

Romosozumab (Evenity) vid postmenopausal osteoporos och manlig osteoporos

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2018-12-03

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Bolaget UCB marknadsför romosozumab (AMG785, Evenity™) i Europa medan Amgen ansvarar för marknadsföringen i USA. Romosozumab är en human monoklonal antikropp för behandling av postmenopausal samt manlig osteoporos. Romosozumab utövar sin effekt genom att binda och hämma det kroppsegna proteinet sklerostin som produceras av osteocyterna i benet [1]. Sklerostin finns normalt i höga halter i benet och är en väletablerad hämmare av benformation och har även visats sig påverka benresorption [1,2]. Romosozumab ökar benformation och minskar benresorption och därigenom ökar benmassan och minskar frakturrisken [2-4]. Romosozumab ges som subkutana injektioner en gång per månad under ett år och därefter ges antiresorptiv behandling med bisfosfonat eller denosumab [2,3]. Den relativt stora mängden antikropp (210 mg) som ges vid varje doseringstillfälle krävde i studierna att dosen administrerades uppdelat på tre separata subkutana injektioner med vardera 70 mg [2-5]. (Enligt USB kommer preparatet att lansera med 2 injektioner per administreringstillfälle.)

Förväntat godkännande

Godkännande är sökt för indikationerna *postmenopausal osteoporos* samt *manlig osteoporos*.

Europa: UCB lämnade in ansökan om godkännande till Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) i december 2017 och EMA beslutade i januari 2018 att ansökan skall behandlas för eventuellt godkännande [6]. Ansökan är baserad på data från FRAME, ARCH och BRIDGE studierna [2-4]. Förväntat utlåtande från EMA:s vetenskapliga kommitté för humanläkemedel (CHMP) är beräknat till november 2018 och om detta är positivt förväntas beslut från EMA om godkännande under första kvartalet 2019.

USA: Initial ansökan från Amgen till läkemedelsmyndigheten i USA (FDA) inlämnades i juli 2016 [7] och den var baserad på FRAME studien [3]. I samband med att Amgen i maj 2017 rapporterade om en säkerhetssignal angående möjlig ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser i ARCH-studien [8] beslutade FDA i juli 2017 att Amgen måste komma in med en uppdaterad ansökan som även skall innehålla data från ARCH-studien [9]. Den nya uppdaterade ansökan som baserades på FRAME, ARCH och BRIDGE studierna [2-4]

skickades in till FDA den 12 juli 2018 [10]. Slutligt beslut från FDA angående den nya ansökan från Amgen kommer troligen efter beslutet från EMA i Europa.

Det är troligt att tolkningen av säkerhetssignalen angående möjlig ökad risk för allvarliga kardiovaskulära biverkningar kommer vara av stor betydelse för EMAs och FDAs kommande beslut.

Kliniskt behov och patientpopulation

Osteoporos (benskörhet) gör benvävnaden mindre tät och skelettet blir därmed skörare och lättare att bryta. Osteoporos gör i sig inte ont, men om man får frakturer kan de göra ont och skapa andra problem som nedsatt rörlighet. Världshälsoorganisationens (WHO:s) definition av osteoporos är ett bentäthetsvärde (BMD) på mer än 2,5 standardavvikelser under det genomsnittliga värdet för unga vuxna i samma befolkning [11,12]. Osteoporos är ett vanligt tillstånd i Sverige. Var tredje kvinna i åldern 70–79 år konstateras ha osteoporos vid en bentäthetsmätning i höften. Cirka 50 procent av alla kvinnor och 25 procent av alla män beräknas få en osteoporosrelaterad fraktur under sin livstid [11,12]. Konsekvenserna av osteoporos är frakturer som kan inträffa efter en obetydlig påfrestning. Osteoporos liknar hypertoni där båda är riskfaktorsjukdomar som ökar risken för kommande fraktur respektive stroke. Därför behövs både anamnes på riskfaktorer och mätning av bentäthet för att på bästa sätt bestämma frakturrisken. FRAX är en webbaserad beräkningsmodell som sammanväger flera riskfaktorer och beräknar 10-års risk för osteoporosfraktur [13]. FRAX ger en bra vägledning vid bedömningen av till vilka patienter som behöver utredas och behandlas för osteoporos. Varje år inträffar i Sverige cirka 70 000 frakturer som har samband med osteoporos. Av dessa är 18 000 höftfrakturer. Socialstyrelsen har publicerat Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar där utredning och behandling av osteoporos har hög prioritet. Personer med osteoporosfraktur är dock en underbehandlad grupp när det gäller läkemedelsbehandling [11,12].

Förskrivarkategori

Initialt bör läkemedlet förskrivas av läkare väl förtrogna med utredning och behandling av osteoporos men läkemedlet kommer troligen senare få en spridning ut i primärvården där flertalet patienter med osteoporos handläggs.

Rekommenderad behandling idag

Personer med hög frakturrisik bör få läkemedelsbehandling. Läkemedelsbehandling vid osteoporos avser att sänka framtida frakturrisik. Som aktiv läkemedelsbehandling rekommenderas idag antiresorptiva läkemedel, i första hand bisfosfonater och i andra hand denosumab. Som tillägg till detta ges kalciumkarbonat + kolekalciferol. Anabol behandling med parathormonanalogue kan övervägas vid uttalad osteoporos och multipla kotfrakturer [11,12]. Ansökan för godkännande av romosozumab hos EMA och FDA omfattar indikationerna postmenopausal osteoporos och manlig osteoporos men inte indikationen kortikosteroid-inducerad osteoporos [6].

Klinisk effekt

Det är framförallt två studier (FRAME [3] och ARCH [4]) som ligger som grund för ansökan angående indikationen postmenopausal osteoporos och en studie (BRIDGE, [2]) som ligger som grund för ansökan angående indikationen manlig osteoporos. Dessa tre studier beskrivs översiktligt nedan samt mer i detalj i tabell 1 (studier angående postmenopausal osteoporos) och tabell 2 (studie angående manlig osteoporos).

Indikation 1) Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor.

I RCT-studien FRAME (**F**R**A**cture study in postmenopausal wo**M**en with ost**E**oporosis) behandlades 7180 kvinnor med en *relativt lindrig postmenopausal osteoporos* med antingen romosozumab under 12 månader följt av 12 månaders denosumab eller placebo under 12 månader följt av 12 månader med denosumab (Tabell 1, [3, 14]). Romosozumab minskade risken för nya kotfrakturer signifikant efter både 12 och 24 månader (primära utfallsvariabler; 24 månader placebo 2,5 % och romosozumab 0,6 % (risk ratio, 0,25; 95 % KI, 0,16-0,40; $P < 0,001$)) jämfört med placebo. Även om det var en tendens till minskad risk för icke kotfrakturer var skillnaden inte signifikant. I ett uppföljande vetenskapligt arbete, i vilket effekten av romosozumab i olika geografiska regioner av FRAME-studien utvärderades, visades att ingen behandlingseffekt observerades i Latinamerika, som har en låg bakgrundsrisk för icke kotfrakturer, medan en signifikant riskreduktion för icke kotfrakturer observerades i resten av världen [15]. Författarna tolkade detta som att romosozumab troligen sänker risken för icke kotfrakturer hos patienter med hög frakturrisik [15].

I RCT-studien ARCH (**A**ctive-cont**R**olled fra**C**ture study in postmenopausal women with osteoporosis at **H**igh risk of fracture) behandlades 4093 postmenopausala kvinnor med *en hög risk för fraktur* med antingen romosozumab under 12 månader följt av alendronat i 12 månader eller alendronat under 12 månader följt av alendronat i 12 månader (Tabell 1, [4, 16]). Romosozumab minskade signifikant risken för nya kotfrakturer (primär utfallsvariabel; alendronat 11,9 % och romosozumab 6,2 % (risk ratio 0,52; 95 % KI 0,40-0,66; $P < 0,001$)), icke kotfrakturer (alendronat 10,6 % och romosozumab 8,7 % (HR 0,81; 95 % KI 0,66-0,99; $P = 0,04$), och höftfrakturer (alendronat 3,2 % och romosozumab 2,0 % (HR 0,62; 95 % KI, 0,42-0,92; $P = 0,02$) jämfört med alendronat.

Indikation 2) Behandling av manlig osteoporos.

I RCT-studien BRIDGE (place**B**o-cont**R**olled study evaluat**I**ng the efficacy an**D** safety of romosozumab in treatin**G** m**E**n with osteoporosis) behandlades 245 män som hade osteoporos med antingen romosozumab eller placebo under 12 månader [2,17]. Studien var inte tillräckligt stor för att studera effekten på frakturrisik utan målet med studien var att utvärdera om romosozumab ökar BMD lika bra hos män som läkemedlet gjorde hos kvinnor i FRAME-studien [3]. Romosozumab ökade BMD i kotpelaren (primär utfallsvariabel; placebo +1,2 % och romosozumab +12,1 %; $P < 0,001$), och i höften jämfört med placebo i BRIDGE-studien (Tabell 2, [2]). Effekten av romosozumab på BMD hos män i BRIDGE-studien var av samma storleksgrad som hos kvinnor i FRAME-studien [2,3] och detta resultat användes sedan som argument i ansökan om godkännande till EMA att det är troligt att romosozumab därför också har en frakturreducerande effekt hos män med osteoporos.

Kliniska observanda

Det finns en mycket diskuterad möjlig biverkan med romosozumab och tolkningen av denna möjliga biverkan kommer vara av stor betydelse för eventuellt godkännande från EMA och FDA [18-20]. I maj 2017 rapporterade läkemedelsbolagen Amgen och UCB om en säkerhetssignal angående möjlig ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser i ARCH-studien [8]. Efter 12 månader var det fler allvarliga kardiovaskulära händelser (*alendronat* 38 patienter = 1,9 %, *romosozumab* 50 patienter = 2,5 %) och ischemiska hjärthändelser (*alendronat* 6 patienter = 0,3 %, *romosozumab* 16 patienter = 0,8 %) i romosozumabgruppen jämfört med alendronatgruppen [4, 8]. Dessutom noterades i den klart mindre BRIDGE-studien att det var fler allvarliga kardiovaskulära händelser hos de som behandlades med romosozumab (8 patienter = 4,9 %) jämfört med placebo (2 patienter = 2,5 %, [2]). Antalet allvarliga kardiovaskulära händelser var däremot inte ökat hos de som behandlades med romosozumab i den stora FRAME-studien [3]. Deltagarna i FRAME-studien var generellt

friskare än deltagarna i ARCH-studien och det har föreslagits att detta kan ha bidragit till att säkerhetssignalen observerades i ARCH-studien men inte i FRAME-studien [18-20]. Mekanismen för de möjliga kardiovaskulära biverkningarna är oklar men det har rapporterats att sklerostin uttrycks i blodkärl [19-21] och det har spekulerats i att blockering av sklerostin med romosozumab kanske ger vaskulär förkalkning som möjligen kan ge ökad risk för kardiovaskulär sjuklighet [20]. Det har även föreslagits att alendronat, som romosozumab jämfördes med i ARCH-studien, kanske skyddar mot kardiovaskulär sjuklighet [18,19].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

I en avslutad publicerad fas III-studie jämfördes effekten av romosozumab (n=218) med effekten av parathormonanalogen teriparatid (n=218) hos patienter som tidigare hade behandlats med en peroral bisfosfonat. Romosozumab (+2,6 %) men inte teriparatid (-0,6 %) ökade BMD i höften (primärt utfallsvariabel) hos dessa patienter [5,22].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Abaloparatide (PTHrP analog) är en benanabol substans och en fas III-studie har visat att abaloparatide minskar frakturrisken jämfört med placebo hos postmenopausala kvinnor [22]. Läkemedlet godkändes den 28 april 2017 av FDA för behandling av postmenopausal osteoporos i USA [23] men den 22 mars 2018 kom ett negativt utlåtande från CHMP inom EMA angående godkännande av abaloparatide inom Europa [24].

Kostnad

Kostnaden för romosozumab är för närvarande oklar men kommer troligen att ligga klart högre än perorala bisfosfonater i veckotablett. Årskostnaden för billigaste peroral bisfosfonaten (alendronsyra) är för närvarande 188 kr/år. Andra konkurrenter till romosozumab är zoledronsyra (3333 kr/år) som ges som infusion en gång per år, denosumab (4498 kr/år) som ges subkutant en gång i halvåret samt parathormonanalogen teriparatid som ges som dagliga injektioner (48459 kr/år). Kostnadsberäkningarna ovan baseras på prisuppgifter vid förskrivning, hämtade på TLV:s hemsida augusti 2018. Det är mycket troligt att företaget vid godkännande kommer att lämna in förmånsansökan till TLV.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Läkemedlet kommer vid ett eventuellt godkännande att, beroende på prissättningen, delvis ersätta dagens läkemedel för behandling av postmenopausal osteoporos samt manlig osteoporos. En möjlig konsekvens för sjukvården är sänkt frakturrisik för patienter med osteoporos vilket skulle minska det frakturrelaterade vårdbehovet. Detta skall dock ställas mot det förmodade högre priset för romosozumab jämfört med perorala bisfosfonater. Då romosozumab ges som subkutan injektion en gång i månaden under ett år med flera subkutana injektioner per doseringstillfälle [5] kommer det att krävas att injektionerna sker hos vårdpersonal alternativt krävs utbildningsinsatser för att lära upp patienterna att injicera sig själva. Romosozumab förväntas huvudsakligen att hanteras som ett receptläkemedel. Det är möjligt att vissa landsting kan komma rekvirera läkemedlet så som de idag gör med denosumab. Beroende på volymer och hantering (rekvisitionsförfarande) kan det för vissa landsting bli aktuellt att upphandla romosozumab. Enligt uppgift från UCB ska läkemedlet kylförvaras. Vid eventuellt godkännande kommer det att krävas att framtida osteoporosriktlinjer uppdateras med romosozumab. Diagnostiken inför behandling med romosozumab är med stor sannolik likartad som den inför behandling med dagens tillgängliga osteoporosläkemedel.

Uppföljningsmöjligheter

Nya läkemedel som romosozumab med komplicerade verkningsmekanismer bör följas upp. I Sverige finns möjlighet till samkörning av det nationella läkemedelsregistret mot Socialstyrelsens patientregister.

Andra marknader

Romosozumab är för närvarande inte godkänt på andra marknader.

Troliga framtida försäljningsargument

Troligt är att UCB som främsta försäljningsargument kommer att ta upp att romosozumab sänkte frakturrisken för både kotfrakturer och icke kotfrakturer jämfört med behandling med dagens förstahandsläkemedel alendronat i ARCH-studien [4] och att patienter med hög frakturrisik kan vara möjliga kandidater för den troligen dyrare behandlingen med romosozumab.

Författare

Claes Ohlsson, Professor, överläkare
Klinisk Farmakologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga uppgivna jävsförhållanden.

Tabell 1 Studier angående postmenopausal osteoporos:

Studie	FRAME [3]; NCT01575834	ARCH [4]; NCT01631214
Studiety	RCT Fas III	RCT Fas III
Antal patienter	7180	4093
Inklusionskriterier	Postmenopausal kvinna <ul style="list-style-type: none"> • BMD T-värde i höften på $\leq -2,5$ 	Postmenopausal kvinna med hög frakturrisik definierat som: <ul style="list-style-type: none"> • BMD T-värde i höften på $\leq -2,5$ och minst en medelsvår/svår eller två milda kotfrakturer. <i>eller</i> • BMD T-värde i höften på $\leq -2,0$ och antingen en nyligen inträffad höft eller minst två medelsvåra/svåra kotfrakturer.
Exklusionskriterier	BMD T-värde i höften på $\leq -3,5$ Tidigare höftfraktur, En svår eller mer än två medelsvåra kotfrakturer, Metabol bensjukdom förutom osteoporos, Käknekros, Påverkat serum kalcium status, 25-hydroxyvitamin D nivå under 20 ng per milliliter, Nyligen använt läkemedel som påverkar benmetabolism.	Använt läkemedel som påverkar benmetabolism, Metabol bensjukdom förutom osteoporos, Vitamin D brist, Påverkat serum kalcium status, Överkänslighet mot Alendronat, Låg njurfunktion.
Jämförelse- armar inkl dos	<ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab 210 mg subkutant en gång/månad i 12 månader följt av denosumab 60 mg en gång var 6:e månad i 12 månader. • Placebo subkutant en gång/månad i 12 månader följt av denosumab 60 mg en gång var 6:e månad i 12 månader 	<ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab 210 mg subkutant en gång/månad i 12 månader följt av alendronat 70 mg/vecka i åtminstone 12 månader. • Alendronat 70 mg/vecka följt av alendronat 70 mg/vecka i åtminstone 12 månader.
Uppföljnings- tid	24 månader	Ungefär 24 månader (tid driven av antalet frakturer)
Primär utfallsvariabel	1 Nya kotfrakturer efter 12 månader 2 Nya kotfrakturer efter 24 månader	1 Nya kliniska frakturer vid studiens slut 2 Nya kotfrakturer efter 24 månader
Sekundär utfallsvariabel	1 Nya icke kotfrakturer vid 12 månader 2 Nya icke kotfrakturer vid 24 månader	1 Nya frakturer vid studiens slut 2 Förändring i BMD med DXA efter 24 månader
Bortfall	Efter 12 månader: Placebo, 386/3591 (10,7%); Romosozumab 404/3589 (11,3%) Efter 24 månader: Placebo, 559/3591 (15,6%); Romosozumab 595/3589 (16,6%)	Efter 12 månader: Alendronat, 224/2047 (10,9%); Romosozumab 215/2046 (10,5%) Vid färdig studie: Alendronat, 471/2047 (23,0%); Romosozumab 472/2046 (23,1%)
Resultat (både för primär och sekundär utfallsvariabel)	Primära: Signifikant minskat antal nya kotfrakturer vid både 12 (Placebo 1,8%, Romosozumab 0,5%) och 24 månader (Placebo 2,5%, Romosozumab 0,6%). Sekundära: Inte signifikant sänkt risk för icke kotfrakturer vid 12 månader (Placebo 2,1%, Romosozumab 1,6%) eller vid 24 månader (Placebo 3,6%, Romosozumab 2,7%).	Primära: Signifikant minskat antal nya kliniska frakturer vid studiens slut (Alendronat 13,0%, Romosozumab 9,7%), Signifikant minskat antal nya kotfrakturer vid 24 månader (Alendronat 11,9%, Romosozumab 6,2%), Sekundära: Signifikant minskat antal nya icke kotfrakturer (Alendronat 10,6%, Romosozumab 8,7%) vid studiens slut. Signifikant minskat antal nya höftfrakturer (Alendronat 3,2 %, Romosozumab 2,0 %) vid studiens slut. Romosozumab ökade BMD mer än alendronat i kota samt höft efter 24 månader. Säkerhet: Fler allvarliga kardiovaskulära händelser (Alendronat 1,9 %, Romosozumab 2,5 %), Ökad risk för ischemiska hjärthändelser, (Alendronat 0,3%, Romosozumab 0,8 %).

Tabell 2 Studie angående manlig osteoporos

Studie	BRIDGE [2] NCT02186171
Studietyp	RCT Fas III
Antal patienter	245
Inklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • Man ≥ 55 år men ≤ 90 år gammal • BMD T-värde i höften eller ländryggen på $\leq -2,5$ eller BMD T-värde i höften eller ländryggen på $\leq -1,50$ och minst en fraktur
Exklusionskriterier	<ul style="list-style-type: none"> • BMD T-värde i höften på $\leq -3,5$ • Tidigare höftfraktur • Allvarlig metabol bensjukdom • Nyligen använt läkemedel som påverkar benmetabolism
Jämförelsearmar inkl dos	<p>Randomiserad 2:1 till Romosozumab eller placebo. Detta som krav från FDA för att få lägsta möjliga antal osteoporospatienter som behandlades med placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Romosozumab 210 mg subkutant en gång/månad i 12 månader • Placebo subkutant en gång/månad i 12 månader
Uppföljningstid	12 månader
Primär utfallsvariabel	Procent förändring från baslinjen i BMD mätt i kotpelaren efter 12 månader.
Sekundär utfallsvariabel	Procent förändring från baslinjen i BMD mätt i höften efter 12 månader. Procent förändring från baslinjen i BMD mätt i kotpelaren eller höften efter 6 månaders behandling.
Bortfall	Placebo, 3/82 (3,7%); Romosozumab 13/165 (7,9%)
Resultat (både för primär och sekundär utfallsvariabel)	<p>Primära: Signifikant större ökning av BMD i kotpelare med Romosozumab vid 12 månader (Placebo +1,2%; Romosozumab + 12,1%)</p> <p>Sekundära:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Signifikant större ökning av BMD i hela höften vid 12 månader (Placebo - 0,5%; Romosozumab + 2,5%). • Signifikant större ökning av BMD i lårbenshalsen vid 12 månader (Placebo -0,2%; Romosozumab + 2,2%). • Signifikant större ökning av BMD i kotpelaren vid 6 månader (Placebo 0,3%; Romosozumab + 9,0%). • Signifikant större ökning av BMD i hela höften vid 6 månader (Placebo 0,2 %; Romosozumab + 1,6 %). • Signifikant större ökning av BMD i lårbenshalsen vid 6 månader (Placebo 0,0 %; Romosozumab + 1,2%).

Referenser

1. Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone. *J Intern Med.* 2015;277(6):630-49.
2. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A Phase 3 Randomized Placebo-controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018, Jun 20. doi: 10.1210/jc.2017-02163. [Epub ahead of print]
3. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016;375(16):1532-1543.
4. 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.
5. 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.
6. Information angående ansökan till EMA. Tillgänglig från: <https://www.amgen.com/en-au/media/news-releases/2018/01/european-medicines-agency-accepts-filing-for-evenity-romosozumab/> (Hämtad 2018-07-26)
7. Information angående initiala ansökan om romosozumab inlämnad till FDA i juli 2016. Tillgänglig från: https://www.drugs.com/nda/romosozumab_160721.html (Hämtad 2018-07-26)
8. Pressrelease från Amgen/UCB angående säkerhetssignal allvarliga kardiovaskulära händelser i maj 2017 . Tillgänglig från: <https://www.ucb.com/stories-media/Press-Releases/article/UCB-and-Amgen-announce-top-line-phase-3-data-from-active-comparator-study-of-Evenity-romosozumab-in-postmenopausal-women-with-osteoporosis> (Hämtad 2018-07-26)
9. Uppdatering av regulatoriskt status för romosozumab hos FDA i juli 2017. Tillgänglig från: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/07/amgen-and-ucb-provide-update-on-regulatory-status-of-evenity-romosozumab-in-the-us/> (Hämtad 2018-07-26)
10. Ny FDA ansökan angående romosozumab i juli 2018. Tillgänglig från: https://www.drugs.com/nda/evenity_180712.html (Hämtad 2018-07-26)
11. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar 2012. Tillgänglig från: <http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/18665/2012-5-1.pdf> (Hämtad 2018-07-25)
12. Regionala medicinska riktlinjer för osteoporos, Västra Götalandsregionen. Tillgänglig från: <https://alfresco.vgregion.se/alfresco/service/vgr/storage/node/content/workspace/SpacesStore/7ed54e9b-c058-4566-a421->

- [0332c8232c5c/RMR_Osteoporos_2018.pdf?a=false&guest=true](#) (Hämtad 2018-07-26)
13. Beräkningsmodellen FRAX för beräkning av frakturrisik. Tillgänglig från: www.shef.ac.uk/FRAX/ (Hämtad 2018-07-26)
 14. Clinicaltrials.gov. NCT01575834 Tillgänglig från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575834?term=romosozumab&rank=6> (Hämtad 2018-07-25)
 15. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, et al Romosozumab FRAME Study: A Post Hoc Analysis of the Role of Regional Background Fracture Risk on Non-vertebral Fracture Outcome. *J Bone Miner Res.* 2018 May 11. doi: 10.1002/jbmr.3439 (in press)
 16. Clinicaltrials.gov. NCT01631214 Tillgänglig från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631214?term=romosozumab&rank=8> (Hämtad 2018-07-25)
 17. Clinicaltrials.gov. NCT02186171 Tillgänglig från: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02186171?term=romosozumab&rank=4> (Hämtad 2018-07-25)
 18. Khosla S. Bone diseases: Romosozumab - on track or derailed? *Nat Rev Endocrinol.* 2017;(12):697-698
 19. Rosen CJ. Romosozumab - Promising or Practice Changing? *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1479-1480.
 20. Song GG, Lee YH. Romosozumab versus Alendronate and Fracture Risk in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2018;378(2):194.
 21. Zhu D, Mackenzie NC, Millán JL, et al. The appearance and modulation of osteocyte marker expression during calcification of vascular smooth muscle cells. *PLoS One.* 2011;6(5):e19595.
 22. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(7):722-33.
 23. Positivt utlåtande från FDA om abaloparatide i april 2017. Tillgänglig från: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=208743> (Hämtad 2018-07-25)
 24. Negativt utlåtande från EMA om abaloparatide i mars 2018. Tillgänglig från: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/004157/smops/Negative/human_smop_001280.jsp&mid=WC0b01ac058001d127 (Hämtad 2018-07-27)