

Den 3. december 2019
Sagsnr: 2019041773

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S

Endelig indstilling

Revurdering af tilskudsstatus for lægemidler til behandling af knogleskørhed

Baggrund

Lægemiddelstyrelsen har anmodet Medicintilskudsnet om at revurdere tilskudsstatus for lægemidler til behandling af knogleskørhed.

Denne indstilling omfatter alle lægemidler i ATC-gruppe M05 (ekskl. M05BA03), G03XC01 og H05AA02, der er godkendt til markedsføring i Danmark, og som er eller har været markedsført per 2. december 2019.

Vores indstilling omfatter samtlige lægemiddelformer, styrker og pakningsstørrelser af de pågældende lægemidler, med mindre andet er angivet.

Bilag A er en grafisk oversigt over lægemiddelstofferne.

Bilag B er en oversigt over lægemiddelstofferne med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus, årligt forbrug i årene 2016-2018 samt antal ansøgninger om enkelttilskud.

Bilag C er en oversigt over lægemiddelstofferne og -formerne med angivelse af behandlingspriser.

Bilag D er de gældende vejledende kriterier for enkelttilskud til lægemidler til behandling af knogleskørhed.

Indstilling til fremtidig tilskudsstatus

Vi indstiller følgende til Lægemiddelstyrelsen:

1.
Filmovertrukne tabletter med indhold af lægemiddelstoffet

M05BA04 Alendronsyre (70 mg)

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til generelt tilskud.

2.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

M05BA04 Alendronsyre (10 mg)

ændrer tilskudsstatus fra generelt klausuleret tilskud til ikke generelt tilskud.

3.
Brusetabletter med indhold af lægemiddelstoffet

M05BA04 Alendronsyre (70 mg)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

4.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

M05BA06 Ibandronsyre (150 mg og injektionsvæske 3 mg)

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

5.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

M05BA07 Risedronsyre

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

"Patienter med osteoporose, hvor behandling med orale bisfosfonater, med generelt tilskud uden klausulering, ikke tolereres".

6.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

M05BA08 Zoledronsyre

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

7.
Lægemidler med indhold af kombinationen

M05BB03 Alendronsyre + colecalciferol

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

8.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

M05BX03 Strontiumranelat

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

9.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

M05BX04 Denosumab

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

"Patienter med osteoporose, hvor behandling med orale bisfosfonater har vist sig utilstrækkelig, er kontraindiceret eller ikke tolereres".

10.
Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

G03XC01 Raloxifen

bevarer gældende tilskudsstatus: ikke generelt tilskud.

11.

Lægemidler med indhold af lægemiddelstoffet

H05AA02 Teriparatid

ændrer tilskudsstatus fra ikke generelt tilskud til generelt klausuleret tilskud til:

"Behandling i 18-24 måneder af postmenopausale kvinder og mænd over 40 år, som inden for de sidste tre år har pådraget sig en lavenergifrakstur i ryggen ($\geq 25\%$ sammenfald), og som har en T-score i ryg eller hofte $\leq -3,0$, eller som har to eller flere lavenergifraksturer i ryggen ($\geq 25\%$ sammenfald)".

Revurderingsforløb

Den 15. marts 2018 orienterede Lægemiddelstyrelsen på sin hjemmeside¹ om, at vi ville indlede revurdering af tilskudsstatus for bl.a. lægemidler til behandling af knogleskørhed.

Lægemiddelstyrelsen orienterede ligeledes de relevante lægevidenskabelige selskaber og patientforeninger samt Lægeforeningen, Apotekerforeningen, Medicinrådet og Sundhedsstyrelsen om denne revurdering af tilskudsstatus. Vi har modtaget 2 indledende bidrag, som kan ses på vores hjemmeside².

Den 1. november 2019 sendte vi vores forslag til indstilling af 29. oktober 2019 i høring hos involverede parter og relevante interessenter med høringsfrist 24. november 2019³. Vi modtog i alt 6 høringssvar. Høringssvarene kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside⁴. Vores kommentarer til høringssvarene fremgår sidst i denne indstilling,

Siden vores forslag til indstilling af 1. november 2019 blev sendt i høring, er alendronsyre 70 mg blevet markedsført som brusetablet. Vi har sideløbende med denne revurdering, rådgivet Lægemiddelstyrelsen i forbindelse med en ansøgning om generelt klausuleret tilskud til alendronsyre 70 mg som brusetablet. Vores indstilling i denne sag kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside⁵.

Vi har drøftet tilskudsstatus for disse lægemidler på vores møder den 28. maj 2019 og den 17. september 2019.

Baggrundsmateriale

Vores drøftelser har taget udgangspunkt i de behandlingsanbefalinger, som kommer til udtryk i:

- Behandling af mandlig osteoporose, NBV⁶. Dansk Endokrinologisk Selskab, gældende NBV næste revision 2020 (1).
- Behandling af osteoporose hos kvinder. NBV. Dansk Endokrinologisk Selskab, 2016 (2).
- Behandling af primær osteoporose i almen praksis. Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen, IRF. 2019 (3).
- Farmakologisk behandling af primær osteoporose. Den Nationale Rekommandationsliste, Sundhedsstyrelsen, IRF, 2019 (4).
- Glukokortikoid-induceret Osteoporose. NBV. Dansk Endokrinologisk Selskab, 2018 (5).
- Vejledning til udredning og behandling af Osteoporose. Dansk Knoglemedicinsk Selskab, 2012 (6).

Til grund for vores anbefalinger ligger også oplysninger fra Lægemiddelstatistikregistret (7) om forbruget af lægemidlerne i den primære sundhedssektor for årene 2016-2018.

¹ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2018/medicintilskudsnaevnet-starter-revurdering-af-tilskudsstatus-for-resterende-undergrupper-i-atc-gruppe-m/>

² <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/revurdering-af-laegemidlers-tilskud-nyheder-arkiv/to-bidrag-til-revurdering-af-tilskudsstatus-for-medicin-mod-knogleskoerhed/>

³ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/hoering-over-forslag-til-tilskudsstatus-for-medicin-mod-knogleskoerhed/>

⁴ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2019/medicintilskudsnaevnet-har-modtaget-seks-hoeringssvar-om-tilskudsstatus-for-medicin-mod-knogleskoerhed/>

⁵ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/-/media/27C8100F1C9C496382668DD5BDE43D90.ashx>

⁶ National Behandlingsvejledning

Generelt om knogleskørhed og farmakologisk behandling heraf

Knogleskørhed er karakteriseret ved lav knoglemasse og forandringer i knoglevævet, som resulterer i en svag og mere porøs knoglestruktur, der medfører en øget risiko for frakturer. Omkring 3 % af den danske befolkning er diagnosticeret med knogleskørhed, svarende til ca. 172.000 danskere. Kvinder har langt større risiko for at udvikle knogleskørhed, hvilket tydeligt ses, da 82 % af de diagnosticerede danskere er kvinder (8).

Knogleskørhed kan enten være primær eller sekundær. Langt hovedparten af tilfældene af knogleskørhed er uden nogen klar identificerbar årsag og klassificeres derfor som primær knogleskørhed. De fleste tilfælde af primær knogleskørhed optræder enten hos kvinder efter menopause eller hos ældre mænd og kvinder (6). Sekundær knogleskørhed skyldes anden underliggende sygdom eller for eksempel langvarig glukokortikoid behandling eller antihormon behandling hos mænd med prostatacancer (3,1). Risikofaktorer, der er associeret med udvikling af knogleskørhed, er blandt andet uhensigtsmæssig livstil (rygning og stort alkohol forbrug), tidlig menopause, BMI < 19 kg/m² samt arvelig disposition (2,6).

De hyppigste frakturer hos personer med knogleskørhed er lavenergifrakturer i underarm, ryghvirvler og hofte. Ved lavenergi frakturer forstås frakturer, der opstår i forbindelse med almindelig daglig belastning eller fald fra samme niveau (3). Diagnosen knogleskørhed stilles ved hjælp af en DXA-skanning⁷, der måler knogletætheden i hofteregionen og columna lumbalis. DXA-scanning bør foretages på baggrund af en konkret vurdering af risikofaktorer hos den enkelte patient. Diagnosen stilles, når T-score på baggrund af DXA-skanningen i hofteregionen eller lumbal columna er ≤ -2,5. Værdier mellem -1 og -2,5 klassificeres som osteopeni (1,2,3,6). Der bør endvidere suppleres med blodprøver for at udelukke anden underliggende sygdom, der kan resultere i knogleskørhed, som for eksempel kronisk nyreinsufficiens og calcium- eller D-vitaminmangel. Ved lavenergifrakturer i ryg eller hofte er DXA-skanning ikke nødvendigvis indiceret, men kan foretages med henblik på en vurdering af sværhedsgraden (3).

Farmakologisk behandling af primær knogleskørhed er indiceret ved lavenergifraktur i ryg eller hofte, en T-score < -4,0 eller T-score < -2,5 med samtidig tilstedeværelse af mindst en risikofaktor (3). Farmakologisk behandling af patienter med sekundær knogleskørhed, som skyldes langvarig glukokortikoid behandling, skal initieres tidligere end ved primær knogleskørhed. Dette skyldes, at frakturrisikoen er højere hos glukokortikoid-behandlede end hos andre. Grænsen for farmakologisk intervention er derfor T-score < -1 og ikke < -2,5. Behandlingsalgoritmen for knogleskørhed, der skyldes langvarig glukokortikoid behandling eller antihormonel behandling hos mænd med prostatacancer, er den samme som beskrevet nedenfor (5).

Den farmakologiske behandling af knogleskørhed kan inddeles i behandling med antiresorptive og knogleanabole lægemidler.

Inden farmakologisk behandling af knogleskørhed iværksættes, anbefaler Indsatser for Rationel Farmakoterapi (IRF), Dansk Endokrinologisk Selskab (DES) og Dansk KnogleMedicinsk Selskab (DKMS) at sikre, at patienten har et sufficient D-vitamniveau (plasma 25-hydroxyvitamin D > 50 nmol/l). Ved farmakologisk behandling anbefales samtidigt kosttilskud med calcium (800-1.000 mg/dag) og D-vitamin (typisk 20-40 mcg/dag) for at sikre optimale forhold for knoglemineralisering og for at mindske risikoen for hypokalcæmi (1,2,3,6).

Antiresorptiva (knoglebevarende)

Antiresorptive lægemidler hæmmer osteoklastaktiviteten, der under normale forhold nedbryder det gamle knoglevæv. I denne gruppe findes bisfosfonater (alendronsyre, risedronsyre, ibandronsyre (p.o/i.v.), zoledronsyre (i.v.)), RANK-ligand-antistof (denosumab (s.c.)) samt selektive østrogenreceptormodulatorer (raloxifen).

Førstevalg til behandling af knogleskørhed er de perorale bisfosfonater (1,2,3). Bisfosfonaterne øger knoglemineralindholdet ved at hæmme osteoklastaktiviteten og herved knoglenedbrydningen. Bisfosfonater akkumuleres i knoglevævet og frigives langsomt herfra efter ophør med behandlingen (4). Alendronsyre og risedronsyre vurderes af IRF og DKMS ligeværdige i forhold til at beskytte mod non-vertebrale-, vertebrale- og hoftenære frakturer, mens der ikke er evidens ved behandling med ibandronsyre i forhold til risikoen for non-vertebrale og hoftenære frakturer (4,6). DKMS skriver, at "*Behandling med alendronat er*

⁷ En røntgenundersøgelse, der måler massen af knoglemineral (BMD), for at vurdere knoglernes styrke.

*veldokumenteret og relativt prisbilligt, hvorfor alendronat i mange tilfælde kan anbefales som førstevalgspræparat*⁷. DES anbefaler alendronsyre primært og risedronsyre sekundært ved valg af et peroralt antiresorptiva til kvinder (1,2). For mænd anbefaler DES alendronsyre og risedronsyre som førstevalgspræparater (1). IRF rekommanderer alendronsyre 70 mg per uge og risedronsyre 35 mg per uge, mens alendronsyre 10 mg kun rekommanderes i særlige tilfælde, da biotilgængeligheden af orale bisfosfonater er ringe, og regimet for indtag af lægemidlet er strikt og henviser til, at ugentlige doseringer derfor øger chancen for god compliance. DES og DKMS kommer ikke ind på denne problemstilling. Ibandronsyre rekommanderes af IRF kun i særlige tilfælde, og IRF henviser til, at *"Den fraktureducerende effekt af ibandronat er mindre veldokumenteret end de øvrige bisfosfonater. I det enkelte tilfælde kan overvejelser vedr. compliance inddrages"*. Ved behandlingsvigt eller intolerance af behandling med anbefalede orale bisfosfonater (alendronsyre og risedronsyre), anbefaler DES og IRF, at man vælger et andet lægemiddel med dokumenteret effekt på alle frakturtyper, hvilket vil sige zoledronsyre eller denusomab (1,2,3). Zoledronsyre administreres intravenøst via infusion og denusomab subkutant (2,4). Denusomab virker ved specifikt at blokere effekten af RANKL⁸. RANKL har betydning for osteoklasternes dannelse, funktion og overlevelse, og virker derfor knoglebevarende. IRF rekommanderer behandling med denusomab og underbygger deres anbefaling med, at der er dokumentation for, at denusomab signifikant reducerer risikoen for såvel vertebrale, non-vertebrale og hoftenære frakturer (4). DKMS skriver også, at zoledronsyre og denusomab har effekt på alle typer frakturer og anfører videre, at denusomab nedsætter frakturrisikoen hos patienter i antihormonel behandling på grund af prostatacancer (6).

Den selektive østrogenmodulator, raloxifen, binder til østrogenreceptorerne og kan både have agonistisk og antagonistisk effekt og er udelukkende godkendt til kvinder. Den har antiøstrogen effekt på bryst- og endometrievæv, men en østrogeneffekt på knogler, hvorved nedbrydningen af knoglevævet hæmmes. IRF rekommanderer raloxifen i særlige tilfælde grundet manglende evidens i forhold til forebyggelse af hoftefraktur og en ikke entydig evidens i forhold til forebyggelse af non-vertebrale frakturer. Herudover er behandling med raloxifen forbundet med risiko for venetrombose, lungeemboli og apopleksi, samt en række mindre alvorlige bivirkninger som muskuloskeletale bivirkninger og menopauselignende symptomer (4). DES har ingen direkte anbefaling til, hvornår behandling med raloxifen er relevant, og både DES og DKMS fremhæver de samme problemstillinger som IRF. DKMS tilføjer, at alder over 70 år anses for en relativ kontraindikation for raloxifen på grund af den aldersbetingede øgede risiko for apopleksi og hoftenære frakturer, hvor der anbefales behandling med et middel med dokumenteret effekt på hoftenære frakturer (2,6).

Knogleanabole lægemidler (knogleopbyggende)

De knogleanabole lægemidler virker knogleopbyggende ved stimulering af knogleformationen. I gruppen af knogleanabole lægemidler er teriparatid og strontiumranelat.

Teriparatid stimulerer knogledannelsen gennem en direkte påvirkning af de knogledannende celler (osteoblaster). Herudover øger teriparatid calciumabsorptionen fra tarmen og giver en øget tubulær reabsorption af calcium og øget udskillelse af fosfat via nyrerne (9). Teriparatid reducerer signifikant risikoen for kompressionsfrakturer i columna og har endvidere dokumenteret effekt på perifere frakturer, men ikke påvist fraktureducerende effekt på hoftenære frakturer (6). IRF betragter behandling med teriparatid som en specialistopgave og anfører, at behandling med teriparatid er indiceret til postmenopausale kvinder og mænd over 40 år, som inden for de sidste tre år har pådraget sig en lavenergifraktur i ryggen (> 25 % sammenfald), og som har en T-score i ryg eller hofte < -3,0, eller som har to eller flere lavenergifrakturer i ryggen (> 25 % sammenfald) (4,3). DES anfører tilsvarende, at behandling med teriparatid kan overvejes ved svær knogleskørhed svarende til en T-score ≤ -3 og columnafraktur (≥25 % højdereduktion) eller ≥2 columnafrakturer hos både mænd og kvinder (1,2). Dette stemmer overens med de gældende vejledende kriterier for enkelttilskud til teriparatid. DKMS anfører, at behandling med teriparatid bør tilbydes til patienter med kompressionsfrakturer i columna, der opfylder Lægemiddelstyrelsens vejledende kriterier for enkelttilskud til teriparatid (6).

Strontiumranelats virkningsmekanisme er ikke fuldt klarlagt, men in vitro forsøg har vist, at det blandt andet øger knogledannelsen i knoglevævs kultur (10). I 2014 anbefalede Det Europæiske Lægemiddelagentur, at behandling med strontiumranelat kun bør initieres til patienter uden erkendt hjerte-karsygdom og hvor alle andre behandlingsmuligheder er udtømte. Det skete med henvisning til en analyse baseret på pooled data

⁸ Receptor aktivator af nukleare faktor B-ligand.

fra randomiserede undersøgelser hos ca. 7.500 postmenopausale kvinder med knogleskørhed, der viste en øget risiko for myokardieinfarkt samt venøse tromboemboliske hændelser hos patienter med erkendt hjertekarsygdom. Behandlingen bør suppleres med regelmæssig kontrol for hjerte-karproblemer og stoppes ved for eksempel ukontrolleret forhøjet blodtryk eller hjertekrampe (11). DES anbefaler, at behandling med strontiumranelat begrænses til patienter med svær knogleskørhed og høj risiko for fraktur, og hvor ingen anden behandling er mulig. IRF anbefaler, at strontiumranelat anvendes i samarbejde med en speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin, hvor der er erfaring med denne behandling (1,2,4). DKMS fremhæver ligeledes øget risiko for dyb venetrombose og anbefaler pausering ved længerevarende sygdom, der medfører immobilisation (6).

Overordnede anbefalinger

Alendronsyre har i dag generelt klausuleret tilskud til "lavenergifraktur i hofte", mens de øvrige lægemidler til behandling af knogleskørhed ikke har generelt tilskud. Begrundelsen for, at lægemidlerne ikke har generelt tilskud har været, at iværksættelse af behandlingen kræver særlig undersøgelse og diagnosticering af patienterne. Korrekt diagnosticering af behandlingskrævende knogleskørhed kræver ofte DXA-skanning af hofte og/eller ryg eller nærmere kvantificering af lavenergibrud i ryggen vha. røntgenbilleder. Vi har tidligere udtalt, at uden korrekt diagnosticering af behandlingskrævende knogleskørhed, er der risiko for, at patienter, som ikke er behandlingskrævende, sættes i behandling.

Vi mener, at lægerne i dag er langt mere fortrolige med diagnostikken af knogleskørhed end tidligere, og at risikoen for, at patienter, der ikke er behandlingskrævende sættes i behandling, derfor er lille. Dette er også anført i et indledende bidrag fra DKMS.

Vi vurderer, at behandlingen af knogleskørhed i dag i høj grad er rationel med alendronsyre 70 mg som et veletableret førstevalg og vi anbefaler derfor, at alendronsyre 70 mg får generelt tilskud. Vi anbefaler videre, at risedronsyre og denosumab får generelt klausuleret tilskud, da disse lægemidler også har dokumenteret effekt på alle frakturtyper, og derfor kan være rationelle andetvalg til de patienter, der henholdsvis ikke tolererer alendronsyre eller patienter, hvor orale bisfosfonater ikke tolereres, er kontraindiceret eller der er utilstrækkelig effekt. Alendronsyre findes også til daglig administration (10 mg). Vi mener ikke, at det er hensigtsmæssigt at vælge en daglig dosering, da der er strikse retningslinjer for, hvordan bisfosfonater skal indtages. Daglige doseringer kan derfor øge risikoen for dårlig compliance. Hertil kommer, at alendronsyre er væsentligt dyrere i daglig dosering. Vi anbefaler derfor, at det generelt klausulerede tilskud til alendronsyre 10 mg bortfalder.

Teriparatid anbefales som førstevalg til en mindre gruppe patienter med svær knogleskørhed, og vi vurderer, at der i dag er en rationel brug af teriparatid til behandling af disse patienter. Vi anbefaler på den baggrund, at teriparatid får generelt klausuleret tilskud til denne mindre gruppe af patienter med svær knogleskørhed. Vi anbefaler, at øvrige lægemidler omfattet af revurderingen, bevarer nuværende tilskudsstatus.

Begrundelser

Forbrugsdata, som er anført nedenfor, fremgår af bilag B og behandlingspriserne er de gennemsnitligt laveste behandlingspriser per døgn, jævnfør bilag C.

Ad 1, 2, 3, 4 og 5

Lægemidler med indhold af alendronsyre, risedronsyre og ibandronsyre

Der er tale om bisfosfonater, der alle anvendes til behandling af postmenopausal knogleskørhed hos kvinder og knogleskørhed hos mænd. Alle lægemidler er i udleveringsgruppe B.

Blandt bisfosfonater rekommanderer IRF alendronsyre 70 mg per uge og risedronsyre 35 mg per uge. IRF, DKMS og DES vurderer alendronsyre og risedronsyre som ligeværdige. DES anbefaler alendronsyre som førstevalg og risedronsyre som muligt andetvalg til kvinder. For mænd anbefaler DES alendronsyre og risedronsyre som førstevalgspræparater. DKMS skriver, at "*Behandling med alendronat er veldokumenteret og relativt prisbilligt, hvorfor alendronat i mange tilfælde kan anbefales som førstevalgspræparat*". Der er ikke evidens for effekt af ibandronsyre i forhold til risikoen for non-vertebrale og hoftenære frakturer og generelt anbefales, at anvende lægemidler med dokumenteret effekt på alle frakturtyper (1,2,4).

Alendronsyre har i dag generelt klausuleret tilskud til patienter med lavenergifrakstur i hofte. Risedronsyre og ibandronsyre har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud. De vejledende kriterier for enkelttilskud fremgår af bilag D.

Behandlingsprisen for alendronsyre tabletter er 4,52 kr. ved daglig administration (10 mg) og 2,03 kr. ugentlig administration (70 mg). Behandlingsprisen for alendronsyre brusetabletter er 6,97 kr. For risedronsyre er behandlingsprisen 5,06 kr., og for ibandronsyre 1,56 kr. og 4,37 kr. ved administration henholdsvis hver måned p.o. og hver tredje måned i.v.

I 2018 indløste 92.116 personer recept på alendronsyre, heraf 219 personer på 10 mg, 515 personer på risedronsyre og 3.887 personer på ibandronsyre. I de seneste måneder har flere virksomheder haft leveringssvigt på alendronsyre 70 mg, hvilket betyder, at behandlingsprisen i perioden har varieret meget. Aktuelt er behandlingsprisen for alendronsyre 70 mg 1,06 kr.

Alendronsyre fik i 2012 generelt klausuleret tilskud til "Lavenergifrakstur i hoften". Her begrundede vi vores indstilling med "... at korrekt diagnosticering af behandlingskrævende osteoporose ofte kræver BMD-målinger på hofte og/eller ryg eller diagnosticering og nærmere kvantificering af lavenergibrud i ryggen vha. røntgenbilleder ... I modsætning hertil er patienter med lavenergifrakstur i hoften en let identificerbar patientgruppe, der ikke kræver særlig undersøgelse og diagnosticering".

Vi lægger vægt på det indledende bidrag fra DKMS, der anfører, at "de fleste praktiserende læger er langt mere fortrolige med de diagnostiske kriterier og DXA scanninger er langt mere tilgængelige" og DKMS anbefaler med henvisning hertil og til behandlingsprisen, at bisfosfonater tildeles generelt eller generelt klausuleret tilskud. Vi er enig med DKMS i, at lægerne i dag er langt mere fortrolige med de diagnostiske kriterier end tidligere, herunder brug af DXA scanninger. Vi vurderer derfor, at risikoen for, at patienter, der ikke er behandlingskrævende, sættes i behandling, er lille.

For tabletter med alendronsyre 70 mg lægger vi endvidere vægt på, at alendronsyre anbefales som førstevalg af DES og DKMS og at IRF rekommanderer alendronsyre 70 mg, når bisfosfonater er indiceret som farmakologisk behandling ved knogleskørhed. Behandlingsprisen for alendronsyre 70 mg er den laveste blandt de anbefalede lægemidler til behandling af knogleskørhed. Det er endvidere vores vurdering, at alendronsyre 70 mg er et veletableret førstevalg. Egne beregninger baseret på data fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at ud af de knap 110.000 personer, der i 2018 indløste recept på et af de af revurderingen omfattede lægemidler, indløste ca. 84% recept på alendronsyre. Af de ca. 16%, som indløste recept på et af de øvrige lægemidler har ca. 73% forinden indløst recept på alendronsyre (12). På baggrund af ovenstående anbefaler vi, at alendronsyre 70 mg får generelt tilskud.

For alendronsyre 10 mg lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er væsentlig højere end for alendronsyre 70 mg. Hertil kommer, at IRF kun rekommanderer alendronsyre 10 mg i særlige tilfælde, da biotilgængeligheden af orale bisfosfonater er ringe, og regimet for indtag af lægemidlet er strikt og henviser til, at ugentlige doseringer derfor øger chancen for god compliance. DES og DKMS kommer ikke ind på denne problemstilling. På denne baggrund mener vi ikke, at prisen for alendronsyre 10 mg står i rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi, og vi anbefaler derfor, at det generelt klausulerede tilskud bortfalder.

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, alendronsyre 10 mg opfylder kriterierne for generelt tilskud.

For alendronsyre 70 mg formuleret som brusetablet lægger vi vægt på, at behandlingsprisen er højere sammenlignet med almindelige tabletter med indhold af alendronsyre 70 mg som vi anbefaler får generelt tilskud. Efter vores vurdering er der ikke behandlingsmæssige fordele ved alendronsyre 70 mg brusetabletter frem for almindelige tabletter, der kan godtgøre den højere behandlingspris for alle patienter. Vi vurderer på denne baggrund, at den behandlingsmæssige værdi ikke står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter.

Med henvisning til anbefalingerne for anvendelse af alendronsyre som førstevalg til behandling af knogleskørhed vurderer vi, at alendronsyre brusetabletter kan være en rationel behandling for patienter med knogleskørhed og synkebesvær, som medfører, at patienten ikke kan synke en almindelig tablet, men kan drikke den nødvendige mængde væske til indtagelse af brusetabletterne. Vi finder dog, at der ved tildeling

af et generelt klausuleret tilskud til patienter med synkebesvær vil være risiko for, at alendronsyre 70 mg som brusetablet vil blive anvendt som førstevalg til patienter uden synkebesvær, som ikke først har forsøgt behandling med almindelige alendronsyre tabletter. I vores vurdering af risikoen for førstevalg har vi lagt vægt på, at patientgruppen med knogleskørhed og synkebesvær er lille i forhold til den samlede patientgruppe med knogleskørhed, hvorfor der for et betragteligt antal patienter, vil være en risiko for uberettiget tilskud til alendronsyre 70 mg brusetabletter. For uddybet begrundelse henviser vi til vores indstilling omkring Binosto⁹. Vi mener ikke, at der er ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat

Vi kan ikke identificere andre bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, alendronsyre 70 mg som brusetablet opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Risedronsyre betragtes som ligeværdig med alendronsyre af både DES, DKMS og IRF, da der er evidens for fraktur reducerende effekt på alle tre frakturtyper. Behandlingsprisen for risedronsyre er højere end for alendronsyre. Med henvisning hertil mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi af risedronsyre står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter, når risedronsyre stilles over for alendronsyre 70 mg.

Vores erfaring fra behandling af enkelttilskudsansøgninger er, at nogle patienter skifter fra alendronsyre til risedronsyre på grund af bivirkninger ved alendronsyre, hvilket efter vores vurdering kan være relevant, hvis lægen og patienten ønsker at forsøge endnu et oralt bisfosfonat, inden der skiftes til anden behandling. På denne baggrund og med henvisning til den fraktur reducerende effekt på alle frakturtyper anbefaler vi, at risedronsyre får generelt klausuleret tilskud til patienter med knogleskørhed, hvor behandling med orale bisfosfonater, med generelt tilskud, ikke tolereres. Med henvisning til ovenstående data, der viser, at alendronsyre er et veletableret førstevalg, og at langt de fleste patienter sættes i behandling med alendronsyre som førstevalg, mener vi ikke, at der med denne klausul er risiko for, at patienter, der ikke først har forsøgt behandling med alendronsyre sættes i behandling med risedronsyre.

For ibandronsyre lægger vi vægt på, at der ikke er vist fraktur reducerende effekt på non-vertebrale og hoftenære frakturer, og at det generelt anbefales, at anvende lægemidler med dokumenteret effekt på alle frakturtyper. IRF rekommanderer således kun ibandronsyre i særlige tilfælde. Dertil kommer, at behandlingsprisen er højere end for alendronsyre 70 mg. Med henvisning hertil mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen. Vi anbefaler på denne baggrund, at ibandronsyre fortsat ikke har generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, ibandronsyre opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 6

Lægemidler med indhold af zoledronsyre

Zoledronsyre er et bisfosfonat og er godkendt til behandling af både primær og sekundær knogleskørhed samt Pagets sygdom. Zoledronsyre markedsføres alene som infusionsvæske og er i udleveringsgruppe B (13).

IRF skriver, at NRL ikke omfatter zoledronsyre, idet præparatet administreres intravenøst (i.v.), og derfor fortrinsvist gives i hospitalsregi. DKMS har ingen direkte anbefalinger om anvendelse af zoledronsyre og DES anbefaler zoledronsyre som muligt andetvalg efter alendronsyre.

Data fra Lægemiddelstatistikregisteret viser, at zoledronsyre primært anvendes i sekundær sektoren og 8 personer har 2018 indløst recept på zoledronsyre. Behandlingsprisen er 12,20 kr.

Med henvisning til, at der primært er tale om hospitalsbehandling, der administreres intravenøst, anbefaler vi, at zoledronsyre fortsat ikke har generelt eller generelt klausuleret tilskud.

Ad 7

Lægemidler med indhold af kombination af alendronsyre og colecalciferol

Der er tale om en kombination af alendronsyre 70 mg og 70 mikrogram D-vitamin.

Kombinationen af alendronsyre og colecalciferol har i dag ikke generelt tilskud og er i udleveringsgruppe B.

⁹ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/tilskud/generelle-tilskud/afgoerelser/~media/27C8100F1C9C496382668DD5BDE43D90.ashx>

Behandlingsprisen er 4,16 kr. I 2018 indløste 295 personer recept på alendronsyre og colecalciferol.

Alendronsyre 70 mg anbefales generelt som førstevalgsbehandling. Tilskud af D-vitamin til patienter med knogleskørhed anbefales også (12). Behandlingsprisen for tabletter udelukkende med indhold af alendronsyre er 2,03 kr. og D-vitamin i form af kosttilskud koster under 1 kr. om dagen. Den samlede behandlingspris er dermed lavere end for kombinationslægemidler. Vi anser tilskud til D-vitamin til forebyggelse af knogleskørhed for at være et formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet.

På denne baggrund anbefaler vi, at alendronsyre i kombination med colecalciferol fortsat ikke har generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke lægemidler med indhold af kombination af alendronsyre og colecalciferol opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 8

Lægemidler med indhold af strontiumranelat

Strontiumranelat er et knogleopbyggende lægemiddel i udleveringsgruppe B, som er godkendt til behandling af svær knogleskørhed hos postmenopausale kvinder og hos voksne mænd med høj risiko for frakturer, hvor andre lægemidler, godkendt til behandling af osteoporose, ikke er en mulighed, fx på grund af kontraindikationer eller intolerance.

Behandling med strontiumranelat er forbundet med en øget risiko for udvikling af alvorlige hjerte-kar-problemer, og EMA har anbefalet, at strontiumranelat udelukkende anvendes til patienter uden erkendt hjerte-karsygdom. Endvidere bør der foretages rutinemæssige kontroller for udvikling af hjerte-kar-problemer (11). IRF skriver: *"På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger (særligt en betydeligt øget risiko for myocardiinfarkt), anbefaler det europæiske lægemiddelagentur (EMA), at brugen af strontiumranelat begrænses til personer med svær osteoporose, når øvrige behandlingsmuligheder er udtømte eller kontraindicerede. Specialistgruppen anbefaler derfor, at strontiumranelat bør anvendes i samarbejde med en speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin, hvor erfaring med denne behandling haves, hvorfor præparatet ikke medtages i dette notat"* (4).

DES og DKMS anbefaler kun brug af strontiumranelat til patienter med svær knogleskørhed og høj risiko for fraktur og hvor ingen anden behandling er mulig (1,2,5).

Strontiumranelat har ikke været markedsført siden primo 2018. Behandlingsprisen beregnet på baggrund af den sidst indberettede pris var 16,76 kr.

Med henvisning til prisen, mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen sammenlignet med rekommanderede lægemidler. DES og DKMS anbefaler kun anvendelse af strontiumranelat til patienter med svær knogleskørhed og hvor alle andre behandlingsmuligheder er udtømte, hvilket er i overensstemmelse med EMA og IRF. IRF anbefaler videre, at strontiumranelat anvendes i samarbejde med en speciallæge i endokrinologi, reumatologi, geriatri og/eller intern medicin. Med henvisning til anbefalingerne, samt det forhold, at strontiumranelat kan udskrives af alle læger vurderer vi, at der er risiko for, at strontiumranelat anvendes til patienter, hvor alle andre behandlingsmuligheder ikke er udtømte, og hvor behandlingen ikke sker i samarbejde med en speciallæge. Vi anbefaler på denne baggrund, at strontiumranelat fortsat ikke har generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, strontiumranelat opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

Ad 9

Lægemidler med indhold af denosumab

Denosumab er et knoglebevarende lægemiddel, der er godkendt til behandling af knogleskørhed hos postmenopausale kvinder og mænd med forhøjet risiko for frakturer. Det er endvidere godkendt til behandling af knogletab i forbindelse med langvarig glukokortikoidbehandling eller antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer. Denosumab er i udleveringsgruppe B og har i dag ikke generelt tilskud. De vejledende kriterier for enkelttilskud fremgår af bilag D.

IRF rekommanderer denosumab og anbefaler det som muligt andetvalg, hvis de rekommanderede orale bisfosfonater ikke tåles, hvis der er problemer med compliance, ved kontraindikationer eller ved behandlingssvigt. DES og DKMS anbefaler ligeledes, at ved behandlingssvigt eller intolerance ved behandling med de rekommanderede orale bisfosfonater (alendronsyre og risedronsyre), vælges et lægemiddel med dokumenteret effekt på alle frakturtyper, herunder denosumab. (1,2,4). DES nævner ligeledes denosumab som et muligt valg til patienter med knogleskørhed som følge af langvarig glukokortikoidbehandling (5).

Mænd med prostatacancer i antihormonbehandling har øget risiko for knogleskørhed og frakturer, og DES anfører, at DXA-skanning bør fortages hos mænd i behandling med lægemidler, der er forbundet med tab af knoglemasse, herunder antihormoner. Ved konstatering af knogleskørhed initieres behandling (1).

Behandlingsprisen er 13,11 kr. I 2018 indløste 10.880 personer recept på denosumab.

Vi lægger vægt på, at der for denosumab er vist fraktur reducerende effekt på alle frakturtyper, men at behandlingsprisen for denosumab er væsentligt højere end de øvrige rekommanderede lægemidler til anvendelse i primærsektoren (alendronsyre og risedronsyre). På denne baggrund mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter, når denosumab stilles over for alendronsyre og risedronsyre, og dermed opfylder denosumab ikke kriterierne for generelt tilskud.

