TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention
Nämnden för läkemedelsförmåner

Terrosa (teriparatid)

Utvärderad indikation

Behandling av osteoporos (benskörhet) hos vuxna med ökad risk för frakturer.

Företaget ansöker om subvention för hela den regulatoriskt godkända behandlingsperioden om 24 månader, samt om en förenkling av nuvarande begränsningstext.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Bifall med begränsning och villkor

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för behandling i upp till 24 månader vid bekräftad osteoporos med ökad frakturrisk för

1. män och postmenopausala kvinnor med minst en tidigare klinisk kotfraktur.
2. män och kvinnor med minst en tidigare klinisk kotfraktur och som ska behandlas med glukokortikoider i minst sex månader.

Förslag till villkor

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Dnr 2015/2025

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER	
Produkt	Terrosa (teriparatid), injektionsvätska, lösning, H05AA02
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Företaget ansöker om förlängd subvention, från nuvarande begränsning på 18 månaders till 24 månaders behandling, samt en förenkling av begränsningstexten för följande patientpopulationer: Kvinnor (post-menopausala) och män med bekräftad osteoporos som har a. minst en tidigare klinisk kotfraktur och hög risk för ytterligare osteoporosfrakturer b. minst en tidigare klinisk kotfraktur och planeras att behandlas med glukokortikoider i minst 6 månader med en daglig dos motsvarande minst 5 mg prednisolon I Sverige förskrevs 1571 patienter teriparatid år 2024 (Socialstyrelsen 2024)
Företagets prognostiserade försäljning	[----------]
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	2025-12-01

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Terrosa, förfylld injektionspenna	20 µg/ 80 µl	1 x 2,4 ml	1 332,00	1 413,55

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Pernilla Fagergren (medicinsk utredare), Daniela Wikström (hälsoekonom) och Patricia Isakson Rivas (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Maria Sääf, Specialist i endokrinologi/Medicine doktor/Överläkare Karolinska Institutet. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Sjukdomens svårighetsgrad	TLV bedömer att osteoporos hos patienter med hög frakturrisk har en medelhög svårighetsgrad. Osteoporosrelaterade frakturer är ett stort hälsoproblem som kan leda till långvarig smärta, ökad sjuklighet, för tidig död eller funktionsnedsättning med försämrad livskvalitet. TLV har tidigare bedömt att osteoporos hos aktuella patientgrupper har en medelhög svårighetsgrad (se dnr 838/2019, 1260/2019, 378/2020). TLV ser inga skäl till att frångå denna bedömning i detta ärende.
Relevant jämförelsealternativ	TLV bedömer att Sondelbay 18 månaders behandling följt av 6 månader ingen behandling är relevant jämförelsealternativ till Terrosa 24 månaders behandling.
Relativ effekt och säkerhet	TLV har sedan tidigare bedömt att effekt och säkerhet är jämförbar mellan Terrosa och referensläkemedlet Forsteo. Detta baseras på den godkännande myndighetens (EMA:s) bedömning att Terrosa och referensläkemedlet Forsteo är jämförbara i enlighet med EU:s krav för biosimilarer (dnr 1260/2019). TLV bedömer att det finns en nytta med förlängd behandling med teriparatid avseende bentäthet och incidensen kot- och icke-kotfrakturer. Huruvida incidensen för höftfrakturer minskar vid användning av teriparatid bedömer TLV är osäkert. Eftersom det inte är visat hur stor den relativa effektskillnaden är mellan 18 och 24 månaders behandling utgår TLV från att den nytta patienten får av 18 månaders behandling fortgår vid en förlängd behandlingsperiod till 24 månader.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys som jämför behandling med Terrosa i 24 månader mot behandling med Sondelbay i 18 månader. TLV bedömer att företagets hälsoekonomiska analys är rimlig att utgå från men att det finns vissa osäkerheter kring den modellerade patientpopulationen, exempelvis att hela den modellerade patientpopulationen består av kvinnor, trots att det finns en del män som kommer att behandlas med Terrosa.
Modellering av klinisk effekt	I den hälsoekonomiska analysen antar företaget en minskning i frakturrisk för patienter som står på behandling, en påverkan på mortalitet och en avtagande behandlingseffekt vid behandlingsavslut. TLV bedömer att påverkan på höftfrakturer ska exkluderas då det inte har visats en statistiskt signifikant minskning av denna risk. Vidare bedömer TLV att det finns osäkerheter relaterade till företagets modellering av mortalitet. TLV bedömer även att det är rimligare att utgå från ett behandlingsavbrott som baseras på förskrivningsdata från Socialstyrelsens läkemedelsregister än att utgå från studien som företaget hänvisar till.
Hälsorelaterad livskvalitet	I den hälsoekonomiska analysen utgår TLV liksom företaget från normalbefolkningens livskvalitet hos patienter som inte har drabbats av en fraktur. Därefter tillämpar företaget en nyttoviktsmultiplikator för att ta fram livskvaliteten hos patienter som har fått en fraktur. TLV konstaterar att det finns vissa osäkerheter kring företagets metod men bedömer det rimligt att utgå från företagets modellering i sina analyser.
Viktigaste kostnaderna	I den hälsoekonomiska analysen inkluderas kostnader för läkemedelsbehandling samt kostnader för de olika frakturtyperna som baseras på svenska källor. TLV bedömer att företaget har underskattat läkemedelskostnaden och justerar detta i sina analyser. Vidare bedömer TLV att det är rimligt att utgå från svenska studier för att hämta dessa kostnader men att det finns en osäkerhet kring studiernas överförbarhet till dagens kliniska praxis då studierna är från 2006 respektive 2011.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen är behäftad med osäkerheter. Osäkerheterna är främst kopplade till modelleringen av mortalitet samt kostnaden vid olika frakturer.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Till följd av att TLV inte gör en bedömning av mortalitetsrisken redovisar TLV scenarioanalyser istället för ett grundscenario. I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 255 tusen kronor och 307 tusen kronor. QALY-vinsten varierar mellan 0,013 – 0,019.

