anti-resorptive therapy (alendronate in ARCH and denosumab in FRAME). FRAME was a large trial of 7,180 patients that enrolled an on average 4 years younger population with less severe osteoporosis than ARCH. Furthermore, the population in ARCH had higher prevalence rates of comorbidities than the one in FRAME [17].

## Conclusion

The overall romosozumab safety profile is comparable to standard care except for an imbalance in myocardial infarction and stroke in the ARCH study: 0.8% women had myocardial infarction in the romosozumab arm versus 0.2% in the alendronate arm and 0.6% women had stroke in the romosozumab arm versus 0.3% in the alendronate arm. It is important to note that a cardiovascular risk imbalance was not observed in the larger placebo-controlled FRAME study [1].



#### 6.1.3.1.3.2 Alendronate

The following paragraph provides a descriptive summary of the safety profile and selected ARs included in the Fosamax (INN: alendronate) SmPC [22].

##### **Summary of the safety profile**

The most commonly reported ARs were gastrointestinal adverse reactions, including abdominal pain, dyspepsia, constipation, diarrhea, flatulence, esophageal ulcer, dysphagia, abdominal distension, and acid regurgitation. Another commonly reported AR was headache [22].

##### **Description of selected adverse reactions**

###### Upper gastrointestinal adverse reactions:

Alendronate can cause local irritation of the upper gastrointestinal mucosa. Because there is a potential for worsening of the underlying disease, caution should be used when alendronate is given to patients with active upper gastrointestinal problems, such as dysphagia, esophageal disease, gastritis, duodenitis, ulcers, or with a recent history (within the previous year) of major gastrointestinal disease, such as peptic ulcer, or active gastrointestinal bleeding, or surgery of the upper gastrointestinal tract other than pyloroplasty [22].

Esophageal reactions (sometimes severe and requiring hospitalization), such as esophagitis, esophageal ulcers and esophageal erosions, have been reported in patients receiving alendronate [22].

###### Musculoskeletal pain:

Bone, joint, and/or muscle pain are reported ARs in patients taking bisphosphonates. The musculoskeletal pain is in rare cases severe and/or invalidating [22].

#### 6.1.3.2 Quality of life

Patient-reported outcomes (PROs) related to health-related quality of life (HRQOL) were evaluated as exploratory endpoints in the ARCH study. These assessments included the disease-specific OPAQ-SV and the generic instrument EQ-5D-5L. All patients completed assessments at 6-month intervals throughout the study [32].

The protocol requests QoL data from EQ-5D to be presented, with the EQ-5D index score across 12 months defined as the basis for assessment [18]. However, changes from baseline in EQ-5D index score were not assessed in the ARCH trial [32]. Therefore, changes from baseline in EQ-5D-5L visual analogue scale (VAS) score are presented instead. Methods and results of the ARCH EQ-5D-5L analyses have not previously been published and are not expected to be so but can be published as part of this application. In addition to the EQ-5D VAS score results, OPAQ-SV results that are more descriptive in nature are also presented to elucidate differences in QoL, as the EQ-5D-5L VAS score is only a simple quantitative measure of the patient's perception of their overall health [33].

Methods and results of the ARCH OPAQ-SV analyses have not previously been published, but will be submitted to the German Institute for Quality and Efficiency in Health Care (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG) and are therefore expected to be published in the romosozumab IQWiG report to come. Since the design, methods and primary results of the ARCH study are published in both a peer-reviewed scientific journal and the romosozumab EPAR and the unpublished data from the EQ-5D and OPAQ-SV analyses contribute in answering two clinical questions in the protocol,

including these data in the assessment of the added clinical value of romosozumab complies with the Danish Medicines Council’s criteria paper on application of unpublished data [10,17,18,35].

#### 6.1.3.2.1 EQ-5D-5L VAS

Results of the EQ-5D-5L VAS analyses showed no statistically significant difference between romosozumab and alendronate for the change in EQ-5D-5L VAS score from baseline at 12 months. As evident from Table 10, the change in EQ-5D-5L VAS score from baseline was comparable for romosozumab and alendronate, though a slightly higher increase in the EQ-5D-5L VAS score was observed with romosozumab compared to alendronate (3.6 vs. 3.1) [32].

**TABLE 10: SUMMARY OF EQ-5D-5L VAS RESULTS AT 12 MONTHS IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=1,557)	Alendronate (N=1,540)
Change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at 12 months, LS mean (95% CI)	3.6 (2.80 to 4.42)	3.1 (2.28 to 3.90)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	0.5 (-0.63 to 1.66)	

*CI: confidence interval; EQ-5D-5L: EuroQoL five-dimension, five-level health survey; LS: least-squares; VAS: visual analogue scale. Reference: [32].*

Two factors are important to consider when interpreting these results: 1) the loss in QoL associated with the occurrence of a fracture is mostly temporary, although some patients may experience a more permanent loss and 2) the EQ-5D data in ARCH was analyzed at fixed time points (e.g. at 12 months) instead of during fixed time periods (e.g. over 12 months). Therefore, differences in QoL between the two treatments at 12 months will result from the difference in the number of patients who are suffering a fracture at that 12<sup>th</sup> month. When looking at the incidence of clinical fractures at 12 months, it becomes clear that the difference in fracture rates over 12 months is 1.8%, meaning that the difference in fracture rates at 12 months will be even smaller [17]. Assuming that the decrement in QoL because of the fracture lasts 6 months, any fracture that occurs by month 6 probably will have resolved by month 12 and not contribute to the decrement in QoL, so a very small number of patients will actually have decrements in QoL at the 12 month analysis period. Therefore, the lack of a statistically significant difference in the change in EQ-5D-5L VAS score from baseline is expected to reflect a pitfall in the data analysis approach rather than a general lack of efficacy of romosozumab in improving the QoL of patients.

#### 6.1.3.2.2 OPAQ-SV

In the following paragraphs, QoL results from post-hoc OPAQ-SV analyses in the ARCH trial will be presented which is in accordance with the protocol’s request to present QoL data from other instruments when the EQ-5D data requested are not available [18]. The OPAQ-SV is a reliable, well validated disease-targeted instrument to evaluate HRQOL in osteoporosis patients. OPAQ-SV has three dimensions: physical function, emotional status and back pain, with three domains in each of the dimensions of physical functioning and emotional status for a total of seven domains [36].

Two post-hoc analyses of the OPAQ-SV endpoint will be presented: a continuous analysis and a responder analysis. Only the 12-month OPAQ-SV continuous and responder analysis results will be presented to be compliant with the follow-up time defined for QoL data in the protocol [18]. The responder analysis was conducted for the endpoint “patients with clinically meaningful changes in the three dimensions of OPAQ-SV compared to baseline” to describe the influence of the change in the OPAQ-SV endpoint for the individual patient [16].

The responder analysis is based on the assumption that the patients included in the ARCH study (postmenopausal women with osteoporosis and significantly increased risk of fracture) can potentially suffer an osteoporotic fracture during the course of the study. Such a fracture event decreases the HRQOL of the patients, which can be reflected in the values of the OPAQ-SV questionnaire. Thus, “responders” of the OPAQ-SV are defined as patients in whom a significant deterioration in the QoL has been demonstrated using OPAQ-SV [16].

Since no validated minimal clinically important differences exist for the OPAQ-SV, a clinically meaningful change was determined based on the derivation of the validity of the EQ-5D-5L. Using this approach, a relevant change in the score is considered a (fracture-related) baseline deterioration defined by more than a mean quartile difference. The mean quartile difference was defined as the average of the three differences between the mean baseline values for two consecutive quartiles. If a patient starts from the baseline values of the QoL questionnaire, it is not desirable for a patient who is in a particular quartile to deteriorate into another quartile during the course of the study (due to fracture). Using this approach, the 12-month thresholds derived were 19.7 points for the “physical function” and “emotional status” dimensions and 23.1 points for the “back pain” dimension [16].

To ensure the robustness of the responder analysis carried out according to the method described above (method 1), another method that followed the same logic was used to determine a clinically meaningful change (method 2). According to this analysis (which is more conservative compared to method 1), a relevant change in the score is considered a (fracture-related) baseline deterioration defined by more than a mean tertile difference. The mean tertile difference was defined as the average of the two differences between the mean baseline values for two consecutive tertiles. If a patient starts from the baseline values of the quality of life questionnaire, it is not desirable for a patient who is in a particular tertile to deteriorate into another tertile during the course of the study (due to fracture). The tertile difference and thus the definition of a meaningful change according to this method was between 25.8 and 30 points for the three dimensions of the OPAQ-SV [16].

Table 11 provides a summary of the continuous OPAQ-SV results [16].

**TABLE 11: SUMMARY OF CONTINUOUS OPAQ-SV RESULTS AT 12 MONTHS IN THE ARCH TRIAL**

<b>Endpoint</b>	<b>Romosozumab (N=1,562)</b>	<b>Alendronate (N=1,550)</b>
Change from baseline in <b>OPAQ-SV “physical function” dimension score at 12 months</b> , LS mean (SE)	2.7 (0.4)	1.6 (0.4)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	1.1 (0.06 to 2.15), p=0.038	
<b>Endpoint</b>	<b>Romosozumab (N=1,560)</b>	<b>Alendronate (N=1,544)</b>
Change from baseline in <b>OPAQ-SV “emotional status” dimension score at 12 months</b> , LS mean (SE)	1.7 (0.4)	1.7 (0.4)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	0.0 (-1.05 to 1.13), p=0.94	
<b>Endpoint</b>	<b>Romosozumab (N=1,561)</b>	<b>Alendronate (N=1,546)</b>
Change from baseline in <b>OPAQ-SV “back pain” dimension score at 12 months</b> , LS mean (SE)	7.1 (0.5)	6.1 (0.5)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	1.0 (-0.44 to 2.44), p=0.17	

**CI:** confidence interval; **LS:** least-squares; **OPAQ-SV:** Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; **SE:** standard error. Reference: [16]

For the change in the “physical function” dimension of the OPAQ-SV after 12 months compared to baseline, the ARCH study showed a significant difference in favor of romosozumab, with an absolute difference of 1.1 points ( $p=0.038$ ). The change from baseline was 2.7 points for the romosozumab arm and 1.6 points for the alendronate arm [16].

For the change in the “emotional status” and “back pain” dimensions of the OPAQ-SV after 12 months compared to baseline, there were no significant differences between the treatment groups in the ARCH study (the absolute differences were 0.0 ( $p=0.94$ ) and 1.0 points ( $p=0.17$ ), respectively). The changes from baseline were 1.7 and 7.1 points for the romosozumab arm, respectively, and 1.7 points and 6.1 points for the alendronate arm, respectively [16].

In conclusion, romosozumab significantly improved the OPAQ-SV “physical function” score from baseline after 12 months compared to alendronate and did not significantly change the OPAQ-SV “emotional status” and “back pain” scores from baseline compared to alendronate [16].

The proportions of patients who showed a clinically meaningful change in OPAQ-SV after 12 months based on the thresholds of 19.7 points for the “physical function” and “emotional status” dimensions and 23.1 points for the “back pain” dimension derived using method 1 are summarized in Table 12 [16].

**TABLE 12: SUMMARY OF RESULTS FOR PATIENTS WITH A CLINICALLY MEANINGFUL CHANGE (DETERIORATION) IN THE THREE DIMENSION SCORES OF OPAQ-SV COMPARED TO BASELINE (METHOD 1) AT 12 MONTHS IN THE ARCH TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=1,665)	Alendronate (N=1,684)
Patients with a clinically meaningful change (deterioration) in <b>OPAQ-SV “physical function” dimension score at 12 months compared to baseline, % (95% CI)</b>	9.7 (8.31 to 11.15)	13.4 (11.79 to 15.05)
Absolute difference, % (95% CI)	-3.62 (-5.36 to -1.61)	
Relative difference, RR (95% CI)	0.73 (0.60 to 0.88), $p<0.001$	
Endpoint	Romosozumab (N=1,662)	Alendronate (N=1,678)
Patients with a clinically meaningful change (deterioration) in <b>OPAQ-SV “emotional status” dimension score at 12 months compared to baseline, % (95% CI)</b>	12.5 (10.92 to 14.11)	14.1 (12.40 to 15.73)
Absolute difference, %	-1.55 (-3.53 to 0.85)	
Relative difference, RR (95% CI)	0.89 (0.75 to 1.06), $p=0.074$	
Endpoint	Romosozumab (N=1,663)	Alendronate (N=1,680)
Patients with a clinically meaningful change (deterioration) in <b>OPAQ-SV “back pain” dimension score at 12 months compared to baseline, % (95% CI)</b>	13.8 (12.11 to 15.43)	14.0 (12.33 to 15.65)
Absolute difference, %	-0.28 (-2.38 to 2.24)	
Relative difference, RR (95% CI)	0.98 (0.83 to 1.16), $p=0.860$	

---

**CI:** confidence interval; **OPAQ-SV:** Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; **RR:** risk ratio. Reference: [16]

The quartile difference and thus the definition of a clinically meaningful change according to method 1 was 19.7 points for the dimension “physical function”. This value is noticeably higher than the (significantly different) differences of 2.7 and 1.6 points at month 12 in the continuous analysis, suggesting that many patients showed little or no change in this dimension. The proportion of patients with a relevant change in QoL is thus masked in the averaging [16].

For the clinically meaningful change (deterioration) in the “physical function” dimension of the OPAQ-SV in the period of 0-12 months in the ARCH study, a significant difference in favor of romosozumab was observed, with an RR of 0.73 ( $p < 0.001$ ). This means that romosozumab reduced the proportion of patients with a clinically meaningful change (deterioration) in their physical function by 27% compared to alendronate. This proportion was 9.7% for the romosozumab arm and 13.4% for the alendronate arm [16].

The quartile difference and thus the definition of a clinically meaningful change according to method 1 was 19.7 points for the dimension “emotional function”. This value is noticeably higher than the differences of 1.7 points at month 12 in the continuous analysis, suggesting that many patients showed little or no change in this dimension. The proportion of patients with a relevant change in QoL is thus masked in the averaging [16].

For the clinically meaningful change (deterioration) in the “emotional status” dimension of the OPAQ-SV in the period of 0-12 months in the ARCH study, there was no significant difference between the treatment groups (the RR was 0.89,  $p = 0.074$ ). The proportion of patients with a clinically meaningful change (deterioration) was numerically smaller for the romosozumab arm (12.5%) than for the alendronate arm (14.1%) [16].

The quartile difference and thus the definition of a clinically meaningful change according to method 1 was 23.1 points for the dimension “back pain”. This value is noticeably higher than the differences of 7.1 and 6.1 points at month 12 in the continuous analysis, suggesting that many patients showed little or no change in this dimension. The proportion of patients with a relevant change in QoL is thus masked in the averaging [16].

For the clinically meaningful change (deterioration) in the “back pain” dimension of the OPAQ-SV in the period of 0-12 months in the ARCH study, there was no significant difference between the treatment groups (the RR was 0.98,  $p = 0.860$ ). The proportion of patients with a clinically meaningful change (deterioration) was 13.8% for the romosozumab arm and 14.0% for the alendronate arm [16].

According to method 2 (which is more conservative compared to the first method), a relevant change in the score is defined as a (fracture-related) deterioration compared to baseline by more than a mean tertile difference. The tertile difference and thus the definition of a clinically meaningful change according to the second method was between 25.8 and 30 points for the three dimensions of the OPAQ-SV. In summary, the results calculated with this method confirm the data determined with method 1 [16].

In conclusion, romosozumab significantly reduced the proportion of patients who showed a clinically meaningful deterioration in the “physical function” dimension of the OPAQ-SV compared to baseline after 12 months and did not significantly impact the proportion of patients who showed a clinically meaningful deterioration in the OPAQ-SV “emotional status” and “back pain” dimensions from baseline compared to alendronate [16].

#### 6.1.4 Comparative analyses

Efficacy and safety results for the comparison of romosozumab to alendronate in postmenopausal women with severe osteoporosis and a high risk of fracture are not synthesized in a meta-analysis, since only one head-to-head study, i.e. ARCH, has been performed to date. Therefore, results reported for the ARCH trial are results for the comparison of romosozumab to alendronate in this patient group.

### 6.2 Clinical question 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)?

#### 6.2.1 Presentation of relevant studies

##### 6.2.1.1 STRUCTURE Phase III Clinical Trial

The STRUCTURE trial was a phase III multicentre, international, randomised, open-label, teriparatide-controlled study with the objective of examining the effect of 12 months' treatment with romosozumab vs. 12 months' teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with osteoporosis and a history of fragility fracture and who had been on oral bisphosphonates for at least 3 years. The safety of romosozumab was evaluated in this study as well. Patients were required to be postmenopausal women with a BMD T score  $\leq -2.50$  at the lumbar spine, total hip or femoral neck and a history of nonvertebral fracture after age 50 or vertebral fracture at any time. Furthermore, patients had received oral bisphosphonate therapy at a dose approved for postmenopausal osteoporosis for at least 3 years before screening and alendronate (70 mg weekly or equivalent) the year immediately prior to screening. Patients were not allowed to have recently used any other agents affecting bone metabolism [11].

Enrolled patients (N=436) were randomized in a 1:1 ratio to receive either monthly subcutaneous romosozumab (210 mg) or daily subcutaneous teriparatide (20  $\mu\text{g}$ ) in an open-labelled fashion for 12 months [11].

The STRUCTURE study focused on BMD and estimated bone strength outcomes. The primary endpoint was the percentage change from baseline in areal BMD by DXA at the total hip through month 12 (mean of months 6 and 12) [11].