Data fra Lægemiddelstatistikregistret viser, at 81% af de patienter, der i 2018 indløste recept på denosumab tidligere har indløst recept på alendronsyre. For de resterende 19%, vurderer vi, at der kan være tilstande hos patienten, der resulterer i, at lægen fravælger behandling med bisfosfonat. Dette kan for eksempel være patienter med nyreinsufficiens eller med kendte gastrointestinale problematikker, hvilket er i overensstemmelse med vores erfaringer fra behandling af ansøgninger om enkelttilskud til denosumab.

For patienter, der ikke tåler, har utilstrækkelig effekt eller patienter, hvor behandling med bisfosfonat er kontraindiceret vurderer vi, at denosumab kan være en rationel behandling. Vi lægger vægt på, at der for denosumab er vist fraktur reducerende effekt på alle frakturtyper, at både IRF, DES og DKMS anbefaler denosumab som muligt 2. valg og vurderer, at denosumab opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til patienter med knogleskørhed, hvor behandling med orale bisfosfonater har vist sig utilstrækkelig, kontraindiceret eller ikke tolereres. Det er vores vurdering, at patienter i langvarig glukokortikoid behandling eller antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer med konstateret knogletab også er omfattet af klausulen.

Ad 10

Lægemidler med indhold af raloxifen

Raloxifen er godkendt til behandling af og forebyggelse af knogleskørhed hos postmenopausale kvinder og er i udleveringsgruppe B.

Raloxifen har i dag ikke generelt tilskud. Lægemiddelstyrelsens vejledende kriterier for enkelttilskud til raloxifen fremgår af bilag D.

Behandling med raloxifen rekommanderes kun i særlige tilfælde af IRF på grund af en øget risiko for tromboemboliske bivirkninger og apopleksi samt et begrænset evidens vedrørende forebyggelse af non-vertebrale frakturer og hoftefrakturer (3,4). Anbefalingerne fra DES og DKMS (2,6) ligger på linje hermed. DKMS tilføjer, at alder over 70 år anses for en relativ kontraindikation for raloxifen på grund af den aldersbetingede øgede risiko for apopleksi og hoftefrakturer, hvor der anbefales behandling med et middel med dokumenteret effekt på hoftefrakturer (6).

Behandlingsprisen for raloxifen er 5,14 kr. I 2018 indløste 402 personer recept på raloxifen.

Vi lægger vægt på, at IRF, DES og DKMS alle anbefaler bisfosfonater med dokumenteret effekt på alle frakturtyper som førstevalgsbehandling af knogleskørhed og at raloxifen kun anbefales i særlige tilfælde, jf. ovenfor. Med henvisning hertil samt til den højere behandlingspris på 5,14 kr. over for 2,03 kr. for alendronsyre 70 mg, anbefaler vi, at raloxifen fortsat ikke har generelt tilskud.

Vi kan ikke identificere bestemte patientgrupper eller sygdomme til behandling af hvilke, raloxifen opfylder kriterierne for generelt tilskud.

Ad 11

Lægemidler med indhold af teriparatid

Teriparatid er godkendt til behandling af knogleskørhed hos mænd og postmenopausale kvinder med forhøjet risiko for frakturer og er i udleveringsgruppe NBS - Endokrinologi, geriatri, reumatologi, intern medicin (9).

Teriparatid har i dag ikke generelt tilskud. Lægemiddelstyrelsens vejledende kriterier for enkelttilskud til teriparatid fremgår af bilag D.

IRF betragter behandling med teriparatid som en specialist opgave og har med den begrundelse ikke vurderet teriparatid i den Nationale Rekommandationsliste (4). De skriver dog, at teriparatid er indiceret til postmenopausale kvinder og mænd over 40 år, som inden for de sidste tre år har pådraget sig en lavenergifrakstur i ryggen (> 25 % sammenfald), og som har en T-score i ryg eller hofte < -3,0, eller som har to eller flere lavenergifrakture i ryggen (> 25 % sammenfald) (3). DES anfører, at behandlingen kan overvejes til patienter med svær knogleskørhed, defineret ved samme kriterier som angivet ovenfor af IRF. Der er ikke påvist fraktur reducerende effekt på hoftefrakturer (1,2).

DKMS anfører, at teriparatid effektivt reducerer risikoen for kompressionsfrakturer i columna og bør tilbydes som førstevalgsbehandling til patienter med kompressionsfrakturer i columna, der opfylder Lægemiddelstyrelsens vejledende enkelttilskudskriterier (6).

Behandlingsprisen for teriparatid er 122,50 kr. for originalproduktet (Forsteo) og 90,93 kr. – 92,54 kr. for de biosimilære lægemidler, Movymia og Terrosa, der er markedsført i anden halvår af 2019. Lægemidlerne er ikke i samme substitutionsgruppe. I 2018 indløste 1.700 personer recept på teriparatid.

I forbindelse med høringen over vores forslag til indstilling af 29. oktober 2019, har indehaveren af markedsføringstilladelsen for Forsteo tilkendegivet, at de vil sænke prisen til niveau med de biosimilære produkter Movymia og Terrosa per 16. december 2019. Vores anbefaling nedenfor tager udgangspunkt i, at prisen for Forsteo sænkes til dette niveau. Såfremt dette ikke er tilfældet er vores anbefalinger, som de fremgår af vores forslag til indstilling af 29. oktober 2019.

Vi lægger vægt på, at teriparatid udelukkende anbefales til en mindre patientgruppe bestående af visse patienter med svær knogleskørhed med kompressionsfrakturer i columna. For den store gruppe af patienter med knogleskørhed anbefales alendronsyre 70 mg som førstevalg og risendronsyre, denosumab eller zolendronsyre som mulige andetvalg. Dertil kommer, at behandlingsprisen er væsentligt højere for teriparatid end for de rekommanderede lægemidler. Med henvisning hertil mener vi ikke, at den behandlingsmæssige værdi af teriparatid står i rimeligt forhold til prisen for alle patienter med knogleskørhed i forhold til de rekommanderede lægemidler, og anbefaler på denne baggrund, at teriparatid fortsat ikke har generelt tilskud.

DKMS og DES anbefaler, at teriparatid bør tilbydes til patienter med T-score ≤ -3 og lavenergicolumnafraktur ($\geq 25\%$ højdereduktion) eller ≥ 2 lavenergicolumnafrakturer, hvilket stemmer overens med vores vejledende tilskudskriterier (2,6). IRF betragter behandling med teriparatid som specialistbehandling, men anfører videre, at behandlingen kan være indiceret til patienter med svær knogleskørhed. Vores erfaringer fra behandling af ansøgninger om enkelttilskud til teriparatid viser, at kun få procent får afslag. Med henvisning hertil, til anbefalingerne fra DKMS, DES og IRF, samt til at ordination af lægemidlet er forbeholdt visse speciallæger, som vi vurderer sikrer en korrekt diagnosticering, anbefaler vi, at teriparatid får generelt klausuleret tilskud til behandling i 18-24 måneder af postmenopausale kvinder og mænd over 40 år, som inden for de sidste tre år har pådraget sig en lavenergifrakstur i ryggen (> 25% sammenfald), og som har en T-score i ryg eller hofte $\leq -3,0$, eller som har to eller flere lavenergifrakture i ryggen (> 25% sammenfald).

Kommentarer til høringssvar

Vores forslag til indstilling af 29. oktober 2019 blev sendt i høring den 1. november med frist den 24. november 2019. Vi modtog 6 høringssvar fra virksomheder og interessenter. Høringssvarene kan ses på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside.

Nedenfor fremgår vores kommentarer til de forhold, der er fremført i høringssvarene.

Høringssvarene er generelt positive over for vores anbefalinger og det anerkendes, at vores anbefalinger vil gøre processen omkring ordination af lægemidler til behandling af knogleskørhed samt eventuelle medicinskift nemmere.

Dansk Forening for Osteogenesis Imperfecta anfører at ” Vi mener dog helt generelt at det er meget uhensigtsmæssigt at basere tilskudsregler på medicinpriser, som de ser ud i oktober 2019, når man tænker på hvorledes priserne på alendronat har bevæget sig meget op og lidt ned igen det sidste halve år.”. Dansk Knogleselskab anfører at ”Den seneste tid har vist, at prisen på generiske lægemidler kan ændre sig voldsomt på kort tid afhængig af, hvordan forsyningen er, og for nuværende er der os bekendt ingen forskel i prisen for de tre lægemidler” og selskabet foreslår derfor, at der ydes tilskud til alle orale bisfosfonater.

Når vi laver anbefalinger til Lægemiddelstyrelsen om fremtidig tilskudsstatus er det blandt andet vores opgave at vurdere, om lægemidlernes pris står i et rimelig forhold til den behandlingsmæssige værdi. Som beskrevet i vejledning om periodisk revurdering af lægemidlers tilskudsstatus¹⁴, baserer vi vores anbefalinger på den gennemsnitlig laveste pris per enhed over 6 medicinprisperioder, svarende til 12 uger. Dette tager højde for eventuelle prisudsving i de seneste måneder.