Innehåll

1 Företagets ansökan 5
2 Osteoporos 5
2.1 Svårighetsgrad för tillståndet 5
3 Läkemedlet 6
3.1 Indikation 6
3.2 Verkningsmekanism 6
3.3 Dosering/administrering 6
4 Aktuella behandlingsrekommendationer 6
5 Jämförelsealternativ 7
6 Relativ klinisk effekt och säkerhet 8
6.1 Kliniska studier 8
Kliniskt utvecklingsprogram för Terrosa 8
Klinisk effekt av teriparatid 8
Klinisk effekt av teriparatid som stöder 24-månaders behandling 9
6.2 Underlag till stöd för skattning av risken för höftfrakturer 10
7 Hälsoekonomi 13
7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys 13
7.2 Effektmått 14
7.2.1 Klinisk effekt 14
7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet 18
7.3 Kostnader 18
7.3.1 Kostnader för läkemedlet 18
7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande 18
8 Resultat av hälsoekonomisk analys 20
8.1 Företagets grundscenario 20
8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario 20
8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario 20
8.1.3 Företagets känslighetsanalyser 20
8.2 TLV:s analyser 21
8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser 21
8.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalyser 21
8.3 TLV:s känslighetsanalyser 21
8.2.4 Osäkerhet i resultaten 22
8.4 Samlad bedömning av resultaten 22
9 Regler och praxis 24
9.1 Den etiska plattformen 24
9.2 Författningstext m.m. 24
Bilagor 25
Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 25
10 Referenser 26

1 Företagets ansökan

Terrosa är en biosimilar[1] till Forsteo, ett läkemedel som stimulerar benbildning och som används för behandling av osteoporos (benskörhet) vid ökad risk av frakturer hos kvinnor (postmenopausala) och män, samt i samband med kronisk systemisk glukokortikoidbehandling.

Terrosa ingår i läkemedelsförmånerna, med samma begränsningstext som Forsteo och övriga teriparatidbiosimilarer, sedan augusti 2019 och subventioneras för som mest 18 månaders behandling (se dnr 1260/2019). Företaget ansöker nu om en förlängning av behandlingskuren och förenkling av begränsningstexten:

Behandling med teriparatid upp till 24 månader, för post-menopausala kvinnor och män med bekräftad osteoporos med:

a) minst en tidigare klinisk kotfraktur och hög risk för ytterligare osteoporosfrakturer

b) minst en tidigare klinisk kotfraktur och planeras att behandlas med glukokortikoider i minst 6 månader med en daglig dos motsvarande minst 5 mg prednisolon

2 Osteoporos

Nedanstående beskrivning är hämtade i sin helhet från Socialstyrelsens behandlingsrekommendationer från 2021[1].

Osteoporos (benskörhet) innebär att benvävnaden är mindre tät och skelettet svagare. Det gör att benet bryts lättare, till exempel när man ramlar eller bara gör ett tyngre lyft. Många med osteoporos får så kallade benskörhetsfrakturer i höften eller ryggen, som ofta är allvarliga. Benskörhetsfrakturer kräver också mycket resurser i hälso- och sjukvården.

Risken för osteoporos ökar med åldern. Cirka 50 procent av alla kvinnor och 25 procent av alla män i Sverige beräknas få en benskörhetsfraktur under sin livstid. Varje år uppstår 80 000–90 000 benskörhetsfrakturer, varav cirka 15 000–16 000 i höfter [1]. Personer med en benskörhetsfraktur i höften får i regel mycket sämre livskvalitet, och inom ett år efter frakturen dör 10–15 procent fler än i en grupp med samma kön och ålder utan höftfraktur. En höftfraktur kan också göra det svårare att gå, och många kan inte återvända till eget boende, vilket ökar den sociala isoleringen. Höftfrakturerna står för mer än hälften av alla frakturrelaterade direkta hälso- och sjukvårdskostnader [2]. Benskörhetsfrakturer i ryggen beror på att ryggkotorna pressas ihop (kotkompressioner). Särskilt upprepade frakturer ger ofta svåra funktionsnedsättningar.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Osteoporos innebär minskad bentäthet med skörare skelett och ökad risk för benbrott. Osteoporosrelaterade frakturer är ett stort hälsoproblem som kan leda till långvarig smärta, ökad sjuklighet, för tidig död eller funktionsnedsättning med försämrad livskvalitet [1]. Patienter som tidigare drabbats av osteoporosfrakturer löper större risk för nya frakturer. Efter en första fraktur är risken för en ny fraktur förhöjd med fyra till fem gånger i upp till två år efter den första frakturen [3]. Därefter är risken fördubblad jämfört med jämnåriga som inte har haft någon fraktur.

[1] Biosimilar är ett biologiskt läkemedel som innehåller en ny version av den aktiva substansen i ett redan godkänt biologiskt läkemedel. Biosimilaren ska vara jämförbar med det godkända läkemedlet avseende kemiska egenskaper och biologisk aktivitet samt ha likvärdiga egenskaper avseende farmakokinetik och farmakodynamik och likvärdig säkerhet och effekt för att godkännas för försäljning.

TLV har tidigare bedömt att osteoporos hos patienter med hög frakturrisk har en medelhög svårighetsgrad (exempelvis i ärenden med diarienummer 838/2019, 1260/2019 och 378/2020). TLV ser inga skäl att frångå denna bedömning i det aktuella ärendet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att tillståndet har en medelhög svårighetsgrad. Osteoporosrelaterade frakturer är ett stort hälsoproblem som kan leda till långvarig smärta, ökad sjuklighet, för tidig död eller funktionsnedsättning med försämrad livskvalitet.

3 Läkemedlet

Terrosa är en biosimilar till referensläkemedlet Forsteo och innehåller den aktiva substansen teriparatid som är en analog till kroppseget parathormon (bisköldkörtelhormon, PTH). Terrosa fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen den 11 januari 2017.

De terapeutiska indikationerna, rekommenderad dosering och beredningsformen för Terrosa är identiska med de för Forsteo.

3.1 Indikation

Terrosa är avsett för vuxna.

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor och män med ökad risk för frakturer. Incidensen kot- och icke-kotfrakturer reduceras signifikant hos postmenopausala kvinnor men detta har ej visats för höftfrakturer.

Behandling av osteoporos i samband med kronisk systemisk glukokortikoidbehandling hos kvinnor och män med ökad risk för frakturer

3.2 Verkningsmekanism

Teriparatid är det aktiva fragmentet (innehållande 34 aminosyror) av kroppseget parathormon (bisköldkörtelhormon, PTH). PTH, innehållande 84 aminosyror, är det hormon som huvudsakligen reglerar kalcium- och fosfatmetabolismen i skelett och njurar. De fysiologiska effekterna av PTH inkluderar stimulering av bennybildning genom direktverkan på benbildande celler (osteoblaster) och en indirekt verkan som ökar kalciumupptaget i tarmen och ger en ökning av den tubulära återabsorptionen av kalcium samt en ökad utsöndring av fosfat via njurarna.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen Terrosa är 20 mikrogram (injektionslösning) en gång dagligen genom en subkutan injektion i lår eller buk med hjälp av förfylld injektions-penna som räcker till 28 injektioner.

Längsta behandlingstid med teriparatid bör totalt inte överskrida 24 månader. Kuren med 24 månaders behandling ska inte upprepas senare under patientens levnadstid.

Efter avslutad behandling med teriparatid rekommenderas antiresorptiv[2] behandling.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar utfärdades av Socialstyrelsen 2021 [1]. Av dessa riktlinjer framgår att ju högre frakturrisk en person bedöms ha, desto större anledning finns att överväga benspecifik läkemedelsbehandling för att stärka skelettet och därmed förhindra osteoporosfrakturer. Av gällande nationella riktlinjer framgår att frakturrisken bör

[2] Antiresorptiva läkemedel hämmar benresorption (nedbrytning av benvävnad).

skattas utifrån en samlad klinisk bedömning, där riskfaktorer förknippade med frakturrisk vägs samman.

Bedömning av frakturrisken kan göras med hjälp av en datorbaserad riskkalkylator, till exempel FRAX (eng. ”fracture risk assessment tool”) som är framtaget av WHO och förekommande i klinisk praxis. FRAX väger samman flera riskfaktorer och skattar risken för att få osteoporosfrakturer under de kommande tio åren. FRAX ingår idag regelmässigt i svensk hälso- och sjukvård som ett av flera verktyg för att identifiera patienter som behöver vidare utredning och behandling av osteoporos.

Enligt de nationella behandlingsriktlinjer är antiresorptiva läkemedel den behandling som rekommenderas för patienter med osteoporosfraktur i kotorna eller höften (prioritet 2). Antiresorptiva läkemedel verkar genom att hämma benresorption (nedbrytning av benvävnad). Antiresorptiva läkemedel omfattar de så kallade bisfosfonatläkemedlen (alendronat, risendronat och zoledronsyra) och det biologiska läkemedlet denosumab. Vidare rekommenderas anabol, benuppbyggande, behandling som teriparatid och romosozumab vid hög frakturrisk. Teriparatid rekommenderas till patienter med uttalat låg bentäthet och multipla kotfrakturer (prioritet 2), och romozozumab till kvinnor i postmenopausal ålder med tidigare benskörhetsfraktur och låg bentäthet (prioritet 4). Efter utsättning av teriparatid eller romosozumab bör antiresorptiv behandling ges (exempelvis bisfosfonater), eftersom den uppnådda anabola effekten annars kan gå förlorad.

I samband med att Socialstyrelsen givit ut nationella riktlinjer har även Läkemedelsverket publicerat behandlingsrekommendationer för osteoporos [4]. Av dessa framgår att bisfosfonater i form av infusion (zoledronsyra) eller veckotablett (alendronat/risedronat) är förstahandsval vid behandling av osteoporos. Denosumab rekommenderas av Läkemedelsverket vid intolerans eller kontraindikationer mot bisfosfonat, till exempel vid svår njursvikt. Behandling med teriparatid under två års tid kan övervägas som förstahandsval vid mycket hög frakturrisk som vid kotfrakturer och uttalat låg bentäthet. Teriparatid är även ett behandlingsalternativ vid kontraindikationer och/eller biverkningar mot antiresorptiv behandling. Behandlingstiden för teriparatider är begränsad till 24 månader. Efter avslutad behandling bör, om möjligt, fortsatt benspecifik behandling ges med antiresorptiva läkemedel (benresorptionshämmare, exempelvis bisfosfonater), eftersom den uppnådda anabola effekten annars snabbt går förlorad.

5 Jämförelsealternativ

I sin ansökan jämför företaget behandling med Terrosa 24 månader följt av alendronat i tre år jämfört med behandling med alendronat i fem år som grundscenario.

Alendronat valdes som jämförelsealternativ eftersom ansökan både gäller en förlängd behandling till 24 månader, och en förändring av subventionskriterierna till bekräftad osteoporos med minst en tidigare klinisk fraktur, vilket skulle medföra att Terrosa kan ges till en del av de patienter som i nuläget endast erbjuds antiresorptiv behandling (vanligtvis alendronat). Dessutom var alendronat jämförelsealternativ för det gällande förmånsbeslutet av Forsteo (dnr 32/2009)

På TLVs begäran har företaget även kommit in med en kostnadsnyttoanalys med Sondelbay 18 månader följt av sex månader ingen behandling som jämförelsealternativ till Terrosa 24 månader.

TLV:s diskussion

Enligt behandlingsrekommendationerna för osteoporos ska den aktuella patientgruppen behandlas med teriparatid i upp till 24 månader följt av behandling med benresorptionshämmare (bisfosfonat i första hand). Hur länge den efterföljande bisfosfonatbehandlingen ska pågå finns det ingen rekommendation för. TLV:s anlitade expert menar att den efterföljande behandlingstiden med bisfosfonat sannolikt är densamma oavsett om patienten har stått på

teriparatid i 18 eller 24 månader. Detta innebär att patienter som får 24 månaders behandling med teriparatid totalt sett får sex månader längre läkemedelsbehandling än de patienter som behandlas med teriparatid i 18 månader. Sett över ett livstidsperspektiv är skillnaden att patienter som behandlas med teriparatid i 18 månader får 6 månader ”ingen behandling”. TLV bedömer utifrån detta att 18 månader teriparatid och 6 månader ”inget tillägg till standardbehandling” är relevant jämförelsealternativ till 24 mån behandling med Terrosa.

Enligt TLV:s allmänna råd om ekonomiska utvärderingar, TLVAR 2003:2, p. 3 bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Det finns flera teriparatider tillgängliga i förmånen, varav Sondelbay är det alternativ som är förknippat med lägst läkemedelskostnad i september 2025.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Sondelbay 18 månader följt av sex månader ingen behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet till Terrosa 24 månader. Det finns flera teriparatider tillgängliga i förmånen och Sondelbay är det alternativ som är förknippat med lägst läkemedelskostnad och utgör därmed relevant jämförelsealternativ.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Kliniskt utvecklingsprogram för Terrosa

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Terrosa bestod av en jämförande fas I-studie på 54 friska premenopausala kvinnor [5], som visade klinisk jämförbarhet mellan Terrosa och referensläkemedlet Forsteo i enlighet med EU:s krav för biosimilarer. Resultaten från denna studie låg till grund för EMAs marknadsgodkännande och TLVs förmånsbeslut dnr 1260/2019. Detta innebär att Terrosa är jämförbart med Forsteo med avseende på klinisk farmakokinetik, effekt och säkerhet.

Klinisk effekt av teriparatid

Studier har visat att teriparatid (Forsteo) minskar antalet frakturer och ökar bentätheten hos postmenopausala kvinnor [6]. För män med osteoporos samt vid glukokortikoidinducerad osteoporos finns begränsade data. Forsteo har dock visats öka bentätheten i dessa patientgrupper [7-9]. EMA har bedömt att frakturdata från kvinnor kan överföras till män. Dessa studier ligger till grund för Forsteo och teriparatidbiosimilarers regulatoriska godkännanden.

I den pivotala studien Fracture Prevention Trial (FPT) [6] ingick 1637 postmenopausala kvinnor med en eller två kotfrakturer. 541 patienter fick 20 mikrogram teriparatid per dag i 18 till 23 månader (median 19 månader). 544 patienter fick placebo i 18 till 23 månader. Teriparatid minskade antalet nya frakturer (både ryggfrakturer och icke kotfrakturer) jämfört med placebo. En signifikant minskning av höftfrakturer sågs dock inte. Tid till ny icke kotfraktur var också längre hos teriparatidbehandlade patienter jämfört med placeobobehandlade. Teriparatid ökade även bentätheten (sekundärt utfallsmått) i ryggkotor jämfört med placebo. Denna skillnad var signifikant säkerställd vid 6, 12, 18, 21 och 23 månader. Studien var ursprungligen planerad för 36 månaders behandling men den avbröts i förtid på grund av en preklinisk säkerhetssignal (toxikologistudier som visade förekomst av osteosarkom hos råtta). Detta resulterade i varierande behandlingslängder i studien och att det ursprungliga marknadsgodkännandet från EMA (2003) begränsades till en maximal behandlingstid på 18 månader. År 2009 genomförde EMA en ny risk-nyttautvärdering och utökade godkännandet till att omfatta en behandlingstid på upp till 24 månader [10].

Saag et al 2009, [11]
Glukokortikoidinducerad osteoporos studerades hos kvinnor och män. Studien pågick under totalt 36 månader och inkluderade 428 patienter i åldrarna 22–89 år. Studien var randomiserad, dubbelblind med alendronat 10 mg dagligen som aktiv kontroll. 69 procent av patienterna fullföljde den första fasen på 18 månader. Effektmåtten i studien var bentäthet , förändring i benmarkörer, frakturhändelser och säkerhet. Efter 18 månader hade teriparatid signifikant ökat ländkotpelarens BMD (7,2 procent) jämfört med alendronat (3,4 procent) ($p < 0,001$). Teriparatid ökade BMD i hela höften (3,6 procent) jämfört med alendronat (2,2 procent) ($p < 0,01$), liksom i lårbenshalsen (3,7 procent) jämfört med alendronat (2,1 procent) ($p < 0,05$). Hos patienter som behandlades med teriparatid ökade BMD i ländkotpelaren, höften totalt och lårbenshalsen med ytterligare 1,7 procent, 0,9 procent respektive 0,4 procent mellan 18 och 24 månader.

Vid 36 månader visade en analys av ryggröntgenbilder från 169 alendronatpatienter och 173 teriparatidpatienter att 13 patienter (7,7 procent) i alendronatgruppen hade råkat ut för en ny vertebral fraktur jämfört med tre patienter i teriparatidgruppen (1,7 procent) ($p = 0,01$). Dessutom hade 15 av 214 patienter i alendronatgruppen (7,0 procent) råkat ut för en icke-vertebral fraktur jämfört med 16 av 214 patienter i teriparatidgruppen (7,5 procent) ($p = 0,84$). För premenopausala kvinnor var ökningen i BMD i ländkotpelaren, från studiens början till slutet av 18-månadersfasen, väsentligt större i gruppen som behandlades med teriparatid jämfört med alendronatgruppen (4,2 procent jämfört med -1,9 procent; $p < 0,001$) och total höft (3,8 procent jämfört med 0,9 procent; $p = 0,005$). Resultaten visadeIngen signifikant skillnad i antalet frakturer.

Obermayer-Pietsch et al 2008 [12]
I en öppen studie behandlades 503 postmenopausala kvinnor med svår osteoporos, som haft en fragilitetsfraktur[3] under de senaste tre åren, med Forsteo i 24 månader. 17 procent var behandlingsnaiva, 83 procent hade tidigare fått osteoporosbehandling.
Signifikant ökad bentäthet i ländkotor, total höftben och lårbenshals uppmättes mellan 18 och 24 månaders behandling för alla analyserade patientgrupper. Vid 24 månader var medelökningen från studiestart av BMD i ländkotor, höften totalt och lårbenshalsen 10,5 procent, 2,6 procent respektive 3,9 procent. Medelökningen i BMD från 18 till 24 månader i ländkotor, höften totalt och lårbenshalsen var 1,6 procent, 1,2 procent respektive 1,6 procent.

Lindsay et al 2016, review [13]
Översiktsartikeln sammanfattar data från studier av biokemiska benmarkörer, bentäthet och frakturer. Analysen inkluderar randomiserade kliniska studier med post-hoc-analyser, observationsstudier och registerstudier. Resultaten visar förbättrade benmarkörs- och bentäthetsdata vid 24 månaders behandling jämfört med kortare behandlingstid (se t.ex. Obermayer-Pietsch, 2008 #38). Studierna indikerar även bibehållen effekt på frakturprevention vid 24 månader jämfört med 18 månader teriparatidbehandling. Frakturfrekvenserna var jämförbara mellan månaderna 12–18 och 18–24 efter behandlingsstart.

I en av studierna redovisas frakturdata i en post hoc-analys av FPT-studien (Lindsay, 2009 #16). Under de första sju månaderna observerades ungefär hälften så många kliniska kotfrakturer i teriparatidgruppen (20 µg/dag) jämfört med placebogruppen (0,9 procent respektive 1,8 procent). Under efterföljande sjumånadersintervall (7–14 månader respektive >14 månader) ökade incidensen av kliniska kotfrakturer i placebogruppen (2,6 procent och 3,1 procent), medan incidensen i teriparatidgruppen var låg (0,0 procent och 0,3 procent). Analysen visar även att incidensen av icke-vertebrala frakturer var liknande mellan grupperna under de första sju månaderna. Därefter var antalet frakturer i teriparatidgruppen ungefär hälften så många som i placebogruppen under månaderna 7–14 och en fjärdedel så många under de sista sju månaderna av studien.

[3] En fragilitetsfraktur är ett benbrott som uppstår vid ett lågenergitrauma, som att falla från stående höjd.

VERO-studien [14, 15]
Studien var en dubbelblindad head-to-headstudie med risedronat som aktiv kontroll där 1 360 kvinnor med postmenopausal osteoporos med en svår eller två måttliga kotkompressioner och låg bentäthet (<-1.5 SD i T-score) randomiserades till teriparatid (dagligen 20 µg subkutant) eller risedronat (veckovis 35 mg peroralt) under 24 månader. Primärt effektmått i studien var risk för nya kotfrakturer.

Efter 24 månaders behandling uppkom nya kotfrakturer hos 5,4 procent av patienterna i teriparatidgruppen jämfört med 12,0 procent i risedronatgruppen (relativ riskreduktion 56 procent, p < 0,001). Minskningen av nya kotfrakturer med teