

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

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

Lægemidlets oplysninger	
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.

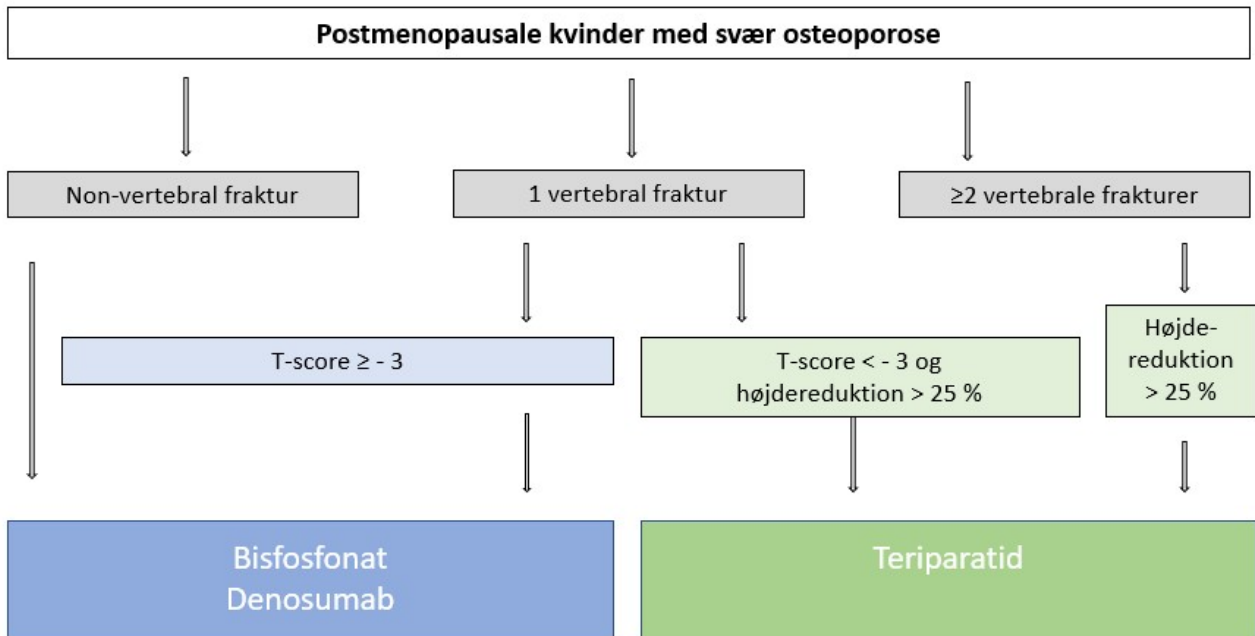
Alendronat, som er et bisfosfonat, er førstevalgspræparat i Danmark til postmenopausale kvinder med osteoporose [11]. Alendronatbehandling anvendes til kvinder med osteoporose med non-vertebrale eller en vertebral fraktur med samtidig T-score ≥ -3 (figur 1). Alendronat gives peroralt i en dosis af 70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

Til kvinder med én vertebral fraktur med højdereduktion > 25 % og en T-score < -3,0 eller med mere end én vertebral fraktur vil førstevalget ofte være teriparatid (figur 1). Dosering af teriparatid er 20 µg subkutant dagligt i 18-24 måneder. Ved afsluttet behandling fortsættes med antiresorptiv behandling som 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"> • 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

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

* 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 lokalisering, 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 studierne 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 syntese metode (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
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

Formand	Indstillet af
Morten Munk Frost Nielsen, formand Afdelingslæge, klinisk lektor, ph.d.	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Peter Vestergaard Professor, overlæge	Region Nordjylland
Torben Harsløf Afdelingslæge, ph.d.	Region Midtjylland
Henrik Thybo Christensen Professor, overlæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke 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 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Ehm Andersson Galijatovic (projektdeltager) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) 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.