

EVENTITY® Injektionslösung in Fertigspritze / Fertigpen

Aufgrund einer zum Zeitpunkt der Begutachtung der Zulassungsgesuche unvollständigen klinischen Datenlage, werden die Arzneimittel Eventity, Injektionslösung in Fertigspritze und Eventity, Injektionslösung im Fertigpen befristet zugelassen (Art. 9a Heilmittelgesetz). Die befristete Zulassung ist zwingend an die zeitgereichte Erfüllung von Auflagen gebunden. Nach deren Erfüllung kann die befristete Zulassung in eine ordentliche Zulassung überführt werden.

Zusammensetzung

Wirkstoff: Romosozumab (aus gentechnisch verändertem CHO (chinese hamster ovary)-Zellen hergestellt)

Hilfsstoffe: Kalziumacetat, Natriumhydroxid, Saccharose, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke q.s. ad solutionem pro 1.17 ml

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Jede Fertigspritze bzw. jeder Fertigpen enthält 105 mg Romosozumab in 1.17 mL Lösung (90 mg/mL).

Sterile, konservierungsmittelfreie, klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung, pH 5.2.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Romosozumab wird zur Behandlung einer schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Frakturrisiko angewendet (siehe *Eigenschaften/Wirkungen*).

Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab wird die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie empfohlen, um den mit Romosozumab erzielten therapeutischen Nutzen zu verlängern.

Dosierung/Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte durch einen spezialisierten Arzt mit Erfahrung im Umgang mit Osteoporose eingeleitet und überwacht werden.

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen, Handelsname und Chargennummer bei jeder Behandlung zu dokumentieren.

Text approved on 01/07/2020

Die empfohlene Dosis von Romosozumab beträgt 210 mg (verabreicht in Form von zwei subkutanen Injektionen zu je 105 mg). Die Verabreichung sollte einmal monatlich über die Dauer von 12 Monaten erfolgen.

Patientinnen sollten eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Supplementation erhalten (*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

Patientinnen, die mit EVENITY behandelt werden, sollten den Patientenpass ausgehändigt bekommen.

Für weitere klinische Angaben siehe *Eigenschaften/Wirkungen*.

Versäumte Dosis

Wird eine Dosis von Romosozumab versäumt, ist die Verabreichung so rasch wie durchführbar nachzuholen. Danach kann die Verabreichung von Romosozumab wieder monatlich ab dem Datum der letzten Dosis geplant werden.

Art der Anwendung

Subkutane Verabreichung

Zur Gabe einer 210-mg-Dosis sind 2 subkutane Injektionen von Romosozumab in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm zu verabreichen. Die zweite Injektion darf nicht an genau derselben Stelle wie die erste Injektion appliziert werden.

Die Verabreichung ist von einer für die Injektion geschulten Person durchzuführen.

Die Anweisungen zur Handhabung und Entsorgung sind unter *Sonstige Hinweise* enthalten.

Spezielle Dosieranweisungen:

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (*siehe Pharmakokinetik*).

Es gibt nur sehr begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Romosozumab bei Patientinnen mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR<30 mL/min/1.73m²) bzw. Patientinnen unter Dialyse. Bei Anwendung von Romosozumab bei diesen Patientinnen muss eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung vorgenommen (*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*) und der Kalzium-Spiegel sollte überwacht werden (*siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien zur Beurteilung des Einflusses von Leberfunktionsstörungen durchgeführt (*siehe Pharmakokinetik*).

Ältere Patientinnen (im Alter von ≥ 65 Jahren)

Bei älteren Patientinnen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe *Pharmakokinetik*). Insgesamt wurden bei der Sicherheit und Wirksamkeit keine Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patientinnen beobachtet.

Pädiatrische Patientinnen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romosozumab bei pädiatrischen Patientinnen (< 18 Jahre) sind noch nicht belegt. Es sind keine Daten verfügbar.

Kontraindikationen

- Unkorrigierte Hypokalzämie (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).
- Überempfindlichkeit gegenüber Romosozumab oder einem der Hilfsstoffe gemäss *Zusammensetzung* (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).
- Vorgeschichte eines Myokardinfarkts oder Schlaganfalls (siehe *Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Hypokalzämie

Bei mit Romosozumab behandelten Patientinnen wurde eine vorübergehende Hypokalzämie beobachtet. Vor Beginn der Therapie mit Romosozumab sollte eine allfällige Hypokalzämie korrigiert werden. Die Patientinnen sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden. Patientinnen sollten eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Supplementation erhalten (siehe *Kontraindikationen* und *Unerwünschte Wirkungen*).

Patientinnen mit schweren Nierenfunktionsstörungen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 15 bis 29 mL/min/1.73 m²) und Patientinnen unter Dialyse haben ein grösseres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Der Kalziumspiegel sollte bei diesen Patienten überwacht werden.

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien traten in der Romosozumab-Gruppe klinisch relevante Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Angioödem, Erythema multiforme und Urtikaria auf. Kommt es zu anaphylaktischen oder anderen klinisch relevanten allergischen Reaktionen, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten und die weitere Anwendung von Romosozumab abzubrechen (siehe *Kontraindikationen* und *Unerwünschte Wirkungen*).

Myokardinfarkt und Schlaganfall

In gepoolten randomisierten und kontrollierten Studien wurde bei mit Romosozumab behandelten Patientinnen im Vergleich zu den Kontrollen eine

Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall) beobachtet (siehe *Unerwünschte Wirkungen*).

EVENTITY® ist bei Patientinnen mit einer Vorgeschichte von Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert (siehe *Kontraindikationen*).

Bei der Abwägung, ob EVENTITY® bei einer individuellen Patientin eingesetzt werden soll, muss ihr Frakturrisiko im folgenden Jahr und ihr kardiovaskuläres Risiko basierend auf Risikofaktoren (z. B. nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, schwere Nierenfunktionsstörung, Alter) berücksichtigt werden. EVENTITY® soll nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Patientinnen, die während der Behandlung mit EVENTITY® Symptome entwickeln, die auf einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall hinweisen, müssen unverzüglich medizinisch abgeklärt werden und ein Abbruch der Behandlung muss aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Analyse in Erwägung gezogen werden.

Kieferosteonekrose

Kieferosteonekrosen (KON), die spontan auftreten können, meistens aber nach einer Zahnextraktion und/oder lokalen Infektion mit verzögerter Wundheilung, wurden in seltenen Fällen bei Patientinnen unter Romosozumab berichtet. Patientinnen, bei denen der Verdacht auf eine KON besteht oder die unter Romosozumab eine KON entwickeln, müssen von einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen behandelt werden. Ein Absetzen der Romosozumabtherapie ist aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht zu ziehen.