#### 6.2.2 Results per study

##### 6.2.2.1 Description of populations and results presented

Clinical question 3 will be answered using ITT population results from the STRUCTURE trial. Though the characteristics of this population do not match characteristics of the population defined in the clinical question exactly, the STRUCTURE ITT population results can be used in answering the clinical question as the differences in characteristics of the population defined in the protocol and the STRUCTURE study population are not considered to significantly impact the efficacy or safety of romosozumab.

Table 13 provides an overview of the protocol-defined endpoints, results presented for each of these and the rationales for any protocol deviations.

**TABLE 13: OVERVIEW OF PROTOCOL-DEFINED ENDPOINTS AND RESULTS PRESENTED**

Protocol-defined endpoint <sup>17</sup> [18]	Results requested [18]	Results presented	Rationale for protocol deviation
Fractures	Incidence of vertebral fractures at 12 and 24 months	N/A	Fractures were not evaluated as efficacy endpoints but rather reported as adverse events
	Incidence of hip fractures at 12 and 24 months		
	Incidence of nonvertebral fractures at 12 and 24 months		
BMD	Change from baseline in BMD measured at the back at 12 and 24 months	Percentage change from baseline in BMD measured at the lumbar spine at 12 months	The duration of the trial was 12 months
	Change from baseline in BMD measured at the hip at 12 and 24 months	Percentage change from baseline in BMD measured at the total hip at 12 months	The duration of the trial was 12 months
Adverse reactions	Percentage of patients experiencing a serious treatment-related adverse event at 12 and 24 months	Percentage of patients experiencing a serious treatment-emergent adverse event at 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>The duration of the trial was 12 months</li> <li>Frequencies of serious treatment-related adverse events at 12 months are not published; therefore, serious treatment-emergent adverse events are presented instead</li> </ul>
	Percentage of patients discontinuing treatment due to a treatment-related adverse event at 12 and 24 months	Percentage of patients discontinuing treatment due to a treatment-emergent adverse event at 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>The duration of the trial was 12 months</li> <li>Frequencies of discontinuations due to treatment-related adverse events at 12 months are not published; therefore, discontinuations due to treatment-emergent adverse events are presented instead</li> </ul>
	Qualitative description of the adverse event profile	Qualitative description of the adverse event profile	N/A

<sup>17</sup> Data with the longest follow-up time available are requested for all endpoints.

	for romosozumab and standard treatments	for romosozumab and standard treatments	
Quality of life	EQ-5D index score at 12 months	N/A	Quality of life was not assessed in the trial

**BMD:** bone mineral density; **EQ-5D:** EuroQol five-dimension questionnaire.

All relevant results from the STRUCTURE trial are provided in Table 16.

#### 6.2.2.2 Fractures

The study population in the STRUCTURE trial included bisphosphonate pre-treated patients only. Therefore, fractures were not evaluated as efficacy endpoints but rather reported as adverse events [17]. Furthermore, the STRUCTURE trial was not powered to assess the difference in fracture incidence between treatment groups, and fracture events were not adjudicated nor confirmed [11]. Consequently, data on fractures will not be presented for the comparison of romosozumab and teriparatide.

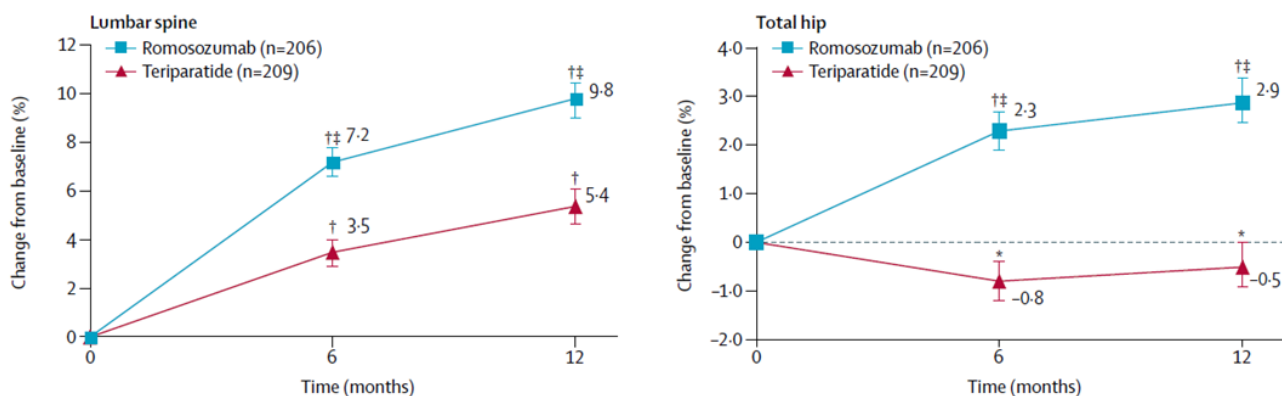
#### 6.2.2.3 Bone mineral density

In STRUCTURE, the BMD at the lumbar spine and total hip was evaluated by means of DXA scans at baseline, 6 months and 12 months. No data are available at 24 months, since the STRUCTURE trial had a duration of 12 months [11].

The evaluation of BMD at the lumbar spine and total hip showed significant increases ( $p < 0.0001$ ) from baseline for romosozumab compared to teriparatide, and the increases were significantly greater for romosozumab compared to teriparatide already at 6 months. As evident from Figure 5, Table 14 and Table 16, BMD continued to rise, and after 12 months of treatment, the absolute differences in BMD change from baseline were 4.4% at the lumbar spine and 3.4% at the total hip ( $p < 0.0001$  at each site) [11]. The trial included patients with prior exposure to bisphosphonates, and the general effect on BMD demonstrated that previous treatment with bisphosphonates did not impair the effect of romosozumab treatment [17]. Based on the results in Table 14 and Table 16, the minimal clinically relevant difference for the change in BMD from baseline measured at the hip at 12 months was achieved in the STRUCTURE trial. In addition, the minimal clinically relevant difference regarding the change in BMD from baseline measured at the lumbar spine at 12 months was close to be achieved in the STRUCTURE trial.

In conclusion, in postmenopausal women with osteoporosis who are at a high risk of fracture, romosozumab treatment for 12 months significantly increased the BMD compared to teriparatide, with significant differences seen as early as 6 months. Based on the results, it can be concluded that romosozumab is superior in increasing BMD in postmenopausal women compared to teriparatide.





**FIGURE 5: PERCENTAGE CHANGE FROM BASELINE IN BONE MINERAL DENSITY IN THE STRUCTURE TRIAL**  
 THE LEAST-SQUARES MEAN PERCENTAGE CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY AT THE LUMBAR SPINE AND TOTAL HIP.  
 \*P<0.05 VS. BASELINE; †P<0.0001 VS. BASELINE; ‡P<0.0001 VS. TERIPARATIDE.  
 REFERENCE: ADAPTED FROM [11]

**TABLE 14: SUMMARY OF BMD RESULTS MEASURED AT THE LUMBAR SPINE AND TOTAL HIP IN THE STRUCTURE TRIAL**

Endpoint	Romosozumab (N=206)	Teriparatide (N=209)
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>lumbar spine at 12 months</b> , LS mean (95% CI)	9.8 (9.0 to 10.5)	5.4 (4.7 to 6.1)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	4.4 (3.4 to 5.4), p<0.0001	
Minimal clinically relevant difference, %	5.0	
Percentage change from baseline in BMD measured at the <b>total hip at 12 months</b> , LS mean (95% CI)	2.9 (2.5 to 3.4)	-0.5 (-0.9 to 0.0)
Absolute difference, LS mean (95% CI)	3.4 (2.8 to 4.0), p<0.0001	
Minimal clinically relevant difference, %	2.5	

**BMD:** bone mineral density; **CI:** confidence interval; **LS:** least-squares. Reference: [11]

## 6.2.2.4 Adverse reactions

### 6.2.2.4.1 Serious adverse events

Adverse events were assessed throughout the STRUCTURE trial, which had a duration of 12 months. Therefore, no adverse event data for the time point of 24 months are available [11]. Frequencies of serious TRAEs at month 12 are not published and therefore frequencies of serious TEAEs will be presented, which is in accordance with the protocol's request to present TEAE data when TRAE data are not available [18]. The total number of serious TEAEs was comparable between romosozumab and teriparatide. 8% of patients in the romosozumab group experienced a serious TEAE at 12 months, with the corresponding number in the teriparatide group being slightly higher (11%) (see Table 16) [11].

In conclusion, safety results from the STRUCTURE trial demonstrated that the incidence rate of serious adverse events was generally low for romosozumab and comparable to that of teriparatide. Consequently, the overall safety profile in terms of the number of serious adverse events of romosozumab is considered at least as good as the one of teriparatide.

#### 6.2.2.4.2 Adverse events leading to discontinuation of treatment

As mentioned in paragraph 6.2.2.4.1 above, the duration of the STRUCTURE trial was 12 months, meaning that no adverse event data for the 24-month time point are available [11]. Frequencies of discontinuations due to TRAEs at month 12 are not published and therefore frequencies of discontinuations due to TEAEs will be presented, which is in accordance with the protocol's request to present TEAE data when TRAE data are not available [18]. 3% of patients in the romosozumab group discontinued treatment due to TEAEs at 12 months, which was the case for a slightly higher number of patients (6%) in the teriparatide group (see Table 16) [11].

Safety results from STRUCTURE demonstrated that the incidence rate of adverse events resulting in discontinuation of treatment was generally low for romosozumab and comparable to that of teriparatide.

#### 6.2.2.4.3 Qualitative assessment of adverse reactions

##### 6.2.2.4.3.1 Romosozumab

The qualitative assessment of adverse reactions for romosozumab has been described previously in paragraph 6.1.3.1.3.1.

##### 6.2.2.4.3.2 Teriparatide

The following paragraph provides a descriptive summary of the safety profile and selected adverse reactions included in the FORSTEO (INN: teriparatide) SmPC [37].

#### **Summary of the safety profile**

The most commonly reported adverse reactions in patients treated with teriparatide are nausea, pain in limb, headache, and dizziness [37].

#### **Description of selected adverse reactions**

##### Immunogenicity:

In a large clinical trial, antibodies that cross-reacted with teriparatide were detected in 2.8% of women receiving teriparatide. Generally, antibodies were first detected following 12 months of treatment and diminished after withdrawal of therapy. There was no evidence of hypersensitivity reactions, allergic reactions, effects on serum calcium, or effects on BMD response [37].

##### Hyperuricemia:

Teriparatide increases serum uric acid concentrations. In clinical trials, 2.8% of teriparatide patients had serum uric acid concentrations above the upper limit of normal compared to 0.7% of placebo patients. However, the hyperuricemia did not result in an increase in gout, arthralgia, or urolithiasis [37]

#### 6.2.2.5 Quality of life

QoL was not assessed in the STRUCTURE trial and is therefore not addressed in the application.

#### 6.2.3 Comparative analyses

Efficacy and safety results for the comparison of romosozumab to teriparatide in postmenopausal women with severe osteoporosis and a high risk of fracture are not synthesized in a meta-analysis, since only one head-to-head study, i.e. STRUCTURE, has been performed to date. Therefore, results reported for the STRUCTURE trial are results for the comparison of romosozumab to teriparatide in this patient group.

## 7 Other aspects to consider

### 7.1 Cardiovascular adverse events

The protocol requests information on cardiovascular side effects according to the women's cardiovascular risk profile at inclusion to be presented [18].

Various post-hoc analyses based on cardiovascular risk factors (e.g. osteoporosis severity, diabetes and smoking) were conducted and did not identify a subgroup at constantly increased relative risk of cardiovascular serious adverse events with romosozumab [17].

In a subgroup analysis of the pivotal studies, HRs for the positively adjudicated MACE-1 (cardiovascular death, serious MI or stroke) were determined for subjects with or without a history of MI or stroke. The absolute risk was consistently greater for subjects with a prior history of stroke or MI, regardless of treatment group. Within the romosozumab group, 3.7% of subjects with a prior history of stroke or MI had a positively adjudicated MACE-1 compared with 1.2% of subjects without a prior history of stroke or MI [17].

The contraindication of romosozumab in patients with a history of MI or stroke aims to eliminate the use of romosozumab in the patients who saw the greatest risk of MACE-1 during the studies. It is important to note that a cardiovascular risk imbalance was not seen in the FRAME trial, which was a larger placebo-controlled trial of 7,180 patients that enrolled an on average 3.5 years younger population with less severe osteoporosis [17].

### 7.2 Rapid effect of romosozumab

The protocol requests efficacy data for patients who have recently experienced a fracture (e.g. within the past year) to be presented to elucidate a potential rapid onset of effect of romosozumab. A rapid onset of effect may be particularly relevant for patients at imminent high risk of having a new fracture [18].

In the ARCH study, post-hoc analyses were conducted in patients who had a fracture 12 months or 24 months prior to randomization. There were a total of 1,269 subjects with documented fractures within 12 months prior to randomization and 1,626 subjects with documented fractures within 24 months prior to randomization. These subjects are at particular risk because they have had a recent fracture. All p-value interaction tests were greater than  $p=0.05$ , showing that romosozumab followed by alendronate did not appear to work differently in these subgroups than in patients whose fracture occurred more than 24 months prior to randomization [38,39]. This shows that romosozumab followed by alendronate is superior to alendronate alone in patients who have had recent fractures (within the past 12 or 24 months) and is superior in patients whose osteoporotic fracture occurred more than 24 months ago.

### 7.3 Effect of maintenance treatment

The protocol requests information on the disease course for patients treated with romosozumab who do not receive subsequent maintenance treatment to be presented [18].

First, it is important to note that the benefits of all osteoporotic treatments are reversible following cessation of all osteoporotic treatment. In the phase II international, multi-dose, randomized, placebo-controlled study (study 20060326), the effect of maintenance treatment after initial treatment with romosozumab was addressed. In this study, postmenopausal women with low BMD (T score  $\leq -2.0$  at the lumbar spine, total hip, or femoral neck and  $\geq -3.5$  at each of the three sites) and who were not at high risk for fracture were enrolled. The women were randomly assigned to different treatment regimens, but a subset of patients was treated with 210 mg romosozumab for 24 months followed by either placebo or anti-resorptive treatment with 60 mg denosumab every 6 months for 12 months [17,40].

In the study, the effect on BMD of the initial romosozumab treatment was sustained when followed by an anti-resorptive agent. In contrast, patients who received placebo after romosozumab experienced a gradual decline over 1 year in their BMD back to baseline [17,40]. This small trial on BMD is the only trial that has evaluated the effect of no treatment following romosozumab. The trial did not evaluate the effect on fractures of stopping all treatment following romosozumab, but the assumption is that the fracture risk is probably the same. It is important that all patients completing the 12 months of romosozumab are transitioned to anti-resorptive therapy in order to maintain the fracture benefits achieved with the 12 months of romosozumab [40].

## 8 References

1. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics EVENITY (INN: romosozumab). 2019.
2. European Medicines Agency. Danish Summary of Product Characteristics EVENITY (INN: romosozumab). 2019.
3. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
4. Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):775–80.
5. Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Gerstoft F, Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment—a Danish case-control study. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):321–8.
6. Hawley S, Javaid MK, Rubin KH, Judge A, Arden NK, Vestergaard P, et al. Incidence and Predictors of Multiple Fractures Despite High Adherence to Oral Bisphosphonates: A Binational Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):234–44.
7. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int*. 2017 Jul;28(7):2023–34.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2019 Jan;30(1):3–44.
9. European Medicines Agency. European Medicines Agency. Evenity (INN: romosozumab) webpage [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>
10. 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.
11. 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* [Internet]. 2017;390(10102):1585–94. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31613-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31613-6)
12. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014 Jan;370(5):412–20.
13. Ominsky MS, Niu Q-T, Li C, Li X, Ke HZ. Tissue-level mechanisms responsible for the increase in bone formation and bone volume by sclerostin antibody. *J Bone Miner Res*. 2014 Jun;29(6):1424–30.
14. Ominsky MS, Boyce RW, Li X, Ke HZ. Effects of sclerostin antibodies in animal models of osteoporosis. *Bone*. 2017 Mar;96:63–75.
15. Sjølling ASK, Harslof T, Langdahl B. The clinical potential of romosozumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018 Jun;10(5–6):105–15.