Vi er opmærksomme på, at der over tid kan forekomme prisudsving og at dette har været tilfældet for alendronsyre gennem de seneste måneder. Vi anbefaler derfor, at Lægemiddelstyrelsen følger prisudviklingen på de lægemidler, der er omfattet af revurderingen.

Dansk Forening for Osteogenesis Imperfecta og Dansk Knogleselskab anfører videre, at man skal være opmærksom på prisudviklingen for lægemidler med indhold af teriparatid og være parat til at revurdere tilskuddet, såfremt behandlingsprisen for Forsteo sænkes til niveau med de biosimilære lægemidler.

Vi bemærker, at indehaveren af markedsføringstilladelsen for Forsteo har tilkendegivet, at de vil sænke prisen til niveau med de biosimilære produkter Movymia og Terrosa per 16. december 2019. Vi anbefaler således nu, at alle lægemidler med indhold af teriparatid får generelt klausuleret tilskud.

Afsluttende bemærkninger

Med denne indstilling ønsker vi, at støtte op om den rationelle anvendelse af lægemidler til behandling af knogleskørhed, som vi vurderer, der allerede er i dag. Vi anbefaler, at de rationelle behandlingsvalg i højere grad omfattes af generelt eller generelt klausuleret tilskud end tilfældet er i dag.

Vi er opmærksomme på de leveringsvanskeligheder, der i en periode har påvirket prisen på alendronsyre 70 mg (tabet). Vi opfordrer Lægemiddelstyrelsen til at følge priserne tæt frem mod tidspunktet for afgørelsen. Vores anbefalinger for teriparatid er baseret på, at prisen for Forsteo sænkes til niveau med prisen for de biosimilære lægemidler, Movymia og Terrosa. Såfremt dette ikke sker, er vores anbefaling, at kun Movymia og Terrosa tildeles generelt klausuleret tilskud.

Såfremt Lægemiddelstyrelsen vælger at følge vores anbefalinger, opfordrer vi til, at ændringerne gennemføres så hurtigt som muligt. Vi anbefaler videre, at Lægemiddelstyrelsen følger forbruget af, herunder behandlingsvarigheden af teriparatid, og priserne på de omfattede lægemidler.

På nævnets vegne

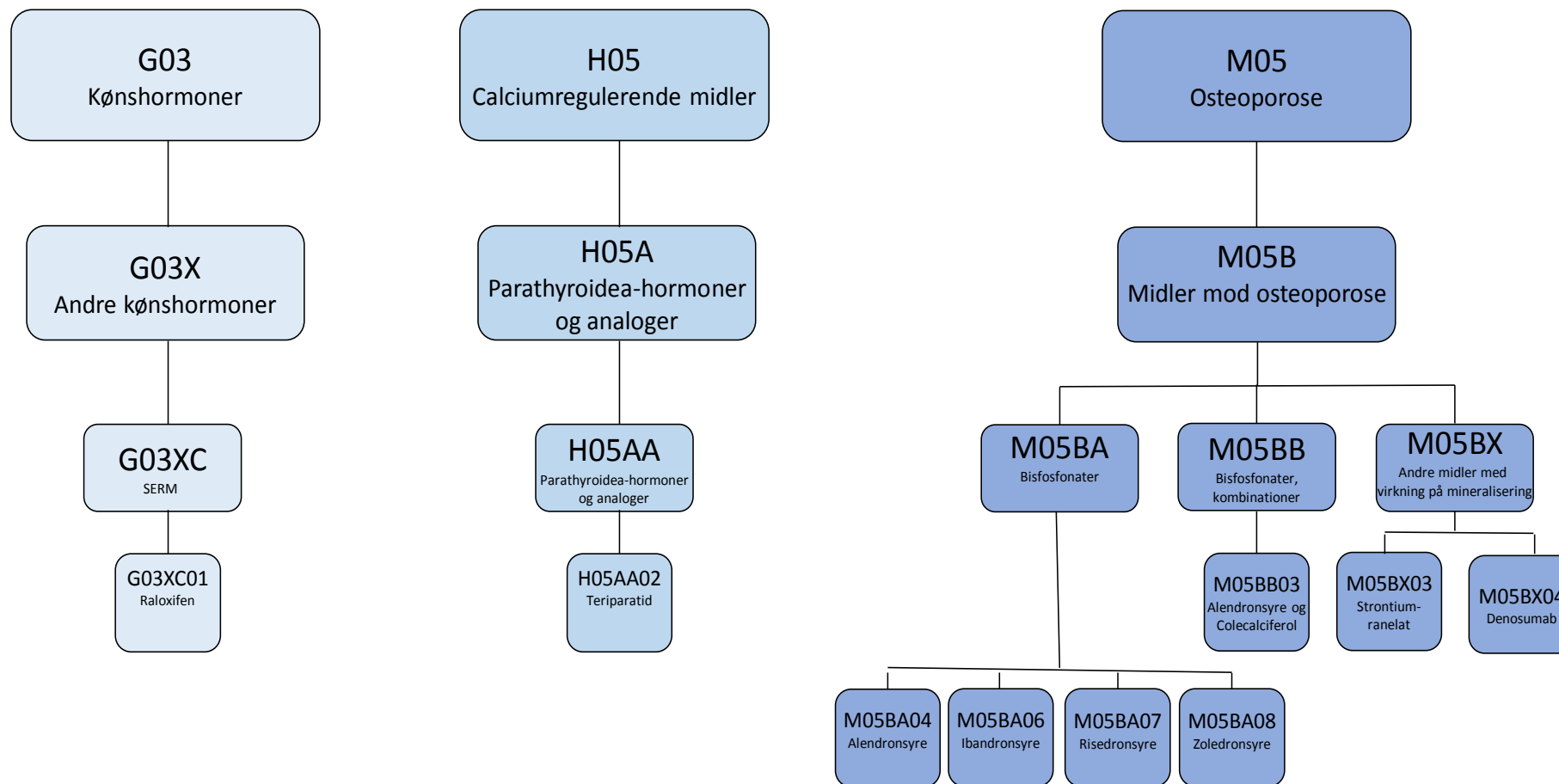
Palle Mark Christensen
Formand

Bilag

- A. Grafisk oversigt af lægemidlerne af 2. december 2019.
- B. Oversigt af 2. december 2019 over lægemidler til behandling af knogleskørhed i ATC-gruppe M05, G03XC01 og H05AA02 med angivelse af hvilke lægemidler, der er omfattet af denne revurdering, de godkendte indikationer, udleveringsgruppe, gældende tilskudsstatus, årligt forbrug i årene 2016-2018 samt antal ansøgninger om enkelttilskud.
- C. Prisoversigt af 2. december 2019 for lægemidler til behandling af knogleskørhed i ATC-gruppe M05, G03XC01 og H05AA02.
- D. Vejledende kriterier for enkelttilskud til lægemidler til behandling af knogleskørhed.

Referencer

1. NBV: Behandling af mandlig osteoporose. Dansk Endokrinologisk Selskab. Tilgængelig på: <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/nbv-endokrinologi-behandling-af-mandlig-osteoporose-sekundaer-osteoporose-mandlig-hypogonadisme-d-vitamin>
2. NBV: Osteoporose. Dansk Endokrinologisk Selskab. 2016. Tilgængelig på: <http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose>
3. Behandling af primær osteoporose i almen praksis. Rationel Farmakoterapi, IRF. 2019. Tilgængelig på: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2019/rationel-farmakoterapi-2-2019>
4. Farmakologisk behandling af primær osteoporose. Den Nationale Rekommandationsliste. Sundhedsstyrelsen, IRF, 2019. Tilgængelig på: <https://www.sst.dk/da/Viden/Laegemidler/Anbefalinger/Den-Nationale-Rekommandationsliste-NRL/Farmakologisk-behandling-af-primar-osteoporose>
5. NBV: Glukokortikoid-induceret Osteoporose. Dansk Endokrinologisk Selskab, 2018. Tilgængelig på: [endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/4-glukokortikoid-induceret-osteoporose](http://www.endocrinology.dk/index.php/nbvhovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/4-glukokortikoid-induceret-osteoporose)
6. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. Dansk Knoglemedicinsk Selskab 2009, revideret 2012. Tilgængelige på: http://wp.dkms.dk/wp-content/uploads/2013/08/Samlet-osteoporose_180913.pdf
7. Sundhedsdatastyrelsen. Lægemiddelstatistikregistret. <http://www.medstat.dk>
8. Osteoporose – En afdækning af den samlede indsats mod osteoporose. Sundhedsstyrelsen 2018. Tilgængelig på: <https://www.sst.dk/da/nyheder/2018/~media/D1935486E993471890FF2F1BAD486FC0.ashx>
9. Produktresumé Forsteo. Tilgængelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_da.pdf
10. Produktresumé. Protelos. Tilgængelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/protelos-epar-product-information_da.pdf
11. Protelos/Osseor vil fortsat kunne fås, men med yderligere begrænsninger. EMA. 15.april 2014. Tilgængelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/protelos-osseor-article-20-procedure-protelos/osseor-remain-available-further-restrictions_da.pdf
12. Egne beregninger baseret på data fra Lægemiddelstatistikregistret opdateret 7. maj 2019.
13. Produktresumé Aclasta. Tilgængelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aclasta-epar-product-information_da.pdf
14. Vejledning om periodisk revurdering af lægemidlers tilskudsstatus. VEJ nr. 9154 af 09/03/2019. Tilgængelig på: <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=200007>



Oversigt over lægemidler til behandling af knogleskørhed i ATC-gruppe M05, G03XC01 og H05AA02

Læsevejledning til skemaer nedenfor

Lægemidler: Det eller de lægemidler, med indhold af det pågældende indholdsstof, der er omfattet af denne revurdering af tilskudsstatus for lægemidler mod osteoporose.

Revurderingen omfatter alle styrker og pakningsstørrelser af det enkelte lægemiddel, som er eller har været markedsført per 2. december 2019, med mindre andet er angivet.

Godkendt indikation: Den eller de godkendte indikationer for de pågældende lægemidler, jf. de gældende produktresumeeer for de enkelte lægemidler^{1,2}. Der kan være tale om en sammenskrivning.

Udleveringsgruppe: Beskrivelse af betydningen af de forskellige udleveringsgrupper "A", "B" etc. fremgår af § 64 i Bekendtgørelse nr. 854 om recepter og dosisdispensering af lægemidler m.v. af 19. august 2019³.

Tilskudsstatus: Lægemidlets gældende tilskudsstatus.

Forbrug: Antallet af personer i behandling er fra lægemiddelstatistikregister, jf. www.medstat.dk, og omfatter patienter i primærsektoren.

G03XC – SERM

G03XC01	Raloxifen
Lægemidler	Evista, tabletter Raloxifen "Teva", tabletter
Godkendt indikation	<ul style="list-style-type: none">- Til behandling og forebyggelse af osteoporose hos postmenopausale kvinder.- En signifikant reduktion af forekomsten af vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer, er påvist. <p>Når valget mellem raloxifen eller anden behandling, inklusiv østrogener, skal tages for den enkelte postmenopausale kvinde, bør menopausale symptomer, effekt på uterint væv og brystvæv og kardiovaskulære risici og fordele indgå i overvejelserne.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 565 2017: 470 2018: 402
Enkelttilskud	2016: 17 ansøgninger, heraf 11 beviliget (65 %) 2017: 12 ansøgninger, heraf 9 beviliget (75 %) 2018: 19 ansøgninger, heraf 16 beviliget (84 %)

H05AA – Parathyroidea-hormoner

H05AA02	Teriparatid
Lægemidler	Forsteo, injektionsvæske, opløsning Movymia, injektionsvæske, opløsning Terrosa, injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Er indiceret til voksne. <ul style="list-style-type: none">- Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder og hos mænd, der har forhøjet risiko for frakturer.- Hos postmenopausale kvinder er der påvist en signifikant reduktion i forekomsten af vertebrale og ikke-vertebrale frakturer, men ikke hoftefrakturer.

¹ <http://www.produktresume.dk>

² <https://www.ema.europa.eu/en>

³ <https://www.retsinformation.dk/Forms/R0710.aspx?id=209954>

	- Behandling af osteoporose, der ses i forbindelse med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinder og mænd med forøget risiko for frakturer.
Udleveringsgruppe	NBS
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 1.775 2017: 1.755 2018: 1.700 99,1% af den solgte mængde i 2018 blev anvendt i primærsektoren.
Enkelttilskud	2016: 825 ansøgninger, heraf 760 bevilliget (92 %) 2017: 797 ansøgninger, heraf 752 bevilliget (94 %) 2018: 752 ansøgninger, heraf 718 bevilliget (95 %)

M05BA – Bisfosfonater

M05BA04	Alendronsyre
Lægemidler	Alendronat "Aurobindo", tabletter Alendronat "Bluefish", tabletter Alendronat "Mylan", tabletter Alendronat "Orifarm", tabletter Alendronat "Sandoz", tabletter Alendronat "Stada", tabletter Alendronat "Teva", tabletter Binosto, brusetabletter Fosamax, tabletter
Godkendt indikation	- Behandling af postmenopausal osteoporose. - Reducerer risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer. Alendronat "Stada" 10 mg, tabletter - Profylaktisk behandling af glukokortikoid-induceret osteoporose.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Generelt klausuleret tilskud til patienter med lavenergifraktur i hofte Binosto, brusetabletter: Ikke tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 93.065 2017: 92.690 2018: 92.116 (heraf har 219 købt styrken 10 mg)
Enkelttilskud	2016: 871 ansøgninger, heraf 805 bevilliget (92 %) 2017: 866 ansøgninger, heraf 781 bevilliget (90 %) 2018: 751 ansøgninger, heraf 671 bevilliget (89 %)

M05BA06	Ibandronsyre (<i>kun tabletter, 150 mg og injektionsvæske, 3 mg (1 mg/ml)</i>)
Lægemidler	Bonefurbit, tabletter Bonviva, tabletter Bonviva, injektionsvæske, opløsning, fyldt injektionssprøjte Ibamy, tabletter Ibandronat "Actavis", tabletter Ibandronat "Stada", tabletter Ibandronsyre "Accord", injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte Ibandronsyre "Medical Valley", tabletter Ibandronsyre "Nordic Prime", tabletter
Godkendt indikation	<i>Tabletter, 150 mg og injektionsvæske, 3 mg (1 mg/ml):</i> - Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder med øget risiko for frakturer. - Reduktion af risikoen for vertebrale frakturer. - Effekten på frakturer på lårbenshalsen er ikke fastslået.
Udleveringsgruppe	Tabletter, 150 mg og injektionsvæske, 3 mg (1 mg/ml): B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud

Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 4.355 2017: 4.000 2018: 3.887 (heraf har 325 købt injektion) 56,8% af den solgte mængde injektion i 2018 blev anvendt i primærsektoren.
Enkelttilskud	2016: 112 ansøgninger, heraf 93 bevilliget (83 %) 2017: 128 ansøgninger, heraf 109 bevilliget (85 %) 2018: 142 ansøgninger, heraf 121 bevilliget (85 %)

M05BA07	Risedronsyre
Lægemidler	Optinate Septimum, tabletter Risedronatnatrium "2care4", tabletter Risedronatnatrium "Teva", tabletter Risostad, tabletter
Godkendt indikation	<ul style="list-style-type: none"> - Behandling af postmenopausal osteoporose, for at reducere risikoen for vertebrale frakturer. - Behandling af etableret postmenopausal osteoporose, for at reducere risikoen for hoftefraktur. - Behandling af osteoporose hos mænd med høj risiko for frakturer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 555 2017: 520 2018: 515
Enkelttilskud	2016: 38 ansøgninger, heraf 36 bevilliget (95 %) 2017: 34 ansøgninger, heraf 26 bevilliget (76 %) 2018: 19 ansøgninger, heraf 18 bevilliget (95 %)

M05BA08	Zoledronsyre (kun Aclasta infusionsvæske)
Lægemidler	Aclasta, infusionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	Behandling af osteoporose <ul style="list-style-type: none"> - hos postmenopausale kvinder. - hos voksne mænd med øget risiko for knoglebrud, inklusive personer med en nylig lavenergi-hoftefraktur. Behandling af osteoporose i forbindelse med længerevarende systemisk glukokortikoidbehandling <ul style="list-style-type: none"> - hos postmenopausale kvinder. - hos voksne mænd med øget risiko for fraktur. Behandling af Pagets sygdom af knoglerne hos voksne.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 10 2017: 10 2018: 8 0,1% af den solgte mængde i 2018 blev anvendt i primærsektoren.
Enkelttilskud	2016: 6 ansøgninger, heraf 4 bevilliget (67 %) 2017: 6 ansøgninger, heraf 0 bevilliget (0 %) 2018: 1 ansøgning, heraf 1 bevilliget (100 %)

M05BB – Bisfosfonater, kombinationer

M05BB03	Alendronsyre og Colecalciferol
Lægemidler	Fosastad, tabletter Fosavance, tabletter
Godkendt indikation	Behandling af postmenopausal osteoporose hos kvinder med risiko for D-vitaminmangel. Reduktion af risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud

Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 480 2017: 365 2018: 295
Enkelttilskud	2016: 1 ansøgninger, heraf 0 bevilliget (0 %) 2017: 2 ansøgninger, heraf 0 bevilliget (0 %) 2018: Ingen ansøgninger

M05BX – Andre midler med virkning på mineralisering

M05BX03	Strontiumranelat
Lægemidler	Protelos, granulat til oral suspension
Godkendt indikation	<ul style="list-style-type: none"> - Behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder og hos voksne mænd med høj risiko for frakturer, hvor andre lægemidler godkendt til behandling af osteoporose ikke er en mulighed, fx på grund af kontraindikationer eller intolerance. Hos postmenopausale kvinder reducerer strontiumranelat risikoen for vertebrale frakturer og hoftefrakturer. <p>Beslutningen om at ordinere strontiumranelat bør baseres på en vurdering af den enkelte patients samlede risiko.</p>
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 305 2017: 215 2018: 16
Enkelttilskud	2016: 6 ansøgninger, heraf 3 bevilliget (50 %) 2017: 1 ansøgning, heraf 1 bevilliget (100 %) 2018: 0 ansøgninger

M05BX04	Denosumab (<i>kun Prolia</i>)
Lægemidler	Prolia, injektionsvæske, opløsning
Godkendt indikation	<ul style="list-style-type: none"> - Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder og hos mænd ved forhøjet risiko for frakturer. Prolia nedsætter signifikant risikoen for vertebrale og nonvertebrale frakturer samt hoftefrakturer hos postmenopausale kvinder. - Behandling af knogletab, der er forbundet med antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer, der har forhøjet risiko for frakturer. Prolia nedsætter signifikant risikoen for vertebrale frakturer hos mænd med prostatacancer, der er i antihormonbehandling. - Behandling af knogletab, der er forbundet med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling hos voksne patienter med forhøjet risiko for frakturer.
Udleveringsgruppe	B
Tilskudsstatus	Ingen tilskud
Forbrug (antal personer i behandling)	2016: 9.560 2017: 10.280 2018: 10.880 40,1% af den solgte mængde i 2018 blev anvendt i primærsektoren.
Enkelttilskud	2016: 2191 ansøgninger, heraf 1964 bevilliget (90 %) 2017: 2064 ansøgninger, heraf 1821 bevilliget (88 %) 2018: 1973 ansøgninger, heraf 1737 bevilliget (88 %)

Prisoversigt for lægemidler til behandling af knogleskørhed (ATC-gruppe M05B, G03XC01 og H05AA02)

Behandlingspriserne per døgn er baseret på de gennemsnitligt laveste enhedspriser (for tilskudsberettigede lægemidler: tilskudspriser) over 6 prisperioder og beregnet i overensstemmelse med Lægemiddelstyrelsens vejledning af 9. marts 2018 nr. 9154 for vurdering og sammenligning af lægemidler ved revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

Gennemsnitlig laveste behandlingspris per døgn, beregnet over 6 prisperioder (periodestart fra 23/9 til 2/12 - 2019)

1. ATC	2. Lægemiddelstof/ gruppe	3. Anvendt dosis (mg)	4. Lægemiddel- form	5. Styrke(r) (mg)	6. Gns. laveste enhedspris (kr.)	7. Gns. laveste behandlingspris per døgn (kr.)
G03XC						
G03XC01	Raloxifen	60 ^{1,3}	Filmovertrukne tabl.	60	5,14	5,14
H05AA Parathyroidea-hormoner og analoger						
H05AA02	Teriparatid (Forsteo®)	20	Injektionsvæske, opl.	20 mikg.	122,50	122,50
	(Terrosa®)	20	Injektionsvæske, opl.	20 mikg.	92,54	92,54
	(Movymia®)	20	Injektionsvæske, opl.	20 mikg.	90,93	90,93
M05BA						
M05BA04	Alendronsyre	10 ^{1,3}	Tabletter	10	4,52	4,52
		10 ^{1,4}	Filmovertrukne tabl.	70	14,19	2,03
		10 ^{1,4}	Brusetabletter	70	48,79	6,97
M05BA06	Ibandronsyre	150 månedligt ¹	Tabletter	150	46,74	1,56
		Hver 3. måned	Injektion	3	392,88	4,37
M05BA07	Risedronsyre	5 ^{1,4}	Filmovertrukne tabl.	35	35,44	5,06
M05BA08	Zoledronsyre	Årligt ²	Infusion	5	4451,95	12,20
M05BB Bisphosphonater, kombinationer						
M05BB03	Alendronsyre og colecalciferol	70+70 ugentligt ²	Tabletter	70+70	29,11	4,16

M05BX Andre midler med virkning på knoglestruktur og mineralisering								
M05BX03	Strontiumranelat		1	Gran. Til oral opl.	2000	16,76	Udgået 26/3-18	16,76
M05BX04	Denosumab	Hver 6. måned	1	Injektion	60	2360,33		13,11

Noter/forklaringer:

1	Dosering fra NRL
2	Dosering (vedligeholdelse) fra produktresumeeet
3	Doseres dagligt
4	Doseres ugentligt

Vejledende kriterier for enkelttilskud til lægemidler til behandling af knogleskørhed

Bisfosfonater, denosumab og raloxifen

BISFOSFONATER:

Der er klausuleret tilskud til alendronat til patienter med lavenergifrakstur i hofte. Enkelttilskud til alendronat skal derfor kun søges for øvrige patienter, jf. nedenstående.

FOR ANDRE LÆGEMIDLER END ALENDRONAT:

For andre lægemidler end alendronat skal det af ansøgningen fremgå, hvorfor patienten ikke kan anvende alendronat.

Derudover vil enkelttilskud normalt kunne imødekommes, hvis mindst én af følgende betingelser er opfyldt:

- Personer med røntgenverificeret lavenergifrakstur (dvs. fraktur opstået ved dagligdags aktiviteter eller efter fald på samme niveau) i hofte og/eller ryg. Kopi af røntgenbeskrivelsen skal vedlægges. En fraktur i columna defineres som følger:
 1. Mindskning af anterior hvirvelhøjde > 20% i forhold til posterior højde.
 2. Mindskning af anterior, median eller posterior hvirvelhøjde > 20% i forhold til ovenliggende eller underliggende normale nabohvirvler.
- Personer med mindst én risikofaktor (se risikofaktorer nedenfor) for udvikling af osteoporose og hvor BMD-måling på ryg og/eller hofte har vist T-score < -2,5. Personens risikofaktor(er) skal oplyses.
- Personer med T-score < -4 uden samtidig tilstedeværelse af risikofaktorer.
- Personer i nuværende eller planlagt systemisk glukokortikoidbehandling (svarende til prednisolon >5 mg/døgn i mere end 3 måneder eller intermitterende glukokortikoidbehandling med en samlet varighed på mere end 3 måneder indenfor 1 år) og hvor BMD-måling på ryg og/eller hofte har vist T-score < -1.

Hvis patientens risikofaktorer ikke fremgår af ansøgningen, returneres denne for at få disse oplyst.

Risikofaktorer for udvikling af osteoporotisk fraktur

- Arvelig disposition i lige linje for osteoporose
- Kvinder med lav kropsvægt (BMI < 19 kg/m²)
- Tidligere lavenergifrakstur
- Osteogenesis imperfecta
- Abnormt tidlig menopause (< 45 år)
- Systemisk glukokortikoidbehandling
- Rygning
- Stort alkoholforbrug
- Ældre med øget risiko for fraktur på grund af faldtendens
- Behandling med aromatasehæmmere
- Behandling med antiandrogener mod prostatacancer
- Alder over 80 år
- Sygdomme associeret med osteoporose
- Ved sygdomme associeret med osteoporose forstås eksempelvis:
 - Anorexia nervosa
 - Malabsorption (herunder tidl. gastrectomi)
 - Primær hyperparathyreoidisme
 - Hyperthyreoidisme
 - Organtransplantation
 - Kronisk nyreinsufficiens
- Langvarig immobilisation
- Mb. Cushing
- Mb. Bechterew
- Mastocytose
- Rheumatoid artrit
- Myelomatose
- Svær KOL

Forsteo (teriparatid)

Ansøgningen om enkelttilskud til lægemidlet Forsteo® til osteoporoseforebyggelse og -behandling vil normalt kunne imødekommes for følgende patienter:

- postmenopausale kvinder eller mænd over 40 år, hvor BMD-måling på ryg og/eller hofte har vist T-score < - 3 samt mindst én lavenergifrakstur (dvs. fraktur opstået ved dagligdags aktiviteter eller fald på samme niveau) i ryggen, der ikke er ældre end 3 år
- postmenopausale kvinder eller mænd over 40 år med to eller flere lavenergifraksturer i ryggen, der ikke er ældre end 3 år.

En fraktur i columna defineres i denne sammenhæng som:

- mindskning af anterior hvirvelhøjde > 25% i forhold til posterior højde **eller**
- mindskning af anterior, median eller posterior hvirvelhøjde > 25% i forhold til ovenliggende eller underliggende normale nabohvirvler.

Behandlingen skal være iværksat af en speciallæge i endokrinologi, rheumatologi, geriatri og/eller intern medicin.

Bevillingen tidsbegrænses til 30 måneder og i hovedreglen til 1 behandlingsperiode i et livsforløb.

De vejledende kriterier for Forsteo® er udarbejdet i samråd med Medicintilskudsnævnet, Dansk Knoglemedicinsk Selskab samt andre førende osteoporoseeksperter.