Atypische Femurfrakturen

Atypische niedrig-traumatische Frakturen des Femurschafts, die spontan auftreten können, wurden bei Patientinnen unter Romosozumab selten berichtet. Bei allen Patientinnen, die mit neuen oder ungewöhnlichen Schmerzen in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste vorstellig werden, sollte eine atypische Fraktur vermutet und beurteilt werden, um eine inkomplette Femurfraktur auszuschliessen. Mit atypischer Femurfraktur vorstellige Patientinnen sollten auch auf Symptome und Anzeichen einer Fraktur der kontralateralen Gliedmasse untersucht werden. Eine Unterbrechung der Romosozumabtherapie ist aufgrund einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung in Betracht zu ziehen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelinteraktionen mit Romosozumab durchgeführt.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

EVENTITY® ist bei gebärfähigen oder schwangeren Frauen nicht angezeigt. Da keine Studien mit Romosozumab bei schwangeren Frauen existieren, ist nicht bekannt, ob die Verabreichung von Romosozumab an schwangere Frauen dem Fötus Schaden zufügen kann.

In Reproduktionsstudien bei Ratten beschränkten sich die durch Romosozumab bedingten Wirkungen auf eine leicht erhöhte Inzidenz von verkürzten ventralen Fortsätzen am 6. Halswirbel. Dieser Befund wurde als Entwicklungsverzögerung eines Skelettfortsatzes bewertet, der beim Menschen nicht vorkommt. Tierexperimentelle Studien können nicht immer die Auswirkungen beim Menschen voraussagen.

Skelettanomalien (einschliesslich Syndaktylie und Polydaktylie) traten in allen Studien zusammen bei 1 von 75 Würfen auf. Die Datenlage lässt darauf schliessen, dass diese Beobachtungen nicht im Zusammenhang mit Romosozumab standen. Es wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf postnatales Wachstum und Entwicklung verzeichnet. Eine Syndaktylie ist bei Sklerosteose sehr häufig, tritt aber nicht bei Patienten mit einer heterozygoten Genmutation auf. Das Risiko von Hand- und Fussfehlbildungen beim menschlichen Fötus ist nach der Verabreichung von Romosozumab gering, da beim Menschen Finger und Zehen im ersten Trimester ausgebildet werden, wenn der plazentare Übergang von Immunglobulinen begrenzt ist.

Stillzeit

EVENTITY® ist bei stillenden Frauen nicht angezeigt. Es ist nicht bekannt, ob sich Romosozumab beim Menschen in der Muttermilch findet.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Romosozumab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien bei weiblichen und männlichen Ratten zeigten bei Dosen von bis zu 300 mg/kg (dem 100-Fachen der klinischen Dosis) keinen Einfluss auf Fertilitäts-Endpunkte (siehe *Präklinische Daten*).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Bei mit EVENTITY® behandelten Patientinnen wurden keine Studien zur Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit oder das Bedienen schwerer Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Die nachstehend beschriebenen unerwünschten Wirkungen basieren auf den gepoolten Daten für die 12-monatige Behandlung mit EVENITY® von Patientinnen mit Osteoporose aus kontrollierten klinischen Studien der Phasen-II- und III.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 1/10$) aus den gepoolten Sicherheitsdaten waren Nasopharyngitis und Arthralgie.

Zur Klassifizierung der unerwünschten Wirkungen wurde die folgende Konvention verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) und sehr selten ($< 1/10\ 000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse sind die unerwünschten Reaktionen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Infektionen

Sehr häufig: Nasopharyngitis (13.6%)

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeit^a, Hautausschlag, Dermatitis

Gelegentlich: Urtikaria

Selten: Angioödem, Erythema multiforme

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Hypokalzämie^b

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schlaganfall^d

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Husten

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Myokardinfarkt^d

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Arthralgie (12.4%)

Häufig: Nackenschmerzen, Muskelspasmen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: peripheres Ödem, Reaktionen an der Injektionsstelle^c

^a Siehe *Kontraindikationen und Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*

^b Definiert als albuminkorrigiertes Kalzium im Serum unterhalb der unteren Normgrenze. Siehe *Kontraindikationen und Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen*

^c Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Schmerzen und Erythem.

^d Siehe *Myokardinfarkt und Schlaganfall* unten.

Die oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen von Romosozumab traten mit einer Inzidenz von $\geq 2\%$ in der gesamten Romosozumab-Gruppe auf und waren bei der Population mit 12-monatiger Placebo-Kontrolle in der Romosozumab-Gruppe häufiger als in der Placebo-Gruppe. Ausserdem werden nach Durchsicht aller klinischen Daten folgende Ereignisse als unerwünschte Wirkungen angesehen: Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit, Hypokalzämie.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen ist Immunogenität möglich. Die Immunogenität von Romosozumab wurde anhand eines Screening-Immunoassays zum Nachweis bindender Anti-Romosozumab-Antikörper beurteilt. Bei Patientinnen, die im Screening-Immunoassay positiv reagierten, wurde ein kompetitiver Bindungstest zum Nachweis neutralisierender Antikörper durchgeführt.

Bei postmenopausalen Frauen, denen Romosozumab monatlich verabreicht wurde, lag die Inzidenz von Anti-Romosozumab-Antikörpern bei 18.6 % (1162 von 6244) für bindende Antikörper und bei 0.9 % (58 von 6244) für neutralisierende Antikörper. Das Vorliegen von Anti-Romosozumab-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab.

Myokardinfarkt und Schlaganfall

In der aktiv kontrollierten Studie mit Romosozumab zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen hatten während des 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase mit Romosozumab 16 Frauen (0.8 %) im Romosozumab-Arm einen Myokardinfarkt gegenüber 5 Frauen (0.2 %) im Alendronat-Arm. Ausserdem hatten 13 Frauen (0.6 %) im Romosozumab-Arm einen Schlaganfall gegenüber 7 Frauen (0.3 %) im Alendronat-Arm.

In der placebokontrollierten Studie mit Romosozumab zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (einschliesslich Frauen mit schwerer und weniger schwerer Osteoporose) gab es während der 12-monatigen doppelblinden Behandlungsphase mit Romosozumab keinen Unterschied zwischen als bestätigt beurteilten Myokardinfarkten und Schlaganfällen; 9 Frauen (0.3 %) im Romosozumab-Arm einen Myokardinfarkt gegenüber 8 Frauen (0.2 %) im Placebo-Arm. Ausserdem hatten 8 Frauen (0.2 %) im Romosozumab-Arm einen Schlaganfall gegenüber 10 Frauen (0.3 %) im Placebo-Arm.

Überdosierung

Aus klinischen Studien liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung vor.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: M05BX06

Wirkungsmechanismus/Pharmakodynamik

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), der an Sclerostin bindet und dieses hemmt. Romosozumab hat eine zweifache Wirkung auf die Knochen: Es erhöht die Knochenbildung und vermindert die Knochenresorption. Romosozumab erhöht die trabekuläre und kortikale Knochenmasse und verbessert Knochenstruktur- und -stärke.

Romosozumab führt zu einer vermehrten Knochenbildung und verminderten Knochenresorption. Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose erhöhte Romosozumab den Knochenbildungsmarker Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP) in der Frühphase der Behandlung, wobei die grösste Zunahme von rund 145 % gegenüber Placebo 2 Wochen nach Therapiebeginn auftrat; anschliessend kehrten die Werte nach 9 Monaten auf Placeboniveau zurück und fielen nach 12 Monaten auf rund 15 % unter Placeboniveau ab. Romosozumab verminderte den Knochenresorptionsmarker Kollagen Typ 1 C-terminales Telopeptid (CTX), wobei die maximale Reduktion von etwa 55 % gegenüber Placebo 2 Wochen nach Therapiebeginn auftrat. Die CTX-Spiegel blieben unter Placeboniveau und lagen nach 12 Monaten etwa 25 % unter Placebo.

Nach Absetzen von Romosozumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose kehrten die P1NP-Spiegel innerhalb von 12 Monaten auf Ausgangswerte zurück; CTX stieg innerhalb von 3 Monaten über die Ausgangswerte an und kehrte nach 12 Monaten wieder auf Ausgangsspiegel zurück, d. h., die Wirkung ist reversibel. Die erneute Behandlung mit Romosozumab (bei einer begrenzten Anzahl von Patientinnen) nach einer 12-monatigen Behandlungspause führte in ähnlichem Ausmass wie während der Erstbehandlung zu einem Anstieg von P1NP und Abnahme von CTX durch Romosozumab.

Bei Frauen, die von oralem Alendronat umgestellt wurden, führte Romosozumab ebenfalls zu einer Steigerung der Knochenbildung und einer verminderten Knochenresorption.

Klinische Wirksamkeit

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose reduziert EVENITY® das Risiko für vertebrale, klinische und nicht-vertebrale Frakturen. EVENITY® erhöht die Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose.

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von EVENITY® wurden in zwei pivotalen Studien, einer alendronat-kontrollierten (ARCH) und einer placebo-kontrollierten Studie (FRAME) geprüft.

Studie 20110142 (ARCH)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von EVENITY® zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wurden in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, alendronat-kontrollierten Überlegenheitsstudie bei 4093 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren (mittleres Alter 74.3 Jahre) belegt.

Die aufgenommenen Frauen hatten entweder einen BMD-T-Wert an Gesamthüfte oder Femurhals von ≤ -2.50 und mindestens 1 mittelschwere oder schwere Wirbelkörperfraktur oder einen BMD-T-Wert an Gesamthüfte oder Femurhals von ≤ -2.00 und mindestens 2 mittelschwere oder schwere Wirbelkörperfrakturen oder eine 3 bis 24 Monate vor der Randomisierung aufgetretene Fraktur des proximalen Femurs.

Zu Studienbeginn betragen die mittleren BMD-T-Werte an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals -2.6, -2.80 bzw. -2.90; bei 96.1 % der Frauen lag bei Studienbeginn eine vertebrale Fraktur vor, bei 99 % war zuvor eine osteoporotische Fraktur aufgetreten. Die Frauen wurden randomisiert (1:1) und einer verblindeten 12-monatigen Behandlung entweder mit monatlichen subkutanen Injektionen von EVENITY® oder wöchentlich oral verabreichtem Alendronat zugeordnet. Nach der 12-monatigen doppelblinden Studienphase erhielten die Frauen in beiden Armen Alendronat ohne die Verblindung der anfänglichen Behandlung aufzuheben. Die primäre Analyse erfolgte nachdem die Studienvisite in Monat 24 bei allen Frauen abgeschlossen war; klinische Frakturen wurden bei mindestens 330 Frauen bestätigt und traten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Studienmonaten auf. Die Frauen erhielten täglich eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation.

Die primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis Monat 24 und die Inzidenz klinischer Frakturen (nicht-vertebraler und klinischer vertebraler Frakturen) zum Zeitpunkt der primären Analyse.

Wirkung auf neue vertebrale und klinische Frakturen

Wie in Tabelle 1 gezeigt, führt EVENITY® gegenüber der Behandlung mit Alendronat allein zu einer signifikanten Verringerung der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis Monat 24 und der Inzidenz klinischer Frakturen zum Zeitpunkt der primären Analyse. Das Risiko für beide Frakturen war bereits nach 12 Monaten verringert.

Tabelle 1. Die Wirkung von EVENITY® auf Inzidenz und Risiko neuer vertebraler und klinischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Anteil der Frauen mit Fraktur		Absolute Risikoreduktion (%) (95%-KI)	Relative Risikoreduktion (%) (95%-KI)	Nominaler p-Wert	Adjustierter p-Wert ^a
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)				
Neue vertebrale Frakturen						
Bis Monat 12 ^b	85/1703 (5.0)	55/1696 (3.2)	1.84 (0.51; 3.17)	36 (11; 54)	0.008	NA ^c
Bis Monat 24 ^b	147/1834 (8.0)	74/1825 (4.1)	4.03 (2.50; 5.57)	50 (34; 62)	< 0.001	< 0.001
Klinische Frakturen^d						
Primäre Analyse						
Mediane Nachbeobachtung ca. 33 Monate	266/2047 (13.0)	198/2046 (9.7)	NA ^e	27 (12; 39)	< 0.001	< 0.001
Bis Monat 12	110/2047 (5.4)	79/2046 (3.9)	1.8 (0.5; 3.1)	28 (4; 46)	0.027	NA ^c
Bis Monat 24	197/2047 (9.6)	146/2046 (7.1)	2.7 (0.8; 4.5)	26 (9; 41)	0.005	NA ^c

^a Adjustierte p-Werte basieren auf dem Hochberg-Verfahren und sind mit einem Signifikanzniveau von 0.05 zu vergleichen.

^b Absolute Risikoreduktion und relative Risikoreduktion basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Altersstrata, BMD-T-Wert an der Gesamthüfte bei Studienbeginn (≤ 2.5 , > -2.5) und Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen zu Studienbeginn. Der Behandlungsvergleich beruht auf einem logistischen Regressionsmodell, adjustiert für Altersstrata, BMD-T-Wert an der Gesamthüfte bei Studienbeginn und Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen bei Studienbeginn.

NA^c: Der Endpunkt war nicht Teil der sequenziellen Testung und daher ist eine Adjustierung des p-Werts nicht anwendbar.

^d Zu klinischen Frakturen zählen alle symptomatischen Frakturen, einschliesslich nicht-vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen. Der Behandlungsvergleich beruht auf einem proportionalen Cox-Hazard-Modell, adjustiert für Altersstrata, BMD-T-Wert an der Gesamthüfte bei Studienbeginn und Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen bei Studienbeginn.

^e NA: Nicht verfügbar, da die Exposition zum Zeitpunkt der primären Analyse bei den Studienteilnehmenden unterschiedlich war.

*Wirkung auf andere Arten/Gruppen von Frakturen***Tabelle 2. Die Wirkung von EVENITY® auf Inzidenz und Risiko anderer Arten/Gruppen von Frakturen bis zur primären Analyse (Mediane Nachbeobachtung ca. 33 Monate) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose**

	Anteil der Frauen mit Fraktur		Relative Risikoreduktion (%) (95%-KI)	Nomineller p-Wert ^a	Adjustierter p-Wert ^b
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)			
Nicht-vertebrale	217/2047 (10.6)	178/2046 (8.7)	19 (1; 34)	0.019 ^d	0.040 ^c
Hüfte	66/2047 (3.2)	41/2046 (2.0)	38 (8; 58)	0.015	NA ^e
Grosse osteoporotische^f	209/2047 (10.2)	146/2046 (7.1)	32 (16; 45)	< 0.001	NA ^e
Grosse nicht-vertebrale^g	196/2047 (9.6)	146/2046 (7.1)	27 (10; 41)	0.004	NA ^e

^a Nominelle p-Werte beruhen auf einem proportionalen Cox-Hazard-Modell, adjustiert für Altersstrata, BMD-T-Wert an der Gesamthüfte bei Studienbeginn und Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen bei Studienbeginn.

^b Adjustierte p-Werte basieren auf einer Kombination aus folgenden Methoden: Hochberg-Verfahren, Testverfahren mit a priori geordneten Hypothesen und gruppensequenzielle Testverfahren; sie sind mit einem Signifikanzniveau von 0.05 zu vergleichen.

^c 2-seitig

^d 1-seitig

NA^e: Der Endpunkt war nicht Teil der sequenziellen Testung und daher ist eine Adjustierung des p-Werts nicht anwendbar.

^f Hüft-, Unterarm- oder Oberarmfrakturen, die ungeachtet der Schwere des Traumas nicht in Zusammenhang mit einer pathologischen Fraktur stehen, sowie klinische vertebrale Frakturen

^g Frakturen an Becken, distalem Femur, proximaler Tibia, Rippen, proximalem Oberarm, Unterarm sowie Hüftfrakturen

Ausserdem reduzierte EVENITY® im Vergleich zu Alendronat die Inzidenz an grossen nicht-vertebralen (*major nonvertebral*) Frakturen bereits nach 12 Monaten.

Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte EVENITY® im Vergleich zu Alendronat bereits nach 12 Monaten zu einer signifikanten Erhöhung der BMD an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals. Nach der doppelblinden Phase erhöhte sich die BMD bei Patientinnen, die von EVENITY® auf Alendronat umgestellt wurden, im Vergleich zu Patientinnen, die weiterhin mit Alendronat bis Monat 24 behandelt wurden (siehe Tabelle 3 und Abbildung 2).

Nach 12 Monaten Behandlung erhöhte Romosozumab bei 98 % der postmenopausalen Frauen die BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber den Ausgangswerten. 91 % der mit Romosozumab behandelten Frauen erreichten innerhalb von 12 Monaten einen mindestens 5%igen Anstieg der BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber den Ausgangswerten und 68 % erzielten einen Anstieg um mindestens 10 %.

Auf die konstant beobachtete Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte hatten die Ausgangswerte für Alter und BMD sowie geografische Region keinen Einfluss.

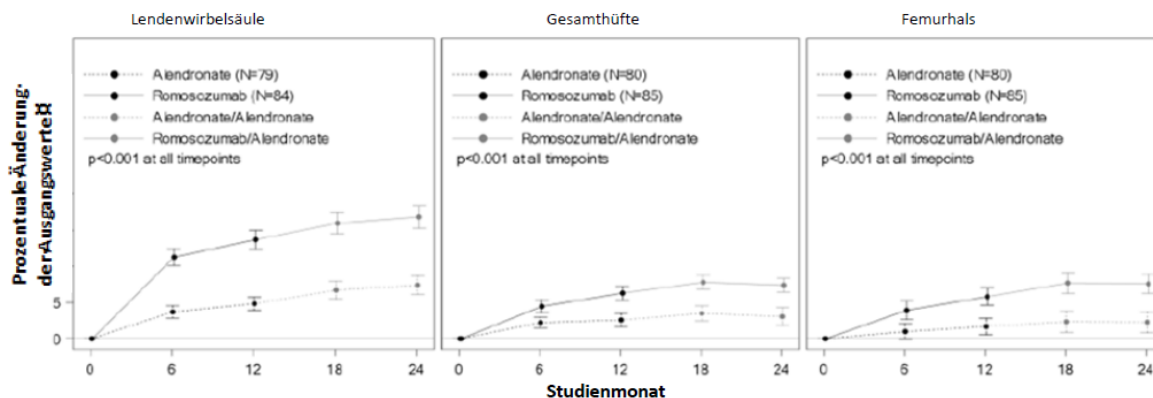
Tabelle 3. Mittlere prozentuale Änderung der BMD von Studienbeginn bis Monat 12 und Monat 24 bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Alendronat vs. Alendronat	Romosozumab vs. Alendronat	Behandlungsunterschied für Alendronat vs. Alendronat
	Mittel (95%-KI)	Mittel (95%-KI)	
	N = 2047^a	N = 2046^a	
Nach 12 Monaten			
Lendenwirbelsäule	5.0 (4.73; 5.21)	13.7 (13.36; 13.99)	8.7 ^b (8.31; 9.09)
Gesamthüfte	2.8 (2.67; 3.02)	6.2 (5.94; 6.39)	3.3 ^b (3.03; 3.60)
Femurhals	1.7 (1.46; 1.98)	4.9 (4.65; 5.23)	3.2 ^b (2.90; 3.54)
Nach 24 Monaten			
Lendenwirbelsäule	7.2 (6.90; 7.53)	15.3 (14.89; 15.69)	8.1 ^b (7.58; 8.57)
Gesamthüfte	3.5 (3.23; 3.68)	7.2 (6.95; 7.48)	3.8 ^b (3.42; 4.10)
Femurhals	2.3 (1.96; 2.57)	6.0 (5.69; 6.37)	3.8 ^b (3.40; 4.14)

^a Anzahl der randomisiert zugeordneten Frauen

^b p-Wert < 0.001 basierend auf einem ANCOVA-Modell

Abbildung 1. Prozentuale Änderung der BMD an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals ab Studienbeginn über 24 Monate bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose



N=Anzahl randomisierte Patienten in der Untergruppe mit einem Ausgangswert und mindestens einem Wert nach 6 oder 18 Monaten

N=Anzahl Patienten mit auswertbaren Daten zum interessierten Zeitpunkt

Punktschätzungen, 95% Vertrauensintervalle und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell, angepasst für Behandlungen, zu Beginn vorhandener schwerwiegender vertebraler Frakturen, für die BMD Ausgangswerte, Maschinentyp, und dem Ausgangswert BMD Wert-für-Maschine-Typ Interaktionen. Der P-Wert steht für Unterschied im Behandlungseffekt.