16. UCB Pharma S.A. Data on file: Romosozumab dossier for IQWiG submission. 2020.
17. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Evenity, INN: romosozumab) [Internet]. 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf)
18. The Danish Medicines Council. Protocol for the assessment of romosozumab in the treatment of severe osteoporosis in postmenopausal women at high risk of fracture. 2020.
19. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Forsteo, INN: teriparatide) [Internet]. 2005. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/forsteo-epar-scientific-discussion\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/forsteo-epar-scientific-discussion_en.pdf)
20. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Forsteo, INN: teriparatide) - Forsteo/H/C/000425/II/0011 Variation [Internet]. 2007. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/forsteo-h-c-425-ii-11-epar-scientific-discussion-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/forsteo-h-c-425-ii-11-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf)
21. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (Forsteo, INN: teriparatide) - Forsteo/H/C/000425/II/0013 Variation [Internet]. 2008. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/forsteo-h-c-425-ii-13-epar-scientific-discussion-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/forsteo-h-c-425-ii-13-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf)
22. Danish Medicines Agency. Produktresumé (Fosamax, tabletter 70 mg) [Internet]. 2019. Available from: [http://produktresume.dk/AppBuilder/search?button=Search&expand\\_all=false&id=&page=0&q=Fosamax, tabletter 70 mg.doc&refinements\\_token=%7B%7D&selected\\_tokens%5B%5D=%7B%22s%22%3A%5B%7B%22id%22%3A%22letter-refinement%22%2C%22xPath%22%3A%22%24letter%22%2C%22se](http://produktresume.dk/AppBuilder/search?button=Search&expand_all=false&id=&page=0&q=Fosamax, tabletter 70 mg.doc&refinements_token=%7B%7D&selected_tokens%5B%5D=%7B%22s%22%3A%5B%7B%22id%22%3A%22letter-refinement%22%2C%22xPath%22%3A%22%24letter%22%2C%22se)
23. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 761062Orig1s000. Multi-discipline Review. Evenity. [Internet]. 2019. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2019/761062Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761062Orig1s000MultidisciplineR.pdf)
24. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov: Study to Determine the Efficacy and Safety of Romosozumab in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis (ARCH) (NCT01631214) [Internet]. 2012. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01631214>
25. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov: An Open-label Study to Evaluate the Effect of Treatment With Romosozumab or Teriparatide in Postmenopausal Women (STRUCTURE) (NCT01796301) [Internet]. 2013. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796301?term=NCT01796301&draw=2&rank=1>
26. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Protocol for: Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417–27.
27. UCB. Romosozumab Clinical Study Report: 20080289. [CSR].
28. Schwarzer G. meta: An R package for meta-analysis. *R news.* 2007;7(3):40–5.
29. Borman I. Digitizeit 2.3. Germany [Internet]. 2016. Available from: <https://www.digitizeit.de/>
30. Therneau T. A Package for Survival Analysis in S, version 2.38 [Internet]. 2015. Available from:

<https://cran.r-project.org/package=survival>

31. Link CL. Confidence intervals for the survival function using Cox's proportional hazards model with covariates. *Biometrics*. 1984;601–110.
32. UCB. Romosozumab Clinical Study Report: 20110142. [CSR].
33. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019.
34. Amgen Inc. Amgen Presentation for the January 16, 2019 Meeting of the Bone, Reproductive and Urologic Drugs Advisory Committee of EVENITY (INN: romosozumab) [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/media/121258/download>
35. The Danish Medicines Council. Kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data [Danish] [Internet]. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/km3iitn1/kriteriepapir-om-anvendelse-af-upublicerede-data-godkendt-af-raadet-19-02-20.pdf>
36. Silverman SL. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): A reliable and valid disease-targeted measure of health-related quality of life (HRQOL) in osteoporosis. *Qual Life Res*. 2000;9:767–74.
37. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics (FORSTEO, INN: teriparatide). 2019.
38. Amgen Inc. Data on file: ARCH trial post-hoc analysis - Patients who had a fracture 0-1 year prior to randomisation.
39. Amgen Inc. Data on file: ARCH trial post-hoc analysis - Patients who had a fracture 0-2 years prior to randomisation.
40. 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 Aug;33(8):1397–406.
41. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 761062Orig1s000. Multi-discipline Review. Evenity. 2019.

## 9 Appendices

### 9.1 Results per study

#### 9.1.1 ARCH Phase III Clinical Trial (total ITT population)

**TABLE 15: RESULTS FOR THE ITT POPULATION IN THE ARCH TRIAL**

Trial name:		ARCH									
NCT number:		NCT01631214									
Outcome	Study arm	n/N	Result (CI or SE)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation	
				Difference	95% CI	P-value	Hazard/Odds/ Risk ratio	95% CI	P-value		
Cumulative incidence of new vertebral fracture at 12 months (%) [10]	Romosozumab	82/ 2,046	4.0 (CI 3.16 to 4.86) <sup>†</sup>	-2.33 <sup>†</sup>	-3.34 to -0.95 <sup>†</sup>	0.003	RR: 0.63	0.47 to 0.85	0.003	Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis), 6.1.2.2 and 5.2	
	Alendronate	128/ 2,047	6.3 (CI 5.20 to 7.30) <sup>†</sup>								
Cumulative incidence of new vertebral fracture at 24 months (%) [10]	Romosozumab	127/ 2,046	6.2 (CI 5.16 to 7.25)	-5.71 <sup>†</sup>	-7.14 to -4.05 <sup>†</sup>	<0.001	RR: 0.52	0.40 to 0.66	<0.001		
	Alendronate	243/ 2,047	11.9 (CI 10.47 to 13.27)								
Cumulative incidence of hip fracture at 12 months (%) [10,41]	Romosozumab	14/ 2,046	0.7* (CI 0.4 to 1.2)	-0.3	-0.9 to 0.3						Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis) and 6.1.2.2. Absolute differences are based on inverse-weighted method adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score ( $\leq -2.5$ , $> -2.5$ ) and presence of severe vertebral fracture at baseline.
	Alendronate	22/ 2,047	1.1* (CI 0.7 to 1.7)								
Cumulative incidence of hip fracture at 24 months (%) [17,34,41]	Romosozumab	31/ 2,046	1.6* (CI 1.1 to 2.3)	-0.6	-1.4 to 0.2						
	Alendronate	43/ 2,047	2.3* (CI 1.7 to 3.1)								



<i>Cumulative incidence of hip fracture at primary analysis (%)</i> [10,41]	Romosozumab	41/ 2,046	2.2* <sup>†</sup> (CI 1.5 to 2.8) <sup>†</sup>	-1.4 <sup>†</sup>	N/A	0.015	HR: 0.62	0.42 to 0.92	0.015	<i>Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis), 6.1.2.2 and 5.2.</i>
	Alendronate	66/ 2,047	3.6* <sup>†</sup> (CI 2.8 to 4.4) <sup>†</sup>							
<i>Cumulative incidence of nonvertebral fracture at 12 months (%)</i> [10,41]	Romosozumab	70/ 2,046	3.6* (CI 2.9 to 4.6)	-1.4	-2.6 to -0.1					<i>Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis) and 6.1.2.2. Absolute differences are based on inverse-weighted method adjusting for age strata, baseline total hip BMD T-score (≤-2.5, &gt;-2.5) and presence of severe vertebral fracture at baseline.</i>
	Alendronate	95/ 2,047	4.9* (CI 4.0 to 6.0)							
<i>Cumulative incidence of nonvertebral fracture at 24 months (%)</i> [17,41]	Romosozumab	129/ 2,046	6.8* (CI 5.7 to 8.0)	-1.6	-3.3 to 0.1					
	Alendronate	159/ 2,047	8.4* (CI 7.2 to 9.8)							
<i>Cumulative incidence of nonvertebral fracture at primary analysis (%)</i> [10,23]	Romosozumab	178/ 2,046	9.0* <sup>†</sup> (CI 7.6 to 10.3) <sup>†</sup>	-2.4 <sup>†</sup>	N/A	0.037	HR: 0.81	0.66 to 0.99	0.037	<i>Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis), 6.1.2.2 and 5.2.</i>
	Alendronate	217/ 2,047	11.4* <sup>†</sup> (CI 9.9 to 12.9) <sup>†</sup>							
<i>Percentage change from baseline in BMD measured at the lumbar spine at 12 months (LS mean)</i> [10]	Romosozumab	1,750/ 1,750	13.7 (CI 13.38 to 13.95)	8.7	8.31 to 9.08	<0.001	N/A	N/A	N/A	
	Alendronate	1,757/ 1,757	5.0 (CI 4.69 to 5.25)							
<i>Percentage change from baseline in BMD measured at the lumbar spine at 24 months (LS mean)</i> [10]	Romosozumab	1,750/ 1,750	15.2 (CI 14.82 to 15.52)	8.0	7.55 to 8.52	<0.001	N/A	N/A	N/A	<i>Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis) and 6.1.2.3</i>
	Alendronate	1,757/ 1,757	7.1 (CI 6.78 to 7.48)							
<i>Percentage change from baseline in BMD measured at the lumbar spine at 36 months (LS mean)</i> [10]	Romosozumab	1,750/ 1,750	14.9 (CI 14.45 to 15.35)	6.4	5.81 to 7.08	<0.001	N/A	N/A	N/A	
	Alendronate	1,757/ 1,757	8.5 (CI 8.01 to 8.91)							

Percentage change from baseline in BMD measured at the total hip at 12 months (LS mean) [10]	Romosozumab	1,826/ 1,826	6.2 (CI 5.95 to 6.36)	3.3	3.05 to 3.62	<0.001	N/A	N/A	N/A	Please refer to paragraph 4.2.1 (method of analysis) and 6.1.2.3
	Alendronate	1,829/ 1,829	2.8 (CI 2.61 to 3.02)							
Percentage change from baseline in BMD measured at the total hip at 24 months (LS mean) [10]	Romosozumab	1,826/ 1,826	7.1 (CI 6.88 to 7.36)	3.7	3.40 to 4.06	<0.001	N/A	N/A	N/A	
	Alendronate	1,829/ 1,829	3.4 (CI 3.15 to 3.63)							
Percentage change from baseline in BMD measured at the total hip at 36 months (LS mean) [10]	Romosozumab	1,826/ 1,826	7.0 (CI 6.66 to 7.31)	3.4	2.93 to 3.84	<0.001	N/A	N/A	N/A	
	Alendronate	1,829/ 1,829	3.6 (3.28 to 3.92)							
Patients experiencing a serious treatment-related AE at 12 months (%) [17]	Romosozumab	13/ 2,040	0.6 (CI 0.29 to 0.98) <sup>†</sup>	0.04 <sup>†</sup>	-0.31 to 0.80 <sup>†</sup>	0.866 <sup>†</sup>	RR: 1.07 <sup>†</sup>	0.49 to 2.34 <sup>†</sup>	0.866 <sup>†</sup>	
	Alendronate	12/ 2,014	0.6 (CI 0.26 to 0.93) <sup>†</sup>							
Patients experiencing a serious treatment-emergent AE at primary analysis (%) [10]	Romosozumab	586/ 2,040	28.7 (CI 26.76 to 30.69) <sup>†</sup>	-1.31 <sup>†</sup>	-3.92 to 1.56 <sup>†</sup>	0.358 <sup>†</sup>	RR: 0.96 <sup>†</sup>	0.87 to 1.05 <sup>†</sup>	0.358 <sup>†</sup>	
	Alendronate	605/ 2,014	30.0 (CI 28.04 to 32.04) <sup>†</sup>							
Patients discontinuing treatment due to a treatment-related AE at 12 months (%) [17]	Romosozumab	27/ 2,040	1.3 (CI 0.83 to 1.82) <sup>†</sup>	-0.41 <sup>†</sup>	-0.91 to 0.43 <sup>†</sup>	0.284 <sup>†</sup>	RR: 0.76 <sup>†</sup>	0.46 to 1.25 <sup>†</sup>	0.284 <sup>†</sup>	
	Alendronate	35/ 2,014	1.7 (CI 1.17 to 2.31) <sup>†</sup>							
Patients discontinuing treatment due to a treatment-emergent AE at primary analysis (%) [10]	Romosozumab	133/ 2,040	6.5 (CI 5.45 to 7.59) <sup>†</sup>	-0.72 <sup>†</sup>	-2.04 to 0.92 <sup>†</sup>	0.359 <sup>†</sup>	RR: 0.90 <sup>†</sup>	0.72 to 1.13 <sup>†</sup>	0.359 <sup>†</sup>	
	Alendronate	146/ 2,014	7.2 (CI 6.12 to 8.38) <sup>†</sup>							

Change from baseline in EQ-5D-5L VAS score at 12 months (LS mean) [32]	Romosozumab	1,557/ 1,557 <sup>‡</sup>	3.6 <sup>‡</sup> (CI 2.80 to 4.42) <sup>‡</sup>	0.5 <sup>‡</sup>	-0.63 to 1.66 <sup>‡</sup>	N/A	N/A	N/A	N/A	Change from study baseline in EQ-5D-5L VAS score was analyzed using a repeated measures model adjusted for treatment, age strata, presence of severe vertebral fracture at baseline, visit, baseline value and treatment-by-visit interaction
	Alendronate	1,540/ 1,540 <sup>‡</sup>	3.1 <sup>‡</sup> (CI 2.28 to 3.90) <sup>‡</sup>							
Change from baseline in OPAQ-SV "physical function" dimension score at 12 months (LS mean) [16]	Romosozumab	1,562/ 1,562 <sup>‡</sup>	2.7 <sup>‡</sup> (SE 0.4) <sup>‡</sup>	1.1 <sup>‡</sup>	0.06 to 2.15 <sup>‡</sup>	0.038 <sup>‡</sup>	N/A	N/A	N/A	Changes from study baseline in OPAQ-SV dimension scores of physical function, emotional status and back pain were analyzed using a repeated measures model adjusted for treatment, age strata, presence of severe vertebral fracture at baseline, visit, baseline value, and treatment-by-visit interaction
	Alendronate	1,550/ 1,550 <sup>‡</sup>	1.6 <sup>‡</sup> (SE 0.4) <sup>‡</sup>							
Change from baseline in OPAQ-SV "emotional status" dimension score at 12 months (LS mean) [16]	Romosozumab	1,560/ 1,560 <sup>‡</sup>	1.7 <sup>‡</sup> (SE 0.4) <sup>‡</sup>	0.0 <sup>‡</sup>	-1.05 to 1.13 <sup>‡</sup>	0.94 <sup>‡</sup>	N/A	N/A	N/A	
	Alendronate	1,544/ 1,544 <sup>‡</sup>	1.7 <sup>‡</sup> (SE 0.4) <sup>‡</sup>							
Change from baseline in OPAQ-SV "back pain" dimension score at 12 months (LS mean) [16]	Romosozumab	1,561/ 1,561 <sup>‡</sup>	7.1 <sup>‡</sup> (SE 0.5) <sup>‡</sup>	1.0 <sup>‡</sup>	-0.44 to 2.44 <sup>‡</sup>	0.17 <sup>‡</sup>	N/A	N/A	N/A	Please refer to paragraph 6.1.3.2. Risk ratios were calculated based on the Mantel-Haenszel method adjusted for age strata, baseline BMD T score of the
	Alendronate	1,546/ 1,546 <sup>‡</sup>	6.1 <sup>‡</sup> (SE 0.5) <sup>‡</sup>							
Patients with a clinically meaningful change (deterioration) in OPAQ-SV "physical function" dimension score at 12 months compared to baseline (%) [16]	Romosozumab	162/ 1,665 <sup>‡</sup>	9.7 <sup>‡</sup> (CI 8.31 to 11.15) <sup>‡</sup>	-3.62 <sup>‡</sup>	-5.36 to -1.61 <sup>‡</sup>	<0.001 <sup>‡</sup>	RR: 0.73 <sup>‡</sup>	0.60 to 0.88 <sup>‡</sup>	<0.001 <sup>‡</sup>	
	Alendronate	226/ 1,684 <sup>‡</sup>	13.4 <sup>‡</sup> (CI 11.79 to 15.05) <sup>‡</sup>							

<i>Patients with a clinically meaningful change (deterioration) in OPAQ-SV “emotional status” dimension score at 12 months compared to baseline (%) [16]</i>	Romosozumab	208/ 1,662‡	12.5‡ (CI 10.92 to 14.11)†	-1.55 <sup>†</sup>	-3.53 to 0.85 <sup>†</sup>	0.074‡	RR: 0.89‡	0.75 to 1.06‡	0.074‡	<i>hip and the presence of severe vertebral fractures at baseline</i>
	Alendronate	236/ 1,678‡	14.1‡ (CI 12.40 to 15.73)†							
<i>Patients with a clinically meaningful change (deterioration) in OPAQ-SV “back pain” dimension score at 12 months compared to baseline (%) [16]</i>	Romosozumab	229/ 1,663‡	13.8‡ (CI 12.11 to 15.43)†	-0.28 <sup>†</sup>	-2.38 to 2.24 <sup>†</sup>	0.860‡	RR: 0.98‡	0.83 to 1.16‡	0.860‡	
	Alendronate	235/ 1,680‡	14.0‡ (CI 12.33 to 15.65)†							

**CI:** confidence interval; **HR:** hazard ratio; **LS:** least-squares; **OPAQ-SV:** Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; **RR:** risk ratio; **SE:** standard error.

\* Kaplan-Meier estimates, hence the value reported does not correspond exactly to the number of observed events. † Numbers that are the result of own calculations.

‡ Numbers that are from data on file.

9.1.2 STRUCTURE Phase III Clinical Trial (total ITT population)

**TABLE 16: RESULTS FOR THE ITT POPULATION IN THE STRUCTURE TRIAL**

Trial name: <i>STRUCTURE</i>										
NCT number: <i>NCT01796301</i>										
Outcome	Study arm	n/N	Result (CI)	Estimated absolute difference in effect			Estimated relative difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P-value	Hazard/Odds/Risk ratio	95% CI	P-value	
Percentage change from baseline in BMD measured at the lumbar spine at 12 months (LS mean) [11]	Romosozumab	206/206	9.8 (9.0 to 10.5)	4.4 <sup>‡</sup>	3.4 to 5.4 <sup>‡</sup>	<0.0001 <sup>‡</sup>	N/A	N/A	N/A	Please refer to paragraph 4.2.2 (method of analysis) and 6.2.2.36.1.2.3
	Teriparatide	209/209	5.4 (4.7 to 6.1)							
Percentage change from baseline in BMD measured at the total hip at 12 months (LS mean) [11]	Romosozumab	206/206	2.9 (2.5 to 3.4)	3.4 <sup>‡</sup>	2.8 to 4.0 <sup>‡</sup>	<0.0001 <sup>‡</sup>	N/A	N/A	N/A	
	Teriparatide	209/209	-0.5 (-0.9 to 0.0)							
Patients experiencing a serious treatment-emergent AE at 12 months (%) [11]	Romosozumab	17/218	8.0 (4.24 to 11.36) <sup>†</sup>	-3.02 <sup>†</sup>	-6.61 to 3.51 <sup>†</sup>	0.293 <sup>†</sup>	RR: 0.73 <sup>†</sup>	0.40 to 1.32 <sup>†</sup>	0.293 <sup>†</sup>	
	Teriparatide	23/214	11.0 (6.60 to 14.90) <sup>†</sup>							
Patients discontinuing treatment due to a treatment-emergent AE at 12 months (%) [11]	Romosozumab	6/218	3.0 (0.58 to 4.92) <sup>†</sup>	-3.06 <sup>†</sup>	-4.87 to 1.70 <sup>†</sup>	0.147 <sup>†</sup>	RR: 0.49 <sup>†</sup>	0.19 to 1.28 <sup>†</sup>	0.147 <sup>†</sup>	
	Teriparatide	12/214	6.0 (2.52 to 8.69) <sup>†</sup>							

CI: confidence interval; LS: least-squares; RR: risk ratio. † Numbers that are the result of own calculations. ‡ Numbers that are from data on file.

# Omkostningsanalyse vedr. behandling af svær osteoporose med Romosozumab (EVENTITY®)

# Indhold

<b>INDLEDNING</b> .....	<b>3</b>
SYGDOMSBYRDE .....	3
<b>BAGGRUND</b> .....	<b>4</b>
PROBLEMSTILLING .....	4
PATIENTPOPULATION.....	4
NUVÆRENDE BEHANDLING.....	4
<b>BEHANDLING MED ROMOSUZUMAB (EVENTITY)</b> .....	<b>6</b>
INDIKATION.....	6
DOSERING.....	6
KOMPARATOR .....	6
<b>MEDICINRÅDETS KLINISKE SPØRGSMÅL</b> .....	<b>6</b>
TIDSHORISONT .....	6
<b>OMKOSTNINGSANALYSE</b> .....	<b>7</b>
MODEL, METODE OG FORUDSÆTNINGER .....	7
MODELBEKRIVELSE.....	7
OMKOSTNINGER .....	7
<b>RESULTATER AF OMKOSTNINGSANALYSE</b> .....	<b>19</b>
SENSITIVITETSANALYSER .....	22
<b>BUDGETKONSEKVENSER</b> .....	<b>30</b>
PATIENTPOPULATION.....	30
MARKEDSANDEL .....	31
RESULTATER AF BUDGETKONSEKVENSANALYSE .....	34
<b>KONKLUSION</b> .....	<b>36</b>
<b>REFERENCER</b> .....	<b>37</b>

## Indledning

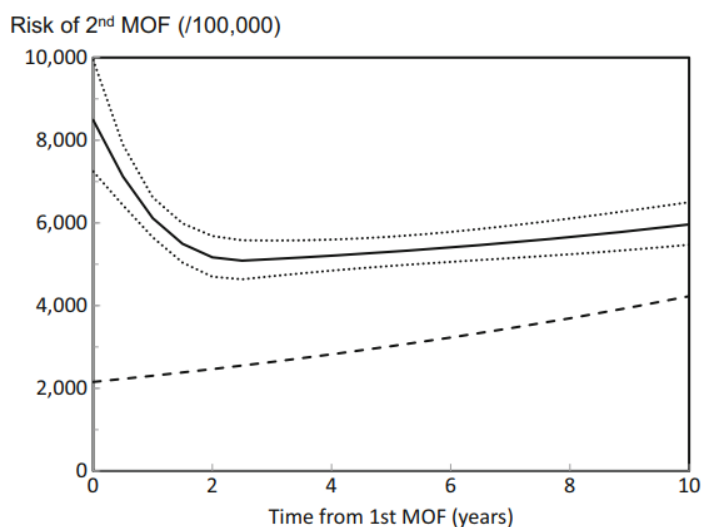
Porøse knogler, bedre kendt som osteoporose eller knogleskørhed, rammer især postmenopausale kvinder og er forbundet med en række såvel menneskelige som sundhedsøkonomiske og samfundsmæssige omkostninger. Romosozumab (EVENITY) er en nyudviklet medicinsk behandling til postmenopausale kvinder med osteoporose, der, når det gives i 12 måneder og efterfølges af anti-resorptiv medicin, resulterer i en markant forbedret knogledensitet og stærkt nedsat risiko for frakturer.

## Sygdomsbyrde

Det har store menneskelige konsekvenser at få en fraktur som følge af osteoporose. Udover de medfølgende smerter kan knoglebruddet føre til permanent funktionsnedsættelse og som følge heraf afhængighed af hjælp og støtte. Mange oplever desuden, at deres livskvalitet nedsættes markant. (Hernlund et al, 2013) Endelig er lavenergifrakturer forbundet med en signifikant forøget mortalitet, især inden for det første år. Dette gælder især for hoftebrud, men også for frakturer andre steder end i ryg og hofte (Andrich et al, 2017; Tran et al, 2017)

Mange studier har desuden vist, at risikoen for en ny fraktur er betydeligt forøget efter et brud (Johansson et al, 2017; Johnell et al, 2004; Johnell et al, 2001; Ryg et al, 2009). Risikoen for et nyt brud er højest de første tre år efter frakturen, men fortsætter med at være forøget i op til 10 år. Nedenstående figur illustrerer dette for en 75-årig kvinde (figur 1). Den markant øgede risiko for en ny fraktur gælder for rygfrakturer såvel som for andre frakturer og hænger sammen med både osteoporoserelaterede faktorer og faktorer relateret til øget faldrisiko.

Figur 1: Risikoen (pr 100,000, 95% konfidensinterval) for en ny MOF-fraktur efter første MOF-fraktur for en 75-årig kvinde. Den stiplede linje illustrerer risikoen for første fraktur i baggrundsbefolkningen af 75-årige kvinder (n=18.872). MOF: Major osteoporotic fracture. Kanis et al, Osteoporos Int 2017



Forekomsten af frakturer blev i Danmark i 2010 estimeret til 66.000, heraf udgjorde hoftebrud 12.000, såkaldte kliniske rygfrakturer 10.000, frakturer i overarmen 10.000 og øvrige frakturer 34.000. Cirka to tredjedele af disse frakturer ramte postmenopausale kvinder. (Svedbom et al, 2013)

Osteoporose har ikke kun menneskelige men også store økonomiske konsekvenser. De årlige udgifter forbundet med osteoporose beløb sig til næsten 8 milliarder kr. i Danmark i 2010. Langt de fleste udgifter knyttede sig til indlæggelse med videre i forbindelse med frakturer og til udgifter forbundet med funktionsnedsættelse på grund af tidligere frakturer, mens kun 3,5 % knyttede sig til farmakologisk forebyggelse af frakturer. Udgifter forbundet med hoftefrakturer udgjorde mere end halvdelen af de samlede udgifter. (Svedbom et al, 2013)



## Baggrund

Romosozumab (EVENTITY) er godkendt af Europakommissionen til behandling af postmenopausale kvinder med svær osteoporose. UCB er markedsføringstilladelsesindehaver af Romosozumab (EVENTITY) og har den 17. april 2020 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af Romosozumab (EVENTITY) som mulig standardbehandling af svær osteoporose på danske hospitaler.

## Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af svær osteoporose i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Romosozumab (EVENTITY) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Romosozumab (EVENTITY) med behandling med hhv. alendronat og teriparatid.

## Patientpopulation

Romosozumab (EVENTITY) er indiceret til behandling af en subpopulation af af osteoporosepatienter. Indikationen er postmenopausale kvinder med svær osteoporose med en høj risiko for fraktur. WHO definerer svær osteoporose som patienter med en T-score  $\leq -2,5$  som har haft en lavenergifraktur.

Medicinrådets fagudvalg for sjældne knoglemetaboliske sygdomme har i protokollen vurderet at antallet af nye patienter, i populationen er 800 pr år.

## Nuværende behandling

Nuværende behandlingsmuligheder for osteoporose fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 1: Nuværende behandlingsmuligheder (pro.medicin.dk)

Klasse	Lægemiddel	Administration
Antiresorptiv behandling	Bisfosfonater	
	▪ Alendronat	Oral
	▪ Ibandronat	Oral, IV
	▪ Risedronat	Oral
	▪ Zoledronat	IV
	Denosumab	SC
Raloxifen	Oral	
Anabol behandling	Teriparatid	SC

I Danmark behandles patienter med osteoporose i henhold til behandlingsvejledningen fra Dansk Knoglemedicinsk Selskab og Dansk Endokrinologisk Selskab. Standardbehandlingen fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 2: Dansk klinisk praksis for behandling af osteoporose (Dansk Knoglemedicinsk Selskab og Dansk Endokrinologisk Selskab)

Subpopulation	Behandling
Patienter med frakturer	
<b>Hoftefraktur</b>	Antiresorptiv behandling med bisfosfonater: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alendronat</li> </ul>
<b>Rygfraktur</b>	Anabol behandling efterfulgt af antiresorptive behandling med bisfosfonater: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teriparatid efterfulgt af alendronat</li> </ul>
<b>Andre frakturer</b>	<i>T-score</i> $\leq -2,5$ verificeret ved DXA scanning Antiresorptiv behandling med bisfosfonater: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alendronat</li> </ul>
Patienter uden fraktur	
<b>Med risikofaktorer for osteoporose</b>	<i>Kvinder og mænd &gt;50 years og en T-score &gt;-2,5</i> Antiresorptiv behandling med bisfosfonater: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alendronat</li> </ul>
<b>Uden risikofaktorer for osteoporose</b>	<i>T-score</i> $\leq -4,0$ Antiresorptiv behandling med bisfosfonater: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alendronat</li> </ul>

Patienter, der har haft en nylig lavenergifraktur, er i overhængende risiko for at få en ny fraktur. Disse patienter har derfor brug for en behandling, der hurtigt styrker knoglerne og reducerer risikoen for fraktur, når frakturrisikoen er højest umiddelbart efter en fraktur. På trods af at der findes tilgængelige behandlinger for osteoporose oplever patienter, der er i behandling, stadig nye frakturer, som udover den øjeblikkelige smerte forårsaget af frakturen også er forbundet med en markant stigning i morbiditet og mortalitet (Hansen et al 2017, Hawley et al 2016 og Gosch et al 2015). Fraværet af en behandling, der hurtigt styrker knoglerne og derved reducerer risikoen for fraktur, når frakturrisikoen er højest efter en fraktur, resulterer i en større risiko for nye frakturer og tilhørende konsekvenser for patienten såvel som sundhedsvæsenet og samfundet som helhed. Nuværende behandlinger er kendt for ikke at give en hurtig beskyttelseeffekt for brud (Boonen et al 2012 og Black et al 2000), hvilket betyder, at patienter er relativt ubeskyttet i den periode, hvor risikoen for efterfølgende fraktur er højest.

Romozosumab (EVENTY) er en ny behandlingsmulighed for patienter med svær osteoporose. Det er kendetegnet ved en hurtig virkning og en dobbelt effekt på knoglerne, da Romozosumab (EVENTY) øger knogledannelsen og mindsker knogleresorption. Den dobbelte virkning af Romozosumab (EVENTY) har i studier vist sig at resultere i en betydelig stigning i knogledensitet (BMD) for osteoporosepatienter såvel som i en betydelig en reduktion af frakturer (Saag et al 2017, Langdahl et al 2017 og Cosman et al, 2016).

# Behandling med romosozumab (EVENTITY)

## Indikation

Romosozumab (EVENTITY) er indiceret til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur (EMA 2020).

## Dosering

Dosis for Romosozumab (EVENTITY) er 210 mg, der gives som to subkutane injektioner af hver 105 mg. Behandlingen bør administreres af en person (sundhedspersonale eller patienten selv), der er blevet oplært i injektionsteknikken.

Romosozumab (EVENTITY) skal administreres en gang hver måned i 12 måneder. Efter 12 måneders behandling med Romosozumab (EVENTITY) bør patienten fortsætte med antiresorptiv behandling for at forlænge effekten af Romosozumab (EVENTITY).

## Komparator

Medicinerådet har defineret alendronat og teriparatid som komparatorer i sammenligningen med Romosozumab (EVENTITY). Omkostningsanalysen pr. patient vil derfor indeholde en sammenligning af de samlede behandlingsomkostninger for de tre lægemidler. Budgetkonsekvensanalysen vil tage udgangspunkt i at klinisk praksis er at patienter med svær osteoporose, der har haft en rygfraktur modtager behandling med teriparatid og patienter med svær osteoporose, der ikke har haft en rygfraktur modtager behandling med alendronat.

## Medicinerådets kliniske spørgsmål

- P1: Romosozumab (EVENTITY) 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
- P2: Romosozumab (EVENTITY) sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hoften indenfor de seneste 3 år
- P3: Romosozumab (EVENTITY) 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)

## Tidshorisont

Omkostningsanalysen har en tidshorisont på 3 år, da UCB vurderer, at langt de største inkrementelle forskelle i omkostninger, de forskellige behandlingsregimer imellem, ligger i denne periode. UCB har udarbejdet en sensitivitetsanalyse, der vurderer omkostningerne i et 10-årigt perspektiv. Resultaterne varierer i mindre grad fra en 3-årig tidshorisont til en 10-årig tidshorisont.

Budgetkonsekvensanalysen vurderer de samlede omkostninger ved anbefaling af romosozumab (EVENTITY) i et 5-årigt perspektiv.

# Omkostningsanalyse

## Model, metode og forudsætninger

### Modelbeskrivelse

UCB har indsendt en omkostningsanalyse, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med Romosozumab (EVENTITY), alendronat og teriparatid over 3 år. Der er ydermere inkluderet en sensitivitetanalyse, der vurderer de gennemsnitlige omkostninger over 10 år.

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger afholdt af regionerne til behandling af patienter med svær osteoporose, herunder omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidlerne (inkl. egenbetaling<sup>1</sup>), administration af lægemidlerne, løbende kontroller på hospitaler, hospitalsomkostninger forbundet med frakturer samt patient- og transportomkostninger, inkluderes.

Analysen er baseret på, at patienter, der modtager behandling med romosozumab (EVENTITY) i 12 måneder efterfølgende behandles med alendronat i år 2 og 3, i henhold til indikationen og tiltænkt klinisk praksis i Danmark. Patienter, der modtager behandling med teriparatid, modtager denne i de første 24 måneder, hvorefter patienterne fortsætter på alendronat. Patienter i behandling med alendronat modtager alendronat i alle tre år.

Behandlingsregime	Behandling år 1	Behandling år 2	Behandling år 3
Romosozumab (EVENTITY)	Romosozumab (EVENTITY)	Alendronat	Alendronat
Alendronat	Alendronat	Alendronat	Alendronat
Teriparatid	Teriparatid	Teriparatid	Alendronat

Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimeringen af de behandlingsrelaterede omkostninger, bygger på et interview med en overlæge med speciale i endokrinologi for at få indblik i nuværende behandlingsmuligheder og kontaktfrekvens til sundhedsvæsenet. Yderligere data stammer fra pro.medicin.dk samt i SmPC'et for Romosozumab (EVENTITY). Ressourceforbruget på hospitalerne er i altovervejende grad værdisat ved at anvende DRG-takster. Patienttid og transport er værdisat gennem enhedsomkostninger fra Amgros' vejledning for værdisætning af enhedsomkostninger.

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres i det følgende.

### Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvilke omkostninger UCB har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

### Lægemidler

Lægemiddelpriser for alendronat og teriparatid er på AUP niveau, da der er tale om lægemidler der købes af patienten selv på apoteket. Den relevante lægemiddelpris for romosozumab (EVENTITY) er den aftalepris, der indgås mellem UCB og Amgros, som en del af vurderingsprocessen i Medicinrådet. Da der på tidspunktet for

<sup>1</sup> Ifølge nyeste data fra Medstat.dk var der i 2018 egenbetaling på 10,1% for teriparatid og 27% for alendronat (medstat.dk). I denne analyse skelnes ikke mellem egenbetaling og regional betaling på samme måde som patienttid- og transport også inkluderes på trods af at dette ikke er en regional omkostning. Ønskes opdeling mellem regional betaling og egenbetaling kan de 10,1 % for teriparatid og 27% for alendronat med stor sikkerhed anvendes til at fordele lægemiddelomkostningerne, da størrelsen på egenbetalingen har været meget konstant de seneste år (medstat.dk).

indsendelse af denne ansøgning ikke er indgået en aftale mellem Amgros og UCB, anvendes AIP som mål for lægemiddelprisen, da det er denne hospitalerne vil skulle indkøbe romosozumab (EVENTITY) til i fraværet af en nettoprisaftale. I modellen er det muligt at justere hvilken type pris, der anvendes i sammenligningen for hvert af lægemidlerne.

Tabellen nedenfor illustrerer de tre analyserede lægemidlers administrationsformer og doseringen af disse.

Tabel 3: Administration af lægemidlerne

Behandlingsregime	Dosering
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b> s.c. injektion	210 mg, der gives som to subkutane injektioner af hver 105 mg. Behandlingen bør administreres af en person (sundhedspersonale eller patienten selv), der er blevet oplært i injektionsteknikken. Romosozumab (EVENTITY) skal administreres en gang hver måned i 12 måneder. (EVENTITY SmPC)
<b>Teriparatid</b> s.c. injektion	20 mikrogram s.c. 1 gang dgl. i 24 måneder. (pro.medicin.dk)
<b>Alendronat</b> PO.	70 mg tablet ugentlig om morgenen, når patienten er stået op. Skal indtages fastende. Tabletten skal indtages i stående eller siddende stilling, og den skal synkes hel med et helt glas vand på grund af risiko for øsofagusirritation. Patienten må ikke ligge ned de første 30 minutter efter indtagelsen. (pro.medicin.dk)

På baggrund af ovenstående data om doseringer er den gennemsnitlige årlige dosis af hhv. Romosozumab (EVENTITY), teriparatid og alendronat beregnet i tabellen nedenfor.

Tabel 4: Samlet dosis pr. år efter behandlingsregime

Behandlingsregime		År 1, mg	År 2, mg	År 3, mg	Total, mg
Romosozumab (EVENTITY)	Romosozumab (EVENTITY)	2.520,00	0,00	0,00	2.520,00
	Alendronat	0,00	3.652,50	3.652,50	7.305,00
Teriparatid	Alendronat	7,31	7,31	0,00	14,61
	Teriparatid	0	0	3.652,50	3.652,50
Alendronat	Alendronat	3.652,50	3.652,50	3.652,50	10.957,50

De anvendte lægemiddelpriser er fundet på medicinpriser.dk den 6. april 2020. Priserne fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 5: Lægemiddelpriser, kr. 6. april 2020, billigste pakning

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	mg./pakning	AIP, kr.	AIP kr./mg	AUP, kr.	AUP kr./mg	Amgros aftalepris, kr.	Amgros aftalepris, kr./mg.	Leverandør
Romosozumab (EVENTITY)	105 mg	2 stk.	210,00	4.563,00	21,73	6.171,15	29,39	4.563,00	21,73	UCB
Alendronat	70 mg	12 stk. Tabletter	840,00	33,00	0,04	61,35	0,07	NA	NA	Sandoz
Teriparatid (Forsteo)	20 mg/80 ml	28 doser (2,4 ml) inj.væske	0,56	1.870,00	3.339,29	2.539,00	4.533,93	NA	NA	Eli Lilly

De samlede lægemiddelomkostninger over perioden på 3 år fremgår af tabellen nedenfor.

Tabel 6: Samlede lægemiddelomkostninger efter behandlingsregime, kr.

Behandlingsregime	Lægemiddel	År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b>	Romosozumab (EVENTITY)	54.756	0	0	54.756
	Alendronat	0	267	267	534
	<b>I alt</b>	<b>54.756</b>	<b>267</b>	<b>267</b>	<b>55.290</b>
<b>Alendronat</b>	Alendronat	267	267	267	800
	<b>I alt</b>	<b>267</b>	<b>267</b>	<b>267</b>	<b>800</b>
<b>Teriparatid</b>	Teriparatid	33.120	33.120	0	66.241
	Alendronat	0	0	267	267
	<b>I alt</b>	<b>33.120</b>	<b>33.120</b>	<b>267</b>	<b>66.507</b>

## Omkostninger forbundet med opstart, administration og monitorering af behandlingen

Administrationsomkostninger bruges i denne analyse som samlebetegnelse for opstart, administration/indgivelse af lægemidlet og monitorering af behandlingen. Behandlinger af bivirkninger inkluderes ikke, da de inkrementelle omkostninger behandlingsregimerne imellem vurderes at være så små at de ikke påvirker analysens resultater i nævneværdig grad.

Opgørelsen af ressourceforbruget knyttet til disse elementer for både alendronat, teriparatid og romosozumab (EVENTITY) er sket i samarbejde med ledende overlæge og professor Bente Langdahl fra Aarhus Universitetshospital.

Et typisk behandlingsforløb for en patient med svær osteoporose der behandles med Alendronat og Teriparatid skitseres først narrativt. Derefter følger en beskrivelse af hvordan et forløb for en patient med svær osteoporose i behandling med Romosozumab (EVENTITY).

Til værdisætning af ressourceforbruget anvendes en takstbaseret tilgang - DRG 2020.

Ens for alle behandlinger er, at der foretages sekundær osteoporoseopsporing med tests, der undersøger calcium, væsketal (NBV pakke). Derudover foretages DXA-scanning og VFA (regelret røntgen af columna).

Tabel 7: Administration af alendronat

Alendronat
<p>Opstart:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Besøg 1: Se ovenfor (ens for alle behandlinger).</li><li>• Besøg 2: Umiddelbart efter besøg 1 - lægekonsultation hvor svar på udredning gives, recept udskrives og sygeplejerske instruerer patient om hvordan behandlingen tages.</li></ul>
<p>Alendronat tages hjemme.</p>
<p>Sygeplejerskekonsultation efter 3 mdr - kompiacesamtale.</p>
<p>Efter 24 måneder DXA-scanning + samtale med læge. Herefter DXA-scanning og samtale med læge (to besøg) hvert 3. år (år 5, 8 etc.)</p>
<p>En mindre gruppe af patienter henvender sig indimellem – 5 % om året har ekstra kontakt – lægesamtale om symptomer</p>

Tabel 8: Administration af teriparatid

Teriparatid
<p>Opstart:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Besøg 1: Se ovenfor (ens for alle behandlinger) + test for M-komponent og lette kæder - kappa og lamda</li><li>• Besøg 2: Umiddelbart efter besøg 1 - lægekonsultation hvor svar på udredning gives, recept udskrives og sygeplejerske instruerer patient om hvordan behandlingen tages.</li><li>• Besøg 3: Umiddelbart efter besøg 2 - sygeplejerske instruerer patient om hvordan pennen bruges og første injektion gives på afdelingen</li></ul>
<p>Teriparatid tages efter 1. injektion og oplæring hjemme</p>
<p>Efter 1, 3 og 6 måneders behandling foretages biokemisk kontrol (calciumfosfatase, calcium- og væsketal) og sygeplejerskesamtale. Klares på 1 besøg da patient tager blodprøver et par timer inden konsultationen med sygeplejerske.</p>
<p>Efter 12 måneder foretages DXA-scanning. Besøg 1 selve scanningen. Besøg 2 svar.</p>
<p>Efter 18 måneders behandling foretages biokemisk kontrol (calciumfosfatase, calcium- og væsketal) og sygeplejerskesamtale - samme som efter 1, 3 og 6 måneder</p>
<p>Efter 24 måneder DXA-scanning + samtale med læge. Besøg 1 selve scanningen. Besøg 2 svar og instruering i Alendronat behandling. Herefter DXA-scanning og samtale med læge (to besøg) efter 36 måneder og derefter hvert 3. år (år 6, 9 etc.)</p>
<p>Efter transission til Alendronat : En mindre gruppe af patienter henvender sig indimellem – 5 % om året har ekstra kontakt – lægesamtale om symptomer</p>

Tabel 9: Tiltænkt administration af romosozumab (EVENTITY)

Romosozumab (EVENTITY)	
Opstart:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Besøg 1: Se ovenfor (ens for alle behandlinger). Ingen ekstra test umiddelbart nødvendige. M- komponent og lette kæder - kappa og lamda– ikke nødvendigt, da Romosozumab (EVENTITY) ikke stimulerer knoglemarven.</li> <li>Besøg 2: Umiddelbart efter besøg 1 - lægekonsultation hvor svar på udredning gives, sygeplejerske instruerer patient om hvordan behandlingen tages og patient får medicin med hjem.</li> </ul>	
Romosozumab (EVENTITY) tages efter oplæring hjemme. Det antages at 30% har brug for hjælp til administration måned 2, hvorefter patienten selv injicerer Romosozumab (EVENTITY) de resterende måneder.	
Ingen løbende blodprøver på samme måde som Teriparatid, da der ikke er fundet risiko for hypercalcemi ved brug af Romosozumab (EVENTITY).	
Efter 12 måneder DXA-scanning + samtale med læge. Besøg 1 selve scanningen. Besøg 2 svar og instruering i Alendronat behandling. Herefter DXA-scanning og samtale med læge (to besøg) efter 24 måneder og derefter hvert 3. år (år 5, 8 etc.)	
Efter transission til Alendronat : En mindre gruppe af patienter henvender sig indimellem – 5 % om året har ekstra kontakt – lægesamtale om symptomer	

Alle procedurerkoder kobles med dianosekoden DM810 (Postmenopausal osteoporose). Se alle kodninger, takster og priser på tests i tilhørende Excel-ark.

Tabel 10: Samlede administrationsomkostninger efter behandlingsregime, kr.

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Opstart	3.520	0	0	<b>3.520</b>
	Adm.+monitorering	1.741	3.603	83	<b>5.427</b>
	<b>I alt</b>	<b>5.261</b>	<b>3.603</b>	<b>83</b>	<b>8.947</b>
<b>Teriparatid</b>	Opstart	5.663	0	0	<b>5.663</b>
	Adm.+monitorering	8.827	5.289	3.603	<b>17.719</b>
	<b>I alt</b>	<b>14.490</b>	<b>5.289</b>	<b>3.603</b>	<b>23.382</b>
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b>	Opstart	3.520	0	0	<b>3.520</b>
	Adm.+monitorering	4.017	3.603	83	<b>7.703</b>
	<b>I alt</b>	<b>7.537</b>	<b>3.603</b>	<b>83</b>	<b>11.223</b>



## Omkostninger relateret til nye frakturer i opfølgingsperioden

For at estimere omkostninger forbundet med refraktureringer (sekundær frakturforebyggelse) skal vi kende effekten af Alendronat, Teriparatid og Romosozumab (EVENTITY) på forebyggelse af frakturer. Effektdata (RRR ift ingen behandling) er baseret på ARCH studiet for Romosozumab (EVENTITY) (Saag et al 2017) og en NMA foretaget for UCB for Alendronat og Teriparatid (data on file). De anvendte effektdata fremgår af tabellen nedenfor.

Tablet 11: RRR sammenlignet med ingen behandling, NMA foretaget for UCB

Behandling	Fracture risk reduction - hofte			Fracture risk reduction - vertebral			Fracture risk reduction - anden MOF		
	År 1	År 2	År 3+	År 1	År 2	År 3+	År 1	År 2	År 3+
Alendronat	0,72	0,66	0,65	0,68	0,41	0,50	0,76	0,94	0,77
Teriparatid	0,41	0,41	0,65	0,20	0,24	0,50	0,84	0,58	0,77
Romosozumab (EVENTITY) (ARCH)	0,42			0,44			0,61		
ALN efter Romosozumab (EVENTITY) (ARCH)		0,37	0,37		0,16	0,19		0,74	0,62

Det er ikke en del af Teriparatids indikation, at behandling skal efterfølges af en antiresorptiv behandling (som det er for Romosozumab (EVENTITY)). Dansk klinisk praksis er dog, at behandling med Teriparatid efterfølges af en antiresorptiv behandling, hvorfor effektestimaterne for Alendronat anvendes i år 3 og frem. RRR for alendronat i år 3 er anvendt for Teriparatid, da denne vil være behandlingen efter Teriparatid i den økonomiske analyse. Da effekten af efterfølgende antiresorptiv behandling af Teriparatid, i modsætning til Romosozumab (EVENTITY), som har vist vedvarende effekt i ARCH, ikke er undersøgt i kliniske studier er dette naturligvis en antagelse forbundet med betydelig usikkerhed. Usikkerheden har dog mindre betydning for analysens samlede resultater og ændringen fra at anvende Teriparatid år 2 RRR i år 3 og frem til Alendronat år 3 betyder at hovedanalysens resultater i P3 går fra inkrementelle omkostninger på kr. -25.224 til kr. -26.731 og de samlede budgetkonsekvenser ved indførsel af romosozumab i år 5 går fra kr. 11.933.921 til kr. 11.720.535.

De anvendte effektestimater for Romosozumab (EVENTITY) er fra ARCH, men RRR er justeret ved brug af placeboarmen fra FRAME på samme måde som estimaterne for Romosozumab (EVENTITY) er i NMAen. I NMAen anvendes både data fra ARCH og FRAME til at beregne effektestimaterne for romosozumab. Fordi inklusionskriterierne i ARCH er tættere på populationerne defineret i Medicinrådets protokol har vi vurderet at anvendelse af data fra ARCH giver et mere korrekt billede af effektestimaterne. I tabellen nedenfor fremgår estimaterne fra NMA (FRAME+ARCH) og ARCH alene. Det er minimal betydning for analysens resultater, hvilket estimat der vælges og såfremt I mener det er mere korrekt at anvende RRR fra NMAen kan disse indsættes i modellen.

Tabel 12, RRR sammenlignet med ingen behandling

Behandling	Fracture risk reduction - hofte			Fracture risk reduction - vertebral			Fracture risk reduction - anden MOF		
	År 1	År 2	År 3+	År 1	År 2	År 3+	År 1	År 2	År 3+
Romosozumab (EVENTITY) (ARCH)	0,42			0,44			0,61		
Romosozumab (EVENTITY) (NMA)	0,43			0,42			0,63		
ALN efter Romosozumab (EVENTITY) (ARCH)		0,37	0,37		0,16	0,19		0,74	0,62
ALN efter Romosozumab (EVENTITY) (NMA)		0,46	0,42		0,22	0,42		0,79	0,67

En vigtig bemærkning ift Romosozumab (EVENTITY) data i NMAen og estimerne, der bygger på ARCH og placeboarmen fra FRAME, som er anvendt i omkostningsanalysen, er, at den er foretaget med udgangspunkt i label fra EMA. Dette betyder at effektestimaterne for romosozumab er beregnet for kun de patienter, der tidligere har haft en fraktur, hvilket ekskluderer en stor del af FRAME populationen, samt patienter med tidligere tilfælde af myokardieinfarkt eller apopleksi som følge af kontraindikationen (både FRAME og ARCH).

En begrænsning ved at bruge en subpopulation fra FRAME og ARCH i NMAen for at matche EMA label, er, at studiepopulationerne er reduceret sammenlignet med ITT. En yderligere begrænsning af brugen af disse subpopulationer fra de pivotale forsøg, men ikke i de studier, der ellers indgår i NMAen, er, at sammenligneligheden mellem disse forsøg reduceres, da studiepopulationerne varierer i nogen grad blandt andet med hensyn til om patienterne tidligere har haft en fraktur. I NMAen er der derfor foretaget en sensitivitetanalyse, hvor kun studier, hvor hele populationen tidligere har haft en fraktur. Udfordringen med denne er at antallet af studier er meget begrænset, da størstedelen af undersøgelserne ikke rapporterede historie med tidligere frakturer eller at hele populationen ikke havde en historie med tidligere fraktur. Dette betyder, at langt fra alle effektmål kan belyses ved at anvende disse estimer, hvorfor vi vurderer, at på trods af heterogenitet på tværs af studiepopulationer og øvrige begrænsninger egner den fulde NMA sig bedst til at give estimer til anvendelse i den økonomiske analyse.

Der kan findes en detaljeret gennemgang af metodikken i NMAen. Der er heterogenitet særligt i forhold til om populationerne har haft en tidligere fraktur. Dette er blandt andet årsagen til, at den ikke er anvendt i den kliniske del af ansøgningen. Årsagen til at vi alligevel vurderer at det er relevant at anvende data fra NMAen i den økonomiske del af ansøgningen er, at den på trods af begrænsninger, giver mulighed for at vurdere i hvor høj grad omkostninger forbundet med frakturforebyggelse influerer de samlede resultater, hvilket de gør i relativt lille grad.

Da de anvendte effektdata bygger på indirekte sammenligninger er der en vis usikkerhed forbundet med estimerne. Der er således udarbejdet en sensitivitetanalyse, der tager udgangspunkt i hhv. nedre og øvre 95%-konfidensinterval, der belyser betydning af denne usikkerhed på analysens samlede resultater.

Et andet vigtigt parameter er risikoen for at få en fraktur. 10-års risikoen for nye frakturer er estimeret i *Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective* af Hansen et al 2015. Til at estimere den 3-årige risiko for frakturer anvendes 10-årsrisikoen fra samme artikel, men denne omregnes ved at bruge data fra *Imminent risk of fracture after fracture* af Johansson et al 2017, som har undersøgt hvordan risikoen for refrakturering udvikler sig fra første Major Osteoporotic Fracture (MOF).

Artiklen fandt at risikoen for ny fraktur er højest umiddelbart efter 1. fraktur. 10-årsrisikoen fra Hansen et al 2015 anvendes i sensitivitetanalysen, der ser på et 10-årigt perspektiv.

I modellen er både 3- og 10-års risikoen for refrakturering ved behandling med hhv. Alendronat, Teriparatid og Romosozumab (EVENTY) beregnet vha ovenstående data og det er muligt at følge beregningerne.

Omkostninger forbundet med frakturer kan opgøres på mange måder og mange har gjort mere eller mindre valide forsøg gennem de seneste år. I rapporten *Gevinsterne ved øget diagnosticering af knogleskørhed* fra 2018 har Copenhagen Economics foretaget en meget gennemsigtig og en meget konservativ tilgang til estimeringen af omkostningerne. Denne tilgang anvendes i denne analyse.

Hoftefrakturer er langt den mest omkostningstunge frakturtype. Sundhedsstyrelsen har i deres medicinske teknologivurdering *Systematisk forebyggelse og behandling af knogleskørhed hos patienter med hoftebrud* (SST 2012) estimeret, at et hoftebrud er forbundet med omkostninger til behandling og genoptræning i størrelsesordenen 104.008 kr. (96.000 kr. i 2011 priser. Justeret vha. Danmarks Statistiks nettoprisindeks. Mar 2011 og Mar 2020 anvendt til omskrivning) i det første år og i alt 303.358 kr. (280.000 kr. i 2011 priser. Justeret vha. Danmarks Statistiks nettoprisindeks. Mar 2011 og Mar 2020 anvendt til omskrivning) i de første ti år. For simpflificerings skyld antager vi, at man kun pådrager sig omkostninger i året hvor man får frakturen. Derfor inkluderes 200.000 kr som omkostning pr. hoftebrud i året hvor frakturen sker. Dette er i tråd med andre fund fra bl.a. Aalborg Universitet (Vestergaard 2017).

Skulder-, ryg-, og underarmsfrakturer er også forbundet med væsentlige samfundsøkonomiske omkostninger. Anlægger man en meget konservativ tilgang til beregning af omkostninger ved disse frakturtyper, kan man nøjes med at se på omkostninger forbundet med kirurgisk behandling og hospitalsindlæggelse og efterfølgende genoptræning i kommunalt regi. På baggrund af data fra Landspatientregistret (Copenhagen Economics rapport *Gevinsterne ved øget diagnosticering af knogleskørhed* antager vi at 5 % af rygfrakturer, 51 % skulderfrakturer og 28 % af underarmsfrakturer kræver kirurgisk behandling. Copenhagen Economics har ikke undersøgt bækkenfrakturer. UCB antager derfor konservativt at 25 % har brug for operation.

I 2020 er DRG-takstene for osteoporoserelaterede kirurgiske behandlinger prissat til :

- 92.307 kr. - Frakturkirurgi, ryg/hals
- 45.264 kr. - Frakturkirurgi, skulder/overarm
- 34.854 kr. - Frakturkirurgi, albue/underarmsoperation
- 67.991 kr. - Frakturkirurgi, hoftenær

Copenhagen Economics har i *Gevinsterne ved øget diagnosticering af knogleskørhed* beregnet den gennemsnitlige kommunale genoptræningsomkostning pr. brud. De estimerede gennemsnitlige omkostninger tager højde for at ikke alle modtager genoptræning efter et brud. De gennemsnitlige genoptræningsomkostninger er kr. 3.554 for rygfrakturer (3.493 kr. i 2018 priser. Justeret vha. Danmarks Statistiks nettoprisindeks. Maj 2018 og Mar 2020 anvendt til omskrivning), 4.407 for skulderfrakturer (4.356 kr. i 2018 priser. Justeret vha. Danmarks Statistiks nettoprisindeks. Maj 2018 og Mar 2020 anvendt til omskrivning), og 1.295 for underarmsfrakturer (1.295 kr. i 2018 priser. Justeret vha. Danmarks Statistiks nettoprisindeks. Maj 2018 og Mar 2020 anvendt til omskrivning) (Copenhagen Economics 2018).

Genoptræningsomkostningerne for bækkenfrakturer antages sammenlignelige med skulderfrakturer. Omkostninger til genoptræning efter hoftebrud er inkluderet i de 200.000 kr. refereret tidligere.

Tabel 13: Beregnet omkostning pr. Fraktur, kr.

Frakturtype	Omkostning
Underarm	11.069
Hofte	200.000
Overarm	27.492
Klinisk ryg	8.169
Bækken	21.405

Kun parvise sammenligner i P1, P2 og P3 giver mening i præsentation af resultaterne, da de gennemsnitlige frakturomkostninger afhænger af fordelingen af indeksfrakturer (den fraktur der gør at patienten sættes igang med behandling), da der er forskellige omkostninger på tværs af indeksfrakturer. Fordeling af patientpopulation bygger på forventet fordeling af potentielle Romosozumab (EVENTY) patienter. Fordelingen er sket gennem interview med overlæge og professor i endokrinologi sammenholdt med UCBs egne forventninger. Samme fordeling anvendes i budgetkonsekvensanalysen.

Tabel 14: Antaget fordeling af indeksfraktur i P1

Frakturtype	% af relevant population
Underarm	15%
Hofte	40%
Overarm	10%
Klinisk ryg	30%
Bækken	5%

Tabel 15: Antaget fordeling af indeksfraktur i P2

Frakturtype	% af relevant population
Underarm	0%
Hofte	100%
Overarm	0%
Klinisk ryg	0%
Bækken	0%

Tabel 16: Antaget fordeling af indeksfraktur i P3

Frakturtype	% af relevant population
Underarm	0%
Hofte	0%
Overarm	0%
Klinisk ryg	100%
Bækken	0%

På baggrund af ovenstående data om effekt, frakturrisiko i dansk kontekst, omkostninger forbundet med frakturer og fordelinger af patientpopulationen på indeksrisiko og dermed risiko for nye frakturer kan de samlede gennemsnitlige omkostninger forbundet med frakturer estimeres. I tabellerne nedenfor er resultaterne for henholdsvis P1, P2 og P3 præsenteret.

Tabel 17: P1: Samlede gennemsnitlige omkostninger pr patient, efter behandlingsregime, kr.

Behandlingsregime	Indeksfraktur	År 1-3	Vægtning	Vægtet omkostning
Alendronat	Underarm	10.486	15%	1.573
	Hofte	19.705	40%	7.882
	Overarm	14.623	10%	1.462
	Klinisk ryg	13.960	30%	4.188
	Bækken	15.493	5%	775
	<b>I alt</b>			100%
Romosozumab (EVENTY)	Underarm	6.416	15%	962
	Hofte	11.662	40%	4.665
	Overarm	9.007	10%	901
	Klinisk ryg	8.467	30%	2.540
	Bækken	9.373	5%	469
	<b>I alt</b>			100%

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige frakturomkostninger for patienter i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P1. Over 3 år er de gennemsnitlige frakturomkostninger for en patient i behandling med alendronat 15.880 kr sammenlignet med 9.536 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY).

Tabel 18: P2: Samlede gennemsnitlige omkostninger pr patient, efter behandlingsregime, kr.

Behandlingsregime	Indeksfraktur	År 1-3	Vægtning	Vægtet omkostning
Alendronat	Underarm	10.486	0%	0
	Hofte	19.705	100%	19.705
	Overarm	14.623	0%	0
	Klinisk ryg	13.960	0%	0
	Bækken	15.493	0%	0
	<b>I alt</b>			100%
Romosozumab (EVENTY)	Underarm	6.416	0%	0
	Hofte	11.662	100%	11.662
	Overarm	9.007	0%	0
	Klinisk ryg	8.467	0%	0
	Bækken	9.373	0%	0
	<b>I alt</b>			100%

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige frakturomkostninger for patienter i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P2. Over 3 år er de gennemsnitlige frakturomkostninger for en patient i behandling med alendronat 19.705 kr sammenlignet med 11.662 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY).

Tabel 19: P3: Samlede gennemsnitlige omkostninger pr patient, efter behandlingsregime, kr.

Behandlingsregime	Indeksfraktur	År 1-3	Vægtning	Vægtet omkostning
Teriparatid	Underarm	7.894	0%	0
	Hofte	14.553	0%	0
	Overarm	11.051	0%	0
	Klinisk ryg	10.441	100%	10.441
	Bækken	11.585	0%	0
	<b>I alt</b>			100%
Romosozumab (EVENTY)	Underarm	6.416	0%	0
	Hofte	11.662	0%	0
	Overarm	9.007	0%	0
	Klinisk ryg	8.467	100%	8.467
	Bækken	9.373	0%	0
	<b>I alt</b>			100%

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige frakturomkostninger for patienter i behandling med teriparatid og romosozumab (EVENTY) i P3. Over 3 år er de gennemsnitlige frakturomkostninger for en patient i behandling med teriparatid 10.441 kr sammenlignet med 8.467 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY).

## Patienttid og transport

Patient- og transportomkostninger medregnes efter gældende retningslinjer fastsat i Medicinrådets publikation *Vejledning til Værdisætning af Endhedsomkostninger*.

Patientomkostninger værdisættes til 179 kr./timen jf. vejledningen og transportomkostninger værdisættes til 100 kr. pr. besøg jf. vejledningen.

Hvert besøg på hospitalet antages at tage ca. en time ligesom det antages at tage en time t/r at transportere sig til hospitalet.

Omfanget af besøg bygger på de samme oplysninger, der ligger til grund for estimeringen af administrationsomkostninger. Kun besøg på sygehuse medregnes i estimeringen af patient- og transportomkostninger, hvilket betyder at tidsforbrug forbundet med eventuelle telefonkonsultationer ikke medregnes. Desuden er afhentning af medicin på hhv. apotek og hospital ikke medregnet. UCB antager at patienten vil bruge en anelse mere tid på at afhente medicin på hospitalet sammenlignet med en afhentning på almindeligt apotek. Omvendt vil man typisk få udleveret medicin til en længere periode, end man får udleveret fra almindeligt apotek. Omkostningerne antages derfor at være nogenlunde ens på tværs af behandlingsregimerne. Desuden vil eventuelle mindre forskelle i omkostningerne påvirke analysens samlede resultater i meget lille grad.

Tabel 20: Antal besøg på hospitalet

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	I alt
Alendronat	3	2	0	5
Teriparatid	8	3	2	13
Romosozumab (EVENITY)	4	2	0	6

Tabel 21: Samlede patient- og transportomkostninger, kr.

Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	I alt
Alendronat	1.374	916	0	2.290
Teriparatid	3.664	1.374	916	5.954
Romosozumab (EVENITY)	1.832	916	0	2.748

## Resultater af omkostningsanalyse

De gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger over en 3-årig periode præsenteres for hhv. P1, P2 og P3 i tabellerne nedenfor. Alle resultater i år 2 og 3 er diskonteret ved gældende samfundsøkonomisk diskonteringsrente (4%).

Tabel 22: P1: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr.

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Lægemedielomkostninger	267	256	246	769
	Administrationsomkostninger	5.261	3.459	76	8.796
	Omkostninger forbundet med frakturer	5.293	5.082	4.878	15.253
	Patient- og transportomkostninger	1.374	879	0	2.253
	I alt	12.195	9.676	5.201	<b>27.071</b>
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	3.179	3.052	2.930	9.160
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	67.304	7.646	3.252	<b>78.202</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTITY) vs. Alendronat)</b>		55.109	-2.030	-1.949	<b>51.131</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTITY) i P1. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 27.071 kr sammenlignet med 78.202 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTITY). Den inkrementelle omkostning er derfor 51.131 kr. pr. patient. I altovervejende grad er det lægemiddelomkostningerne, der driver resultatet.



Tabel 23: P2: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr.

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Lægemedielomkostninger	267	256	246	769
	Administrationsomkostninger	5.261	3.459	76	8.796
	Omkostninger forbundet med frakturer	6.568	6.306	6.053	18.927
	Patient- og transportomkostninger	1.374	879	0	2.253
	I alt	13.470	10.900	6.376	<b>30.746</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	3.887	3.732	3.583	11.202
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	68.013	8.326	3.905	<b>80.244</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		54.543	-2.574	-2.471	<b>49.498</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P2. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 30.746 kr sammenlignet med 80.244 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor 49.498 kr. pr. patient. I altovervejende grad er det lægemiddelomkostningerne, der driver resultatet.

Tabel 24: P3: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr.

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Teriparatid</b>	Lægemedielomkostninger	33.120	31.796	246	65.162
	Administrationsomkostninger	14.490	5.077	3.320	22.888
	Omkostninger forbundet med frakturer	3.480	3.341	3.207	10.029
	Patient- og transportomkostninger	3.664	1.319	844	5.827
	I alt	54.755	41.533	7.618	<b>103.906</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	2.822	2.709	2.601	8.133
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	66.948	7.304	2.923	<b>77.174</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Teriparatid)</b>		12.193	-34.230	-4.695	<b>-26.731</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med teriparatid og romosozumab (EVENTY) i P3. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med teriparatid 103.906 kr sammenlignet med 77.174 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor -26.731 kr. pr. patient. I altovervejende grad er det lægemiddelomkostningerne, der driver resultatet.

## Sensitivitetsanalyser

Der er foretaget to sensitivitetsanalyser, men modellen muliggør, at der kan justeres på alle parametre og teste betydningen af at justere disse efter behov.

De to envejssensitivitetsanalyser præsenteret nedenfor vurderer betydningen af

1. forøget tidshorisont fra 3 til 10 år og
2. anvendelsen af hhv nedre og øvre 95-konfidensintervalgrænse for relativ risikoreduktion af frakturrisiko for alendronat (fundet i NMA), teriparatid (fundet i NMA) og romosozumab (ARCH).

I tabellen nedenfor ses de estimerede gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger med en forøget tidshorisont til 10 år. Det er særligt omkostningerne forbundet med frakturer, der ændres sammenlignet med en kortere 3-årig tidshorisont.

Alle resultater i år 2 og frem er diskonteret ved gældende samfundsøkonomisk diskonteringsrente (4%).

Tabel 25: P1: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. forøget tidshorisont

Behandlingsregime		År 1-10 i alt
<b>Alendronat</b>	Lægemiddelomkostninger	2.235
	Administrationsomkostninger	14.887
	Omkostninger forbundet med frakturer	39.458
	Patient- og transportomkostninger	2.987
	I alt	<b>59.567</b>
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b>	Lægemiddelomkostninger	56.724
	Administrationsomkostninger	17.163
	Omkostninger forbundet med frakturer	23.629
	Patient- og transportomkostninger	3.445
	I alt	<b>100.961</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTITY) vs. Alendronat)</b>		<b>41.394</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTITY) i P1. Over 10 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 59.567 kr sammenlignet med 100.961 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTITY). Den inkrementelle omkostning er derfor 41.394 pr. patient sammenlignet med 51.131 kr. pr. patient med en 3-årig tidshorisont. En længere tidshorisont favoriserer altså behandling med Romosozumab (EVENTITY), da de estimerede gennemsnitlige frakturomkostninger er lavere over tid i denne gruppe sammenlignet med patienter, der modtager behandling med alendronat. I overvejende grad er det dog lægemiddelomkostningerne, der driver resultatet af analysen.

Tabel 26: P2: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. forøget tidshorisont

Behandlingsregime		År 1-10 i alt
<b>Alendronat</b>	Lægemiddelomkostninger	2.235
	Administrationsomkostninger	14.887
	Omkostninger forbundet med frakturer	49.002
	Patient- og transportomkostninger	2.987
	I alt	<b>69.110</b>
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b>	Lægemiddelomkostninger	56.724
	Administrationsomkostninger	17.163
	Omkostninger forbundet med frakturer	28.926
	Patient- og transportomkostninger	3.445
	I alt	<b>106.258</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTITY) vs. Alendronat)</b>		<b>37.148</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTITY) i P2. Over 10 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 69.110 kr sammenlignet med 106.258 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTITY). Den inkrementelle omkostning er derfor 37.148 pr. patient sammenlignet med 49.498 kr. pr. patient med en 3-årig tidshorisont. En længere tidshorisont favoriserer altså behandling med Romosozumab (EVENTITY), da de estimerede gennemsnitlige frakturomkostninger er lavere over tid i denne gruppe sammenlignet med patienter, der modtager behandling med alendronat. I overvejende grad er det dog lægemiddelomkostningerne, der driver resultatet af analysen.

Tabel 27: P3: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. forøget tidshorisont

Behandlingsregime		År 1-10 i alt
<b>Teriparatid</b>	Lægemiddelomkostninger	66.628
	Administrationsomkostninger	28.753
	Omkostninger forbundet med frakturer	31.961
	Patient- og transportomkostninger	6.531
	I alt	<b>133.873</b>
<b>Romosozumab (EVENTITY)</b>	Lægemiddelomkostninger	56.724
	Administrationsomkostninger	17.163
	Omkostninger forbundet med frakturer	20.941
	Patient- og transportomkostninger	3.445
	I alt	<b>98.273</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTITY) vs. Alendronat)</b>		<b>-35.600</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med teriparatid og romosozumab (EVENTITY) i P2. Over 10 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med teriparatid 133.873 kr. sammenlignet med 98.273 kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTITY). Den inkrementelle omkostning er derfor -35.600 pr. patient sammenlignet med -26.731 kr. pr. patient med en 3-årig tidshorisont. En længere tidshorisont påvirker altså sammenligningen i P3 i mindre grad.

I det følgende præsenteres resultaterne af sensitivitetanalysen, der i stedet for punkttestimatet for relativ risikoreduktion af frakturrisiko anvender hhv nedre og øvre 95-konfidensintervalgrænse.

Tabel 28: P1: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. Nedre 95% konfidensinterval

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Lægemedielomkostninger	267	256	246	769
	Administrationsomkostninger	5.261	3.459	76	8.796
	Omkostninger forbundet med frakturer	2.175	2.088	2.004	6.267
	Patient- og transportomkostninger	1.374	879	0	2.253
	I alt	9.076	6.682	2.326	<b>18.085</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	2.285	2.194	2.106	6.585
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	66.410	6.788	2.428	<b>75.627</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		57.334	106	102	<b>57.542</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P1. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 18.085 kr sammenlignet med 75.627. kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor 57.542 pr. patient ved anvendelse af nedre konfidensgrænse for RRR sammenlignet med 51.131 kr. pr. patient ved anvendelse af punkttestimat.

Tabel 29: P1: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. Øvre 95% konfidensinterval

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Lægemedielomkostninger	267	256	246	769
	Administrationsomkostninger	5.261	3.459	76	8.796
	Omkostninger forbundet med frakturer	12.794	12.282	11.791	36.866
	Patient- og transportomkostninger	1.374	879	0	2.253
	I alt	19.695	16.876	12.113	<b>48.684</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	4.496	4.317	4.144	12.957
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	68.622	8.911	4.466	<b>81.999</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		48.927	-7.965	-7.647	<b>33.315</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P1. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 48.684 kr sammenlignet med 81.999. kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor 33.315 pr. patient ved anvendelse af øvre konfidensgrænse for RRR sammenlignet med 51.131 kr. pr. patient ved anvendelse af punkttestimat.

Tabel 30: P2: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. Nedre 95% konfidensinterval

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Lægemedielomkostninger	267	256	246	769
	Administrationsomkostninger	5.261	3.459	76	8.796
	Omkostninger forbundet med frakturer	2.603	2.499	2.399	7.501
	Patient- og transportomkostninger	1.374	879	0	2.253
	I alt	9.505	7.093	2.721	<b>19.319</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	2.771	2.660	2.554	7.985
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	66.896	7.254	2.876	<b>77.027</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		57.392	161	155	<b>57.708</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P2. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 19.319 kr sammenlignet med 77.027. kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor 57.708 pr. patient ved anvendelse af nedre konfidensgrænse for RRR sammenlignet med 49.498 kr. pr. patient ved anvendelse af punkttestimat.

Tabel 31: P2: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. Øvre 95% konfidensinterval

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Alendronat</b>	Lægemedielomkostninger	267	256	246	769
	Administrationsomkostninger	5.261	3.459	76	8.796
	Omkostninger forbundet med frakturer	16.218	15.569	14.946	46.734
	Patient- og transportomkostninger	1.374	879	0	2.253
	I alt	23.120	20.163	15.269	<b>58.552</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	5.547	5.325	5.112	15.984
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	69.672	9.919	5.434	<b>85.026</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		46.553	-10.244	-9.834	<b>26.474</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med alendronat og romosozumab (EVENTY) i P2. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med alendronat 58.552 kr sammenlignet med 85.026. kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor 26.474 pr. patient ved anvendelse af øvre konfidensgrænse for RRR sammenlignet med 49.498 kr. pr. patient ved anvendelse af punkttestimat.



Tabel 32: P3: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. Nedre 95% konfidensinterval

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Teriparatid</b>	Lægemedielomkostninger	33.120	31.796	246	65.162
	Administrationsomkostninger	14.490	5.077	3.320	22.888
	Omkostninger forbundet med frakturer	1.332	1.279	1.228	3.839
	Patient- og transportomkostninger	3.664	1.319	844	5.827
	I alt	52.607	39.471	5.638	<b>97.716</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	2.041	1.959	1.881	5.880
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	66.166	6.553	2.203	<b>74.922</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		13.559	-32.918	-3.435	<b>-22.794</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med teriparatid og romosozumab (EVENTY) i P3. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med teriparatid 97.716 kr sammenlignet med 74.922. kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor -22.794 pr. patient ved anvendelse af nedre konfidensgrænse for RRR sammenlignet med -26.731 kr. pr. patient ved anvendelse af punkttestimat

Tabel 33: P3: Gennemsnitlige samlede behandlingsomkostninger pr. patient, kr. Øvre 95% konfidensinterval

Behandlingsregime		År 1	År 2	År 3	I alt
<b>Teriparatid</b>	Lægemedielomkostninger	33.120	31.796	246	65.162
	Administrationsomkostninger	14.490	5.077	3.320	22.888
	Omkostninger forbundet med frakturer	8.268	7.937	7.620	23.825
	Patient- og transportomkostninger	3.664	1.319	844	5.827
	I alt	59.542	46.129	12.030	<b>117.702</b>
<b>Romosozumab (EVENTY)</b>	Lægemedielomkostninger	54.756	256	246	55.258
	Administrationsomkostninger	7.537	3.459	76	11.073
	Omkostninger forbundet med frakturer	3.967	3.808	3.656	11.430
	Patient- og transportomkostninger	1.832	879	0	2.711
	I alt	68.092	8.402	3.978	<b>80.472</b>
<b>Inkrementelle omkostninger (Romosozumab (EVENTY) vs. Alendronat)</b>		8.550	-37.727	-8.052	<b>-37.230</b>

I tabellen ovenfor ses sammenligningen i gennemsnitlige samlede omkostninger pr. patient i behandling med teriparatid og romosozumab (EVENTY) i P3. Over 3 år er de gennemsnitlige samlede omkostninger for en patient i behandling med teriparatid 117.702 kr sammenlignet med 80.472. kr. for en patient i behandling med romosozumab (EVENTY). Den inkrementelle omkostning er derfor -37.230 pr. patient ved anvendelse af øvre konfidensgrænse for RRR sammenlignet med -26.731 kr. pr. patient ved anvendelse af punkttestimat.

# Budgetkonsekvenser

## Patientpopulation

Kun parvise sammenligner i P1, P2 og P3 giver mening i præsentation af resultaterne, da de gennemsnitlige frakturomkostninger afhænger af fordelingen af indeksfrakturer, da der er forskellige omkostninger på tværs af indeksfrakturer. Fordeling af patientpopulation bygger på forventet fordeling af potentielle Romosozumab (EVENITY) patienter. Fordelingen er sket gennem interview med overlæge og professor i endokrinologi sammenholdt med UCBs egne forventninger. Størrelsen på patientpopulationen bygger på Medicinrådets protokol for vurdering af romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur.

I protokollen fra Medicinrådet fremgår det at "Ifølge en dansk, landsdækkende opgørelse fra de tre seneste år har oplever 10000-11000 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 andelen af kvinder med en T-score på -2,5 eller lavere i enten ryg eller hofte er 40-60 % blandt 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 vurderes til at være ca. 800." Budgetkonsekvensanalysen tager således udgangspunkt i de ca. 800 nye patienter pr. år.

I tabellerne nedenfor illustreres den fordeling på indeksfraktur, der anvendes i budgetkonsekvensanalyserne.

Tabel 34: Antaget fordeling af indeksfraktur i P1

Frakturtype	% af relevant population	Antal årlige nye patienter
Underarm	15%	120
Hofte	40%	320
Overarm	10%	80
Klinisk ryg	30%	240
Bækken	5%	40

Tabel 35: Antaget fordeling af indeksfraktur i P2

Frakturtype	% af relevant population	Antal årlige nye patienter
Underarm	0%	0
Hofte	100%	320
Overarm	0%	0
Klinisk ryg	0%	0
Bækken	0%	0

Tabel 36: Antaget fordeling af indeksfraktur i P3

Frakturtype	% af relevant population	Antal årlige nye patienter
Underarm	0%	0
Hofte	0%	0
Overarm	0%	0
Klinisk ryg	100%	240
Bækken	0%	0

## Markedsandel

Størrelsen på patientpopulationen bygger på Medicinrådets protokol for vurdering af romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur. Forventet markedsandel bygger på UCBs egne forventninger, som bygger på markedsanalyse.

Tabel 37: Forventet markedsandel fordelt på behandlingsregimer, P1+P2+P3 (bækken, hofte, overarm, underarm, ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Markedsandel uden anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P1+P2+P3	Alendronat	70%	70%	70%	70%	70%
	Teriparatid	30%	30%	30%	30%	30%
	Romosozumab (EVENTY)	0%	0%	0%	0%	0%
Markedsandel med anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P1+P2+P3	Alendronat	67%	63%	53%	42%	35%
	Teriparatid	27%	24%	18%	12%	9%
	Romosozumab (EVENTY)	7%	13%	30%	46%	56%

Tabel 38: Antal forventede nye patienter fordelt på behandlingsregimer, P1+P2+P3 (bækken, hofte, overarm, underarm, ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Markedsandel uden anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P1+P2+P3	Alendronat	560	560	560	560	560
	Teriparatid	240	240	240	240	240
	Romosozumab (EVENTY)	0	0	0	0	0
Markedsandel med anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P1+P2+P3	Alendronat	532	504	420	336	280
	Teriparatid	216	192	144	96	72
	Romosozumab (EVENTY)	52	104	236	368	448

Tabel 39: Forventet markedsandel fordelt på behandlingsregimer, P2 (hofte)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Markedsandel <b>uden</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P2	Alendronat	100%	100%	100%	100%	100%
	Romosozumab (EVENTY)	0%	0%	0%	0%	0%
Markedsandel <b>med</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P2	Alendronat	95%	90%	75%	60%	50%
	Romosozumab (EVENTY)	5%	10%	25%	40%	50%

Tabel 40: Antal forventede nye patienter fordelt på behandlingsregimer, P3 (ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Markedsandel <b>uden</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P2	Teriparatid	320	320	320	320	320
	Romosozumab (EVENTY)	0	0	0	0	0
Markedsandel <b>med</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P2	Teriparatid	304	288	240	192	160
	Romosozumab (EVENTY)	16	32	80	128	160

Tabel 41: Forventet markedsandel fordelt på behandlingsregimer, P3 (ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Markedsandel <b>uden</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P3	Teriparatid	100%	100%	100%	100%	100%
	Romosozumab (EVENTY)	0%	0%	0%	0%	0%
Markedsandel <b>med</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P3	Teriparatid	90%	80%	60%	40%	30%
	Romosozumab (EVENTY)	10%	20%	40%	60%	70%

Tabel 42: Antal forventede nye patienter fordelt på behandlingsregimer, P3 (ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Markedsandel <b>uden</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P3	Teriparatid	240	240	240	240	240
	Romosozumab (EVENTY)	0	0	0	0	0
Markedsandel <b>med</b> anbefaling af Romosozumab (EVENTY), P3	Teriparatid	216	192	144	96	72
	Romosozumab (EVENTY)	24	48	96	144	168

## Resultater af budgetkonsekvensanalyse

Populationerne P2 og P3 er indeholdt i populationen P1. En anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) i P1 vil efter UCBs vurdering derfor betyde en anbefaling af de patienter der er i P2 og P3. Derfor er resultaterne for hhv. P1+P2+P3, P2 alene, P3 alene og P2+P3 præsenteret, da det vil rumme alle tænkelige kombinationer. Budgetkonsekvenserne præsenteret i tabellerne på de næste sider.

I tabellen nedenfor er resultaterne af budgetkonsekvensanalysen ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) til P1 (bækken, hofte, overarm, underarm og ryg) illustreret.

Tabel 43: Budgetkonsekvensanalyse, P1+P2+P3 (bækken, hofte, overarm, underarm, ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Omkostninger uden anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P1+P2+P3	Alendronat	6.004.481	11.080.482	14.185.283	14.185.283	14.185.283
	Teriparatid	12.338.291	21.918.743	23.878.898	23.878.898	23.878.898
	Romosozumab (EVENTITY)	0	0	0	0	0
Omkostninger med anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P1+P2+P3	Alendronat	5.704.257	10.226.234	12.021.322	10.204.010	8.376.442
	Teriparatid	11.104.462	18.493.039	16.831.476	12.251.712	8.709.761
	Romosozumab (EVENTITY)	3.404.556	7.170.501	16.352.574	26.090.630	32.698.513
Budgetkonsekvenser ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY)		<b>1.870.503</b>	<b>2.890.550</b>	<b>7.141.191</b>	<b>10.482.171</b>	<b>11.720.535</b>

En anbefaling af Romosozumab (Eventy) vil have yderst begrænsede budgetkonsekvenser sammenholdt med antallet af patienter, der vil kunne få glæde af en ny behandling til svær osteoporose.

Budgetkonsekvenserne er estimeret til ca. 1,9 mio. kr. i år 1, 2,9 mio. kr. i år 2, 7,1 mio. kr. i år 3, 10,5 mio. kr. i år 4 og 11,7 mio. kr. i år 5, hvor behandlingen antages at være fuldt implementeret.

I tabellen nedenfor er resultaterne af budgetkonsekvensanalysen ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) til P2 (hofte) illustreret.

Tabel 44: Budgetkonsekvensanalyse, P2 (hofte)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Omkostninger uden anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P2	Alendronat	3.839.146	7.147.733	9.329.919	9.329.919	9.329.919
	Romosozumab (EVENTITY)	0	0	0	0	0
Omkostninger med anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P2	Alendronat	3.647.189	6.598.389	7.930.165	6.748.895	5.541.365
	Romosozumab (EVENTITY)	1.058.891	2.240.314	5.605.732	9.216.214	11.900.229
Budgetkonsekvenser ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY)		<b>866.934</b>	<b>1.690.970</b>	<b>4.205.977</b>	<b>6.635.190</b>	<b>8.111.674</b>

Budgetkonsekvenserne for anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) i P2 er estimeret til ca. 0,9 mio. kr. i år 1, 1,7 mio. kr. i år 2, 4,2 mio. kr. i år 3, 6,7 mio. kr. i år 4 og 8,1 mio. kr. i år 5, hvor behandlingen antages at være fuldt implementeret.

I tabellen nedenfor er resultaterne af budgetkonsekvensanalysen ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) til P3 (ryg) illustreret.

Tabel 45: Budgetkonsekvensanalyse, P3 (ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Omkostninger uden anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P3	Teriparatid	12.338.291	21.918.743	23.878.898	23.878.898	23.878.898
	Romosozumab (EVENTITY)	0	0	0	0	0
Omkostninger med anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P3	Teriparatid	11.104.462	18.493.039	16.831.476	12.251.712	8.709.761
	Romosozumab (EVENTITY)	1.562.775	3.283.786	6.641.329	10.157.107	12.183.868
Budgetkonsekvenser ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY)		<b>328.946</b>	<b>-141.917</b>	<b>-406.094</b>	<b>-1.470.079</b>	<b>-2.985.270</b>

Budgetkonsekvenserne for anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) i P3 er estimeret til ca. 0,3 mio. kr. i år -0,1 mio. kr. i år 2, -0,4 mio. kr. i år 3, -1,5 mio. kr. i år 4 og -2,9 mio. kr. i år 5, hvor behandlingen antages at være fuldt implementeret.

I tabellen nedenfor er resultaterne af budgetkonsekvensanalysen ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) til P2 (hoft) og P3 (ryg) illustreret.

Tabel 46: Budgetkonsekvensanalyse, P2+P3 (hoft, ryg)

Scenarie	Behandlingsregime	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Omkostninger uden anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P2+P3	Alendronat	3.839.146	7.147.733	9.329.919	9.329.919	9.329.919
	Teriparatid	12.338.291	21.918.743	23.878.898	23.878.898	23.878.898
	Romosozumab (EVENTITY)	0	0	0	0	0
Omkostninger med anbefaling af Romosozumab (EVENTITY), P2+P3	Alendronat	3.647.189	6.598.389	7.930.165	6.748.895	5.541.365
	Teriparatid	11.104.462	18.493.039	16.831.476	12.251.712	8.709.761
	Romosozumab (EVENTITY)	2.621.666	5.524.100	12.247.061	19.373.321	24.084.096
Budgetkonsekvenser ved anbefaling af Romosozumab (EVENTITY)		<b>1.195.880</b>	<b>1.549.053</b>	<b>3.799.884</b>	<b>5.165.111</b>	<b>5.126.405</b>

Budgetkonsekvenserne for anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) i P2 og P3 er estimeret til ca. 1,2 mio. kr. i år 1, 1,6 mio. kr. i år 2, 3,9 mio. kr. i år 3, 5,3 mio. kr. i år 4 og 5,3 mio. kr. i år 5, hvor behandlingen antages at være fuldt implementeret.



## Konklusion

Romosozumab (EVENTITY) er en ny behandlingsmulighed for patienter med svær osteoporose. Behandling med Romosozumab (EVENTITY) er en fast 12 måneders behandling med forudsigelig budgetpåvirkning pr. patient. Anbefaling af Romosozumab (EVENTITY) som mulig standardbehandling vil have yderst begrænset budgetpåvirkning for regionerne sammenlignet med hvor mange patienter, der reelt kan få glæde af ny behandling af svær osteoporose.

## Referencer

- Andrich S, Haastert B, Neuhaus E et al. Excess Mortality After Pelvic Fractures Among Older People. *J Bone Miner Res* 2017;32(9):1789-1801.
- Boonen S, Eastell R, Su G, Mesenbrink P, Cosman F, Cauley JA, et al. Time to onset of antifracture efficacy and year-by-year persistence of effect of zoledronic acid in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2012 Jul;27(7):1487–93.
- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Nov;85(11):4118–24.
- Copenhagen Economics, Gevinsterne af øget diagnosticering af knogleskørhed, <https://www.copenhageneconomics.com/dyn/resources/Publication/publicationPDF/4/444/1538722442/gevinsterne-ved-oeget-diagnosticering-af-knogleskoerhed.pdf>, 2018
- Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;375(16):1532-1543.
- Dansk Endokrinologisk Selskab, NBV: Postmenopausal osteoporose, <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose>, 2019
- Dansk Knoglemedicinsk Selskab (DKMS). Behandlingsvejledning. [http://wp.dkms.dk/?page\\_id=1079](http://wp.dkms.dk/?page_id=1079), 2018
- EMA, EVENITY SmPC, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>, 2020
- Gosch M, Druml T, Nicholas JA, Hoffmann-Weltin Y, Roth T, Zegg M, et al. Fragility non-hip fracture patients are at risk. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2015 Jan;135(1):69–77.
- Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Gerstoft F, Vestergaard P. Subjects with osteoporosis to remain at high risk for fracture despite benefit of prior bisphosphonate treatment-a Danish case-control study. *Osteoporos Int*. 2017 Jan;28(1):321–8.
- Hansen L, Petersen KD, Eriksen SA, Langdahl BL, Eiken PA, Brixen K, Abrahamsen B, Jensen JE, Harsløf T, Vestergaard P, Subsequent fracture rates in a nationwide population-based cohort study with a 10-year perspective, *Osteoporos Int* 2015 Feb;26(2):513-9
- Hawley S, Javaid MK, Rubin KH, Judge A, Arden NK, Vestergaard P, et al. Incidence and Predictors of Multiple Fractures Despite High Adherence to Oral Bisphosphonates: A Binational Population-Based Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):234–44.
- Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013;8:136.
- Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017;28:775–780.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:175–179.
- Johnell O, Oden A, Caulin F and Kanis JA. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2001;12:207–214.

Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.

Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB 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):1585-1594.

Medicinpriser.dk, set 6. april 2020

Medicinrådet, Vejledning til Værdisætning af Endhedsomkostninger, 2020

Medstat.dk set 17. april 2020

Pro.Medicin.dk, EVENITY (romosozumab), <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/9378>, set 17. April 2020

Pro.Medicin.dk, Fosamax (alendronat), <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/1849>, set 17. April 2020

Pro.Medicin.dk, Forsteo (teriparatid), <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/3241>, set 17. April 2020

Ryg J, Rejnmark L, Overgaard S et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977-2001. *J Bone Miner Res* 2009;24:1299–1307

Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017;377(15):1417-1427.

Sundhedsstyrelsen, Systematisk forebyggelse og behandling af knogleskørhed hos patienter med hoftebrud, 2012

Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 2013;8:137.

Tran T, Bliuc D, van Geel T et al. Population-Wide Impact of Non-Hip Non-Vertebral Fractures on Mortality. *J Bone Miner Res* 2017;32(9):1802-1810.

UCB/Amgen, Unpublished data (Systematic Literature Review). 2017.

Vestergaard P, <https://www.pressport.com/dk/news/pressreleases/nordjylland-viser-vejen-23635>, 2017

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

## Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

## Om protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

## Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2020
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2020
Dokumentnummer	74675
Versionsnummer	1.0

*Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.*

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2020

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Forkortelser .....	4
3	Formål .....	5
4	Baggrund .....	5
4.1	Nuværende behandling .....	6
4.2	Romsozumab .....	7
5	Kliniske spørgsmål .....	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	8
5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	8
5.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	8
5.4	Valg af effektmål .....	9
6	Litteratursøgning .....	12
7	Databehandling og analyse .....	12
8	Andre overvejelser .....	13
9	Referencer .....	14
10	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
11	Versionslog .....	17

## 1 Lægemiddelinformationer

<b>Lægemidlets oplysninger</b>	
Handelsnavn	Evenity
Generisk navn	Romosozumab
Firma	UCB Nordic
ATC-kode	M05BX06
Virkningsmekanisme	Monoklonalt antistof der binder til og hæmmer glykoproteinet sclerostin og derved øger knogledannelse og mindsker knogleresorption, hvilket samlet fremmer knoglevæksten.
Administration/dosis	210 mg dispenseret subkutan én gang pr. måned i 12 måneder.
Forventet EMA-indikation	Behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur.
Accelerated assessment	Nej
Orhan drug	Nej
Conditional approval	Nej
Øvrige indikationer	Ingen

## 2 Forkortelser

BMD: *Bone mineral density*

CI: **Konfidensinterval**

DXA: *Dual-Energy X-ray Absorptiometry*

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (System til vurdering af evidens)

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: **Relativ risiko**



### 3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af romosozumab som mulig standardbehandling af postmenopausale kvinder med svær osteoporose med høj risiko for fraktur. I protokollen angives en definition af populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende romosozumab modtaget den 2. december 2019.

Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af romosozumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem romosozumab og alendronat samt teriparatid af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

### 4 Baggrund

Osteoporose er en tilstand, hvor knoglemassen er nedsat, og knoglernes opbygning er svækket (porøse), 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 netværks-lignende 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  $\geq 20\%$  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 falder 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 BMD hos patienten adskiller sig fra BMD 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 har oplever 10000-11000 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 andelen af kvinder med en T-score på -2,5 eller lavere i enten ryg eller hofte er 40-60 % blandt 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 vurderes til at være ca. 800.

#### 4.1 Nuværende behandling

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

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

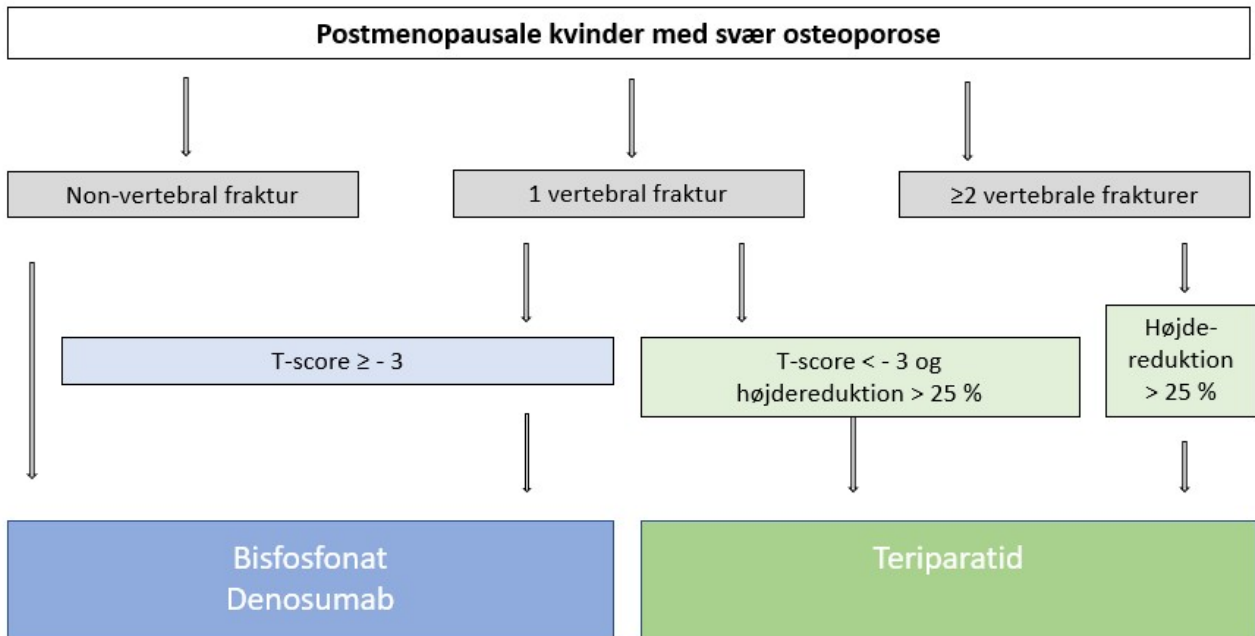
Alendronat, som er et bisfosfonat, er førstevalgspræparat i Danmark til postmenopausale kvinder med osteoporose [11]. Alendronatbehandling anvendes til kvinder med osteoporose med non-vertebrale eller en vertebral fraktur med samtidig T-score  $\geq -3$  (figur 1). Alendronat gives peroralt i en dosis 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  $\mu\text{g}$  subkutant dagligt i 18-24 måneder. Ved afsluttet behandling fortsættes med antiresorptiv behandling som f.eks. 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.



## 4.2 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 romosozumab behandling 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.

## 5 Kliniske spørgsmål

Fagudvalget ønsker at vurdere værdien af romosozumab til tre populationer. Klinisk spørgsmål 1 og 2 adskiller sig fra hinanden ved frakturlokation. Fagudvalget har valgt at opdele på frakturlokation, idet kvinder med hoftefraktur udgør en særlig risikogruppe. Klinisk spørgsmål 3 vedrører udvalgte patienter med svær osteoporose i ryggen.

### 5.1 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.

### 5.2 Klinisk spørgsmål 2

*Hvad er værdien af romosozumab sammenlignet med alendronat til postmenopausale kvinder med en T-score under -2,5 og lavenergibrud på hoften 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 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.

### 5.3 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.

## 5.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant, og de valgte effektmåls kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for de absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimater skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de tre kategorier ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	mindste klinisk relevante forskel	
Frakturer	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Incidens af fakturer ved 12 og 24 mdr. for hhv.: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vertebrale brud</li> <li>• Hofte brud</li> <li>• Non-vertebrale brud</li> </ul>	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

	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Ændring fra baseline ved 12 og 24 mdr. i knogletæthedsmåling (BMD) i: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ryg</li> <li>• Hofte</li> </ul>	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	

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

### Kritiske effektmål

#### Frakturer

Det primære mål med behandling af osteoporose er nedbringelse af risiko for frakturer. Osteoporotiske frakturer kan føre til højere risiko for yderligere frakturer, kronisk smerte, nedsat førlighed og død [13] [14]. Derfor vurderes frakturincidens som et kritisk effektmål. Den mindste klinisk relevante forskel er fastsat afhængigt af frakturens lokalisation, da disse har forskellige incidenser [15]. Fagudvalget ønsker at vurdere effekten ved 12 måneder som et direkte mål for den kliniske effekt af romosozumab samt ved 24 måneder som et mere klinisk relevant mål.

Risikoen for nye frakturer er generelt lav ved de nuværende standardbehandlinger. Ved behandling med alendronat så man i de oprindelige kliniske undersøgelser, at risikoen for henholdsvis vertebral- og hoftefrakturer reduceredes med ca. 50 % sammenlignet med placebo [16][17]. I absolutte tal bringes incidensen (andelen af patienter) af nye vertebrale frakturer ned på 3-8 % efter 3-4 års alendronatbehandling. For hoftefrakturer var incidensen i tidligere undersøgelser ca. 1,0 % ved behandling med alendronat i 3-4 år. Incidensen af øvrige non-vertebrale frakturer vurderes at være nogenlunde i samme størrelsesorden som de vertebrale frakturer. Det ene af de omtalte studier inkluderede kvinder med en tidligere morfometrisk vertebral fraktur [16], mens et andet også inkluderede kvinder uden en tidligere fraktur [17] og dermed ikke udelukkende kvinder med svær osteoporose, hvor frakturrisikoen er højere. Tallene illustrerer ikke desto mindre, at der er grænser for, hvor store krav man kan stille til en ny behandling, når effekten opgøres på den absolutte skala. Fagudvalget vurderer, at en forskel i frakturincidens på 1 %, 1 % og 0,5 % ved 12 måneder og 3 %, 3 % og 1 % ved 24 måneder for hhv. morfometriske vertebrale, øvrige non-vertebrale og hoftefrakturer er klinisk relevant.

#### Bivirkninger

Bivirkninger kan have betydning for den enkelte patients livskvalitet og compliance. Fagudvalget vurderer, at bivirkninger er et kritisk effektmål og ønsker dette effektmål opgjort som andelen af patienter, der oplever mindst én alvorlig bivirkning og andelen af patienter, som oplever behandlingsophør grundet bivirkninger efter henholdsvis 12 og 24 måneder. Opgørelsen efter 24 måneder vil være påvirket af den efterfølgende

alendronatbehandling, men det er stadig væsentligt at få opgjort risikoen for alvorlige bivirkninger over en længere tidshorisont, idet der ved behandling med romosozumab er observeret alvorlige kardiologiske bivirkninger hos visse patienter. Hvis data for bivirkninger ikke er tilgængelige, ønsker fagudvalget data for andelen af patienter med alvorlige uønskede hændelser samt andelen af patienter, der ophører behandling grundet uønskede hændelser.

I de oprindelige kliniske studier med alendronat og teriparatid oplevede henholdsvis ca. 30 % og ca. 17 % af patienterne mindst én alvorlig uønsket hændelse, mens ca. 10 % af patienterne stoppede behandling pga. uønskede hændelser [17,20]. Med undtagelse af andelen af patienter, som ophører med behandling på grund uønskede hændelser ved teriparatid, som vurderes at være lidt højere, stemmer disse tal overens med danske erfaringer. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel er 3 % point for begge opgørelser af bivirkninger.

Fagudvalget vil desuden foretage en kvalitativ gennemgang af bivirkningstyperne for romosozumab og komparator med henblik på at belyse bivirkningsprofilerne mht. alvorlighed, håndterbarhed og hyppighed af bivirkningerne.

### *Vigtige effektmål*

#### **Knogletæthedsmåling**

BMD er et mål for knoglernes densitet og anvendes som et surrogatmål for frakturrisiko over en kortere periode, hvor frakturincidensen er lav. En stigning i BMD er normalt forbundet med lavere risiko for vertebrale og hoftefrakturer, dog ikke i samme grad for non-vertebrale frakturer [18]. BMD skønnes derfor at bidrage med information om risikoen for frakturer efter afslutningen af de kliniske studier [19]. Nyere data viser, at en 2 % stigning i hofte BMD er associeret med en reduktion i risikoen for hoftebrud på 16 % og for vertebrale brud på 28 % [18]. Fagudvalget ønsker at anvende knogletæthedsmåling som et supplerende mål for frakturrisiko opdelt på hhv. ryg- og hofte målinger. Opdelingen skyldes, at skanning af hhv. hofte og ryg resulterer i forskellige BMD samt at BMD-ændringer i ryg og hofte påvirker frakturrisiko i forskellig grad [18]. Ændringer i BMD ønskes belyst efter 12 måneder for at undersøge en evt. hurtigere indsættende klinisk effekt af romosozumab samt efter 24 måneder til vurdering af vedligeholdelseeffekten, når patienterne efter 12 måneder skifter til alendronat som vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget skønner, at behandling med alendronat eller teriparatid medfører stigninger i BMD efter 12(-24) måneders behandling på ca. 5 % og 2,5 % ved måling af henholdsvis ryg og hofte. Fagudvalget vurderer, at de klinisk relevante forskelle efter 12 måneders behandling er 5 % ved måling i ryg og 2,5 % ved måling i hofte. Samme klinisk relevante forskelle gælder ved 24 måneder, da dette vil støtte, at den umiddelbare effekt af romosozumab opretholdes ved den efterfølgende alendronatbehandling.

#### **Livskvalitet**

Livskvalitet er et vigtigt effektmål for vurderingen af romosozumab. Livskvaliteten kan undersøges med generiske spørgeskemaer (f.eks. SF-36 and EQ-5D) eller ved brug af osteoporosespecifikke spørgeskemaer som OPAQ (Osteoporosis Assessment Questionnaire). Fagudvalget ønsker livskvalitet opgjort på EQ-5D, som er et velvalideret spørgeskema. Spørgeskemaet består af fem dimensioner (bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression). EQ-5D index scoren går fra 0-1, hvor 1 er det bedst tænkelige helbred. Fagudvalget vurderer, at den mindste klinisk relevante forskel på EQ-5D index score er en ændring på 0,03 baseret på, at dette er beskrevet at være den mindste ændring i livskvalitet, som er mærkbar for patienter med osteoporose [21]. Såfremt data på EQ-5D ikke er tilgængeligt, ønskes tilgængelige data for livskvalitet opgjort ved brug af andre værktøjer.

## 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk værdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor romosozumab er sammenlignet direkte med de angivne komparatorer.

Sekretariatet fandt følgende studier, som vurderes relevante til direkte sammenligning:

- ARCH: NCT01631214
- STRUCTURE: NCT01796301

Virksomheden skal derfor ikke søge efter yderligere studier. Dog skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

## 7 Databehandling og analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risikoreduktion (ARR) = 30 – 30 x 0,5 = 15 %-point).

Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet



til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 8 Andre overvejelser

På grund af den øgede risiko for kardiovaskulære bivirkninger observeret hos patienter i behandling med romosozumab ønsker fagudvalget hvis muligt information om kardiovaskulære bivirkninger opdelt i forhold til kvindernes kardiovaskulære risikoprofil ved inklusion. Her ønskes data med så lang opfølgningstid som muligt (f.eks. hvis der findes data med længere opfølgningstid fra de kliniske studier).

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).

Ophør med denosumab resulterer i et hurtigt og markant fald i BMD, og klinisk erfaring peger på, at ophør med behandlingen øger patientens umiddelbare risiko for vertebrale frakturer. Derfor er praksis, at man enten forsætter behandlingen med denosumab eller skifter til et andet (antiresorptivt) lægemiddel for at undgå vedligeholdelsesbehandling. Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med information om, hvordan det går med patienter behandlet med romosozumab som ikke modtager en efterfølgende vedligeholdelsesbehandling.

## 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](http://wp.dkms.dk/?page_id=1079)
13. Nazrun AS, Tzar MN, Mokhtar SA, Mohamed IN. A systematic review of the outcomes of osteoporotic fracture patients after hospital discharge: morbidity, subsequent fractures, and mortality. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:937–48.
14. Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S. Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2013;24(5):1689–96.
15. Driessen JHM, Hansen L, Eriksen SA, van Onzenoort HAW, Henry RMA, van den Bergh J, et al. The epidemiology of fractures in Denmark in 2011. *Osteoporos Int.* 2016;27(6):2017–25.
16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet (London, England).* 1996;348(9041):1535–41.
17. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 280(24):2077–82.
18. Bouxsein ML, Eastell R, Lui L-Y, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in Bone Density and

Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):632–42.

19. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312(7041):1254–9.
20. European Medicines Agency (EMA). Forsteo : EPAR - Scientific Discussion. 2005.
21. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(9):806–13.

## 10 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende sjældne knoglemetaboliske sygdomme

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Morten Munk Frost Nielsen, formand Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Peter Vestergaard Professor, overlæge	Region Nordjylland
Torben Harsløf Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Henrik Thybo Christensen Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en habil kandidat</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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Ehm Andersson Galijatovic (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)
Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet: Anette Prior Gjesing

## 11 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13. marts 2020	Godkendt af Medicinrådet.