Fehlende Werte werden berechnet, indem der letzte nicht fehlende Wert nach dem Ausgangswert vor dem fehlenden Wert und innerhalb des Behandlungszeitraums übernommen wird

Der in den ersten 12 Monaten erzielte signifikante Unterschied an Knochenmineraldichte wurde nach Umstellung auf/Weiterbehandlung mit Alendronat bis Monat 36 aufrechterhalten. Bei Monat 6 wurden Behandlungsunterschiede an der Lendenwirbelsäule, der gesamten Hüfte und am Oberschenkelhals beobachtet.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wurden in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie bei 7180 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren (mittleres Alter 70.9 Jahre) belegt. 40,8% der teilnehmenden Frauen hatten eine schwere Osteoporose mit einer vorherigen Fraktur bei Baseline.

Aufgenommene Frauen hatten zu Studienbeginn einen T-Wert der Knochenmineraldichte (BMD) an Gesamthüfte oder Femurhals von ≤ -2.50 bis > -3.5 . Zu Studienbeginn betrug die mittleren BMD-T-Werte an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals -2.2, -2.47 bzw. -2.75 und bei 18.3 % der Frauen lag bei Studienbeginn eine vertebrale Fraktur vor. Die Frauen wurden randomisiert einer verblindeten 12-monatigen Behandlung mit subkutanen Injektionen von Romosozumab oder Placebo einmal monatlich zugeordnet. Nach der 12-monatigen doppelblinden Studienphase traten die Frauen in eine offene Studie über, in der 60 mg Denosumab subkutan alle 6 Monate über die Dauer von 12 Monaten verabreicht wurde, während die Verblindung der anfänglichen Behandlung aufrecht blieb. Letztere Phase wurde um eine zusätzlich 12-monatige offene Denosumabstudie erweitert (Gesamtstudiendauer 36 Monate). Die Frauen erhielten täglich eine Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation.

Die ko-primären Wirksamkeits-Endpunkte waren die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis Monat 12 und bis Monat 24.

Wirkung auf neue vertebrale, klinische und nicht-vertebrale Frakturen

Romosozumab verringerte die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis Monat 12 signifikant ($p < 0.001$), wie Tabelle 4 zeigt. Zudem blieb bei den Frauen, die im ersten Jahr Romosozumab erhielten, das verringerte Frakturrisiko während des ganzen zweiten Jahres bestehen, wenn sie von Romosozumab auf Denosumab umgestellt wurden, im Vergleich zu denjenigen, die von Placebo auf Denosumab wechselten (Monat 24; $p < 0.001$).

Romosozumab senkte auch die Inzidenz klinischer Frakturen bis Monat 12 signifikant (siehe Tabelle 4). Die Wirkung von Romosozumab auf Inzidenz und Risiko neuer vertebraler, klinischer Frakturen und nicht-vertebraler Frakturen bis Monat 12 und Monat 24 ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4. Die Wirkung von Romosozumab auf Inzidenz und Risiko neuer vertebraler, klinischer Frakturen und nicht-vertebraler Frakturen bis Monat 12 und Monat 24 bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Anteil der Frauen mit Fraktur		Absolute Risikoreduktion (%) (95%-KI)	Relative Risiko-reduktion (%) (95%-KI)	Nomineller p-Wert	Adjustierter p-Wert ^a
	Placebo (%)	Romosozumab (%)				
Bis Monat 12						
Neue vertebrale ^b	59/3322 (1.8)	16/3321 (0.5)	1.30 (0.79; 1.80)	73 (53; 84)	< 0.001	< 0.001
Klinische ^c	90/3591 (2.5)	58/3589 (1.6)	1.2 (0.4; 1.9)	36 (11;54)	0.008	0.008
Nicht-vertebrale	75/3591 (2.1)	56/3589 (1.6)	0.8 (0.1; 1.4)	25 (-5; 47)	0.096	0.096
	Placebo vs. Denosumab (%)	Romosozumab vs. Denosumab (%)				
Bis Monat 24						
Neue vertebrale ^b	84/3327 (2.5)	21/3325 (0.6)	1.89 (1.30; 2.49)	75 (60; 84)	< 0.001	< 0.001
Klinische ^{c,d}	147/3591 (4.1)	99/3589 (2.8)	1.4 (0.5; 2.4)	33 (13; 48)	0.002	0.096
Nicht-vertebrale	129/3591 (3.6)	96/3589 (2.7)	1.0 (0.2; 1.9)	25 (3; 43)	0.029	0.057

- ^a Adjustierte p-Werte basieren auf einem sequenziellen Testverfahren und sind mit einem Signifikanzniveau von 0.05 zu vergleichen.
- ^b Absolute Risikoreduktion und relative Risikoreduktion basieren auf der Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für die Stratifikationsfaktoren Alter und prävalente vertebrale Frakturen. Behandlungsvergleiche beruhen auf einem für Stratifikationsfaktoren adjustierten logistischen Regressionsmodell.
- ^c Zu klinischen Frakturen zählen alle symptomatischen Frakturen, einschliesslich nicht-vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen. Behandlungsvergleiche basieren auf einem proportionalen Cox-Hazard-Modell, adjustiert für die Stratifikationsfaktoren Alter und prävalente vertebrale Frakturen.
- ^d Nicht signifikant infolge Nichterreichens der statistischen Signifikanz für einen Endpunkt, der früher in der Testsequenz lag; nomineller p-Wert: 0.002.

Bei allen Frakturarten wurde die Risikoreduktion bis Monat 36 verlängert.

Wirkung auf andere Arten/Gruppen von Frakturen

Die Wirkung von Romosozumab auf andere Arten/Gruppen von Frakturen bis Monat 24 ist in Tabelle 5 aufgeführt.

Text approved on 01/07/2020

Tabelle 5. Die Wirkung von Romosozumab auf Inzidenz und Risiko anderer Arten/Gruppen von Frakturen bis Monat 12 und Monat 24 bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Anteil der Frauen mit Fraktur		Absolute Risiko-reduktion (%) (95%-KI)	Relative Risiko-reduktion (%) (95%-KI)	Nomineller p-Wert ^a	Adjustierter p-Wert ^b
	Placebo (%)	Romosozumab (%)				
Bis Monat 12						
Grosse nicht-vertebrale ^d	55/3591 (1.5)	37/3589 (1.0)	0.6 (0.1; 1.2)	33 (-2; 56)	0.060	0.096
Neue oder sich verschlechternde vertebrale	59/3322 (1.8)	17/3321 (0.5)	1.3 (0.76; 1.77)	71 (51; 83)	< 0.001	0.096
Hüfte	13/3591 (0.4)	7/3589 (0.2)	0.3 (0.0; 0.6)	46 (-35; 78)	0.18	0.18
Grosse osteoporotische ^e	63/3591 (1.8)	38/3589 (1.1)	0.9 (0.3; 1.5)	40 (10; 60)	0.012	NA ^c
Multiple neue/sich verschlechternde vertebrale	9/3322 (0.3)	1/3321 (< 0.1)	0.24 (0.05; 0.43)	89 (13; 99)	0.011	NA ^c
	Placebo vs. Denosumab (%)	Romosozumab vs. Denosumab (%)				
Bis Monat 24						
Grosse nicht-vertebrale ^d	101/3591 (2.8)	67/3589 (1.9)	1.1 (0.3; 1.8)	33 (9; 51)	0.009	0.096
Neue oder sich verschlechternde vertebrale	84/3327 (2.5)	22/3325 (0.7)	1.86 (1.27; 2.46)	74 (58; 84)	< 0.001	0.096
Hüfte	22/3591 (0.6)	11/3589 (0.3)	0.4 (0.0; 0.7)	50 (-4; 76)	0.059	0.12
Grosse osteoporotische ^e	110/3591 (3.1)	68/3589 (1.9)	1.2 (0.5; 2.0)	38 (16; 54)	0.002	NA ^c
Multiple neue/sich verschlechternde vertebrale	17/3327 (0.5)	1/3325 (< 0.1)	0.48 (0.23; 0.73)	94 (56; 99)	< 0.001	NA ^c

- a. Nominelle p-Werte basieren auf einem logistischen Regressionsmodell (neue oder sich verschlechternde und multiple neue/sich verschlechternde vertebrale Frakturen) oder auf einem proportionalen Cox-Hazard-Modell (nicht-vertebrale, grosse nicht-vertebrale [*major nonvertebral*], Hüft- und grosse osteoporotische [*major osteoporotic*] Frakturen), adjustiert für die Stratifikationsfaktoren Alter und prävalente vertebrale Frakturen.
- b. Adjustierte p-Werte basieren auf einem sequenziellen Testverfahren und sind mit einem Signifikanzniveau von 0,05 zu vergleichen.
- c. NA: Der Endpunkt war nicht Teil der sequenziellen Testung und daher ist eine Adjustierung des p-Werts nicht anwendbar.
- d. Becken, distaler Femur, proximale Tibia, Rippen, proximaler Oberarm, Unterarm und Hüfte
- e. Klinische vertebrale Frakturen und Frakturen an Hüfte, Unterarm und Oberarm

Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte Romosozumab im Vergleich zu Placebo nach 6 und 12 Monaten zu einer signifikanten Erhöhung der Knochenmineraldichte an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals (Tabelle 6). Nach 12 Monaten Behandlung erhöhte Romosozumab bei 99 % der postmenopausalen Frauen die BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber den Ausgangswerten. 92 % der mit Romosozumab behandelten Frauen erreichten innerhalb von 12 Monaten einen mindestens 5%igen Anstieg der BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber den Ausgangswerten und 68 % erzielten einen Anstieg um mindestens 10 %. Diese Wirkung blieb nach Umstellung auf eine andere Osteoporosebehandlung erhalten: Nach Umstellung von Romosozumab auf Denosumab stieg die BMD weiter bis Monat 24. Bei Patientinnen, die von Placebo auf Denosumab umgestellt wurden, nahm die BMD auch unter Anwendung von Denosumab zu. Bei den Frauen, die Romosozumab und anschliessend Denosumab erhielten, fand sich nach 24 Monaten eine grössere Zunahme der BMD an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals im Vergleich zu denjenigen, die Placebo und danach Denosumab erhielten (Tabelle 6). Die prozentuale Änderung der BMD an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals ab Studienbeginn über die Dauer von 24 Monaten ist in Abbildung 4 dargestellt.

Auf die konstant beobachtete Zunahme der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule und Gesamthüfte hatten die Ausgangswerte für Alter und BMD sowie geografische Region keinen Einfluss.

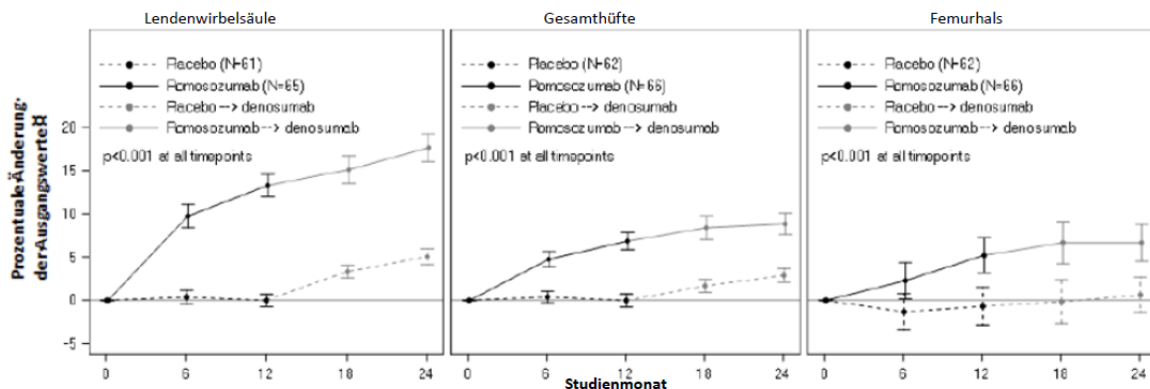
Tabelle 6. Mittlere prozentuale Änderung der BMD von Studienbeginn bis Monat 12 und Monat 24 bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Placebo Mittel (95%- KI) N = 3591 ^a	Placebo Mittel (95%-KI) N = 3589 ^a	Behandlungsunterschied vs. Placebo Mittel (95%-KI)
Nach 12 Monaten			
Lendenwirbelsäule	0.4 (0.2; 0.5)	13.1 (12.8; 13.3)	12.7 ^b (12.4; 12.9)
Gesamthüfte	0.3 (0.1; 0.4)	6.0 (5.9; 6.2)	5.8 ^b (5.6; 6.0)
Femurhals	0.3 (0.1; 0.5)	5.5 (5.2; 5.7)	5.2 ^b (4.9; 5.4)
	Placebo vs. Denosumab Mittel (95%- KI) N = 3591 ^a	Romosozumab vs. Denosumab Mittel (95%-KI) N = 3589 ^a	Behandlungsunterschied für Placebo vs. Denosumab
Nach 24 Monaten			
Lendenwirbelsäule	5.5 (5.3; 5.7)	16.6 (16.3; 16.8)	11.1 ^b (10.8; 11.4)
Gesamthüfte	3.2 (3.1; 3.3)	8.5 (8.3; 8.7)	5.3 ^b (5.1; 5.5)
Femurhals	2.3 (2.1; 2.6)	7.3 (7.0; 7.5)	4.9 ^b (4.7; 5.2)

^a Anzahl der randomisiert zugeordneten Frauen

^b p-Wert < 0.001 basierend auf einem ANCOVA-Modell

Abbildung 2. Prozentuale Änderung der BMD an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals ab Studienbeginn über die Dauer von 24 Monaten bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose



N=Anzahl randomisierte Patienten in der Lendenwirbelsäule und proximal femur DXA Untergruppe mit einem Ausgangswert und mindestens einem anschließend Besuchswert

Punktschätzungen, 95% Vertrauensintervalle und p-Werte basierend auf einem ANCOVA-Modell, angepasst für Behandlungs Ausgangswert, Maschinentyp und dem Ausgangswert für-Maschine-Typ Interaktionen. Der P-Wert steht für Unterschiede im Behandlungseffekt.

Fehlende Werte werden berechnet, indem der letzte nicht fehlende Wert nach dem Ausgangswert vor dem fehlenden Wert und innerhalb des Studienzeitraums übernommen wird.

Der in den ersten 12 Monaten erzielte signifikante Unterschied an Knochenmineraldichte blieb nach Umstellung auf Denosumab bis Monat 36 bestehen.

Knochenhistologie und Histomorphometrie

Insgesamt wurden bei 139 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nach 2, 12 und/oder 24 Monaten 154 transiliakale Knochenbiopsien entnommen. Von den entnommenen Biopsien eigneten sich 154 (100.0 %) für eine qualitative histologische Untersuchung und 138 (89.6 %) für eine vollständige histomorphometrische Untersuchung. Die qualitativen histologischen Untersuchungen der Proben von den mit Romosozumab behandelten Frauen zeigten zu allen Zeitpunkten eine normale Knochenarchitektur und Qualität. Es fanden sich keine Hinweise auf Geflechtknochen, Mineralisierungsdefekte oder Markfibrose.

Die Wirkung von Romosozumab vs. Placebo wurde histomorphometrisch an Biopsien untersucht, die nach 2 und 12 Monaten entnommen wurden. Bei den mit Romosozumab behandelten Frauen zeigten histomorphometrische Indizes nach 2 Monaten eine Zunahme der Ossifikation und eine Abnahme der Knochenresorption. Nach 12 Monaten zeigten die Indizes sowohl eine Abnahme der Ossifikation als auch der Resorption unter Romosozumab, während Knochenvolumen und Trabekeldicke zunahmen.

Frauen, die von einer Bisphosphonattherapie umgestellt wurden

Studie 20080289 (STRUCTURE)

Zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit von Romosozumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nach Umstellung von einer Bisphosphonattherapie wurde eine multizentrische, randomisierte, offene Studie bei 436 postmenopausalen Frauen im Alter von 56 bis 90 Jahren (mittleres Alter 71.5 Jahre) durchgeführt. In dieser Studie wurden die Sicherheit und BMD-Veränderungen anhand der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) nach 12-monatiger Behandlung mit Romosozumab im Vergleich zur 12-monatigen Behandlung mit Teriparatid beurteilt. Die Studie untersuchte auch die Hüftknochenstärke während 12 Monaten, die mittels Finite-Elemente-Methode (FEM) unter Verwendung der bildgebenden quantitativen Computertomografie geschätzt wurde.

Aufgenommene Frauen mussten bei Studienbeginn folgende Kriterien aufweisen: einen BMD-T-Wert an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte oder Femurhals von ≤ -2.50 und eine Anamnese nicht-vertebraler Frakturen nach dem Alter von 50 Jahren oder vertebraler Frakturen zu einem beliebigen Zeitpunkt. Zu Studienbeginn betrug die mittleren BMD-T-Werte an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte und Femurhals -2.85, -2.24 bzw. -2.46.

Nach 12 Monaten war die BMD unter Romosozumab im Vergleich zum Ausgangswert an der Lendenwirbelsäule um 9.8 % höher (95%-KI: 9.0; 10.5), an der Gesamthüfte um 2.9 % (95 %-KI: 2.5; 3,4) und am Femurhals um 3.2 % (95%-KI: 2.6; 3.8). Im Vergleich zu Teriparatid betrug die Behandlungsunterschiede hinsichtlich der BMD nach 12 Monaten 4.4 % (95%-KI: 3.4; 5.4) an der Lendenwirbelsäule, 3.4 % (95%-KI: 2.8; 4.0) an der Gesamthüfte und 3.4 % am Femurhals (95%-KI: 2.6; 4.2; p-Wert < 0.0001 für alle Vergleiche). Behandlungsunterschiede wurden bereits nach 6 Monaten beobachtet.

Nach 12 Monaten war die geschätzte Knochenstärke unter Romosozumab im Vergleich zum Ausgangswert an der Gesamthüfte um 2.5 % höher (95%-KI: 1.7; 3.2). Im Vergleich zu Teriparatid betrug der Behandlungsunterschied an geschätzter Knochenstärke an der Gesamthüfte nach 12 Monaten 3.2 % (95%-KI: 2.1; 4.3; p-Wert < 0.0001). Die in dieser Studie beobachteten unerwünschten Wirkungen deckten sich

im Allgemeinen mit jenen, die bei Frauen ohne Umstellung von einer Bisphosphonattherapie beobachtet wurden (siehe *Unerwünschte Wirkungen*).

Pharmakokinetik

Absorption

Die Verabreichung einer Einzeldosis von 210 mg Romosozumab bei gesunden Probanden (N = 90, Bereich 21 bis 65 Jahre) führte zu einer mittleren (Standardabweichung [SD]) maximalen Serumkonzentration (C_{max}) von 22.2 (5.8) $\mu\text{g/mL}$ und einer mittleren Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von 389 (127) $\mu\text{g} \times \text{Tag/mL}$. Die mediane Zeit zur Erreichung der maximalen Konzentration von Romosozumab (t_{max}) betrug 5 Tage (Bereich 2 bis 7 Tage). Nach subkutaner Verabreichung einer 210 mg Dosis betrug die Bioverfügbarkeit 81 %.

Metabolismus

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2) mit hoher Affinität und Spezifität für Sclerostin und wird daher über einen schnellen sättigbaren Eliminationsweg ausgeschieden (zielvermittelte nichtlineare Clearance, reguliert durch den Abbau des Romosozumab-Sclerostin-Komplexes) sowie über einen langsamen nichtspezifischen Eliminationsweg, der durch das retikuloendotheliale System vermittelt wird.

Elimination

Nach Erreichen der C_{max} nahmen die Serumspiegel mit einer mittleren effektiven Halbwertszeit von 12.8 Tagen ab. Der Steady-State wurde nach monatlicher Verabreichung in der Regel innerhalb von 3 Monaten bei minimaler Kumulation (weniger als das 2-Fache) erreicht. Die Anwesenheit von bindenden Anti-Romosozumab-Antikörpern verminderte die Exposition von Romosozumab bis zu 25 % und bis zu 63% für neutralisierende Antikörper, was als klinisch bedeutungslos erachtet wurde (siehe *Eigenschaften/Wirkungen*).

Linearität/Nichtlinearität

Nach subkutaner Verabreichung weist Romosozumab eine nicht-dosislineare Pharmakokinetik infolge der Bindung an Sclerostin auf.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Es ist keine Dosisanpassung für besondere Patientenmerkmale erforderlich. Auf Basis einer pharmakokinetischen Populationsanalyse hatten Alter, Geschlecht, Rasse ("Menschen mit asiatischer / nicht-asiatischer Abstammung) und Krankheitsstadium (niedrige Knochenmasse oder Osteoporose) keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Romosozumab (Änderung der Exposition im Steady-State um < 20 %). Die Romosozumab-Exposition nahm mit steigendem Körpergewicht ab.

Diese Abnahme der Romosozumab-Exposition hatte unter Berücksichtigung von Expositions-Wirkungs-Analysen jedoch nur einen geringfügigen Einfluss auf den Gewinn an Knochenmineraldichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule (Veränderung von < 15 %) und wurde als klinisch bedeutungslos bewertet.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach Verabreichung einer 210 mg Dosis Romosozumab in einer klinischen Studie bei 16 Patienten und Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 mL/min) oder Hämodialyse-Patientinnen mit terminaler Nierenerkrankung (ESRD) war die mittlere C_{max} bei Patienten und Patientinnen mit schwerer Niereninsuffizienz um - 31% höher und die mittlere AUC um 43 % grösser als bei gesunden Personen. Die mittlere Romosozumab-Exposition war bei Hämodialyse-Patientinnen mit ESRD und gesunden Personen vergleichbar.

Die pharmakokinetische Populationsanalyse liess auf eine proportional zum Schweregrad der Nierenfunktionsstörung steigende Romosozumab-Exposition schliessen. Unter Berücksichtigung eines Expositions-Wirkungs-Modells für BMD-Veränderungen und im Vergleich zu Expositionen bei verträglichen klinischen Dosen hat dieser Anstieg jedoch keine klinische Relevanz, so dass bei diesen Patientinnen keine Dosisanpassung erforderlich ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine klinischen Studien zur Beurteilung des Einflusses einer eingeschränkten Leberfunktion durchgeführt.

Ältere Patientinnen (Alter \geq 65)

Das Alter (20 Jahre bis 89 Jahre) hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Romosozumab.

Pädiatrische Patientinnen

Das pharmakokinetische Profil bei pädiatrischen Patientinnen wurde nicht untersucht.

Präklinische Daten

Die nichtklinischen Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Karzinogenität sowie zur Reproduktions-, Fertilitäts- und Entwicklungstoxizität zeigen keinen Hinweis auf besondere Gefahren für den Menschen.

Bei Ratten und Affen wurden nach 26 einmal wöchentlich verabreichten, subkutanen Injektionen bei systemischen Expositionen, die 37- bzw. 90-mal höher waren als die systemische Exposition beim Menschen nach Verabreichung einer monatlichen

subkutanen Dosis von 210 mg Romosozumab (basierend auf dem AUC-Vergleich), keine unerwünschten Wirkungen festgestellt.

In einer Karzinogenitätsstudie wurden Dosen bis zu 50 mg/kg/Woche als subkutane Injektion weiblichen und männlichen Sprague-Dawley-Ratten im Alter von 8 Wochen bis zu 98 Wochen verabreicht. Diese Dosen führten zu systemischen Expositionen, die bis zu 19-mal höher waren als die beim Menschen beobachtete systemische Exposition nach Verabreichung einer monatlichen subkutanen Dosis von 210 mg Romosozumab (basierend auf dem AUC-Vergleich). Romosozumab führte zu einem dosisabhängigen Anstieg der Knochenmasse, wobei es unter jeglicher Dosis zu einer makroskopischen Verdickung der Knochen kam. Romosozumab hatte keinen Einfluss auf Mortalität oder Tumorzahligkeit bei männlichen und weiblichen Ratten.

Bei heranwachsenden Ratten, die einen surrogaten Nagerantikörper gegen Sclerostin in pharmakologisch wirksamen Dosen erhielten, wurde ein vorübergehender Anstieg der longitudinalen Wachstumsrate beobachtet, entsprechend einem prädiktiven Anstieg der Knochenlänge um < 1 %. Bei heranwachsenden Ratten, die Romosozumab 6 Monate lang erhielten, wurde bei Expositionen bis zum 19-Fachen der beim Menschen beobachteten systemischen Exposition nach Verabreichung einer monatlichen subkutanen Dosis von 210 mg Romosozumab (basierend auf dem AUC-Vergleich) keine Wirkung auf die Femurlänge beobachtet.

In Knochenstudien zur Sicherheit bei ovariectomierten Ratten und Affen bewirkte die 12-monatige Behandlung bei einmal wöchentlicher Verabreichung von Romosozumab eine vermehrte Knochenbildung und verminderte Knochenresorption. Der sich daraus ergebende Anstieg der Knochenmasse und die Verbesserung der Knochengeometrie am kortikalen Knochen und der trabekulären Knochenmikroarchitektur ging bei Expositionen, die 0.5- bis 21-mal höher waren als die systemische Exposition beim Menschen nach Verabreichung einer monatlichen subkutanen 210 mg Dosis Romosozumab (basierend auf dem AUC-Vergleich), mit einer grösseren Knochenstärke einher. Die Qualität des Knochengewebes war normal oder verbessert und es waren keine Hinweise auf Mineralisierungsdefekte, Osteoidakkumulation oder Geflechtknochen erkennbar.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf das Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Text approved on 01/07/2020

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern. Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze und der Fertigpen können bis zu 25 °C in der Originalverpackung für eine Dauer von bis zu 30 Tage in der Verpackung aufbewahrt werden. Wenn sie innerhalb der 30 Tage nicht verwendet werden, müssen sie weggeworfen werden, auch wenn sie in den Kühlschrank zurückgelegt werden.

Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise für die Handhabung

Vor Verabreichung ist die Lösung optisch auf Partikel und Verfärbung zu prüfen. Wenn die Lösung verfärbt oder trüb ist oder Partikel enthält, darf Romosozumab nicht verwendet werden.

Romosozumab vor der subkutanen Verabreichung 30 Minuten bei Raumtemperatur erwärmen, bevor Romosozumab injiziert wird. So verursacht die Injektion weniger Beschwerden. Nicht auf andere Art erwärmen.

Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Zulassungsnummer

67034 , 67033 (Swissmedic)

Packungen

Evenity, Injektionslösung in Fertigspritze: 2 [B]

Evenity, Injektionslösung in Fertigpen: 2 [B]

Zulassungsinhaberin

UCB Pharma SA, 1630 Bulle

Stand der Information

Dezember 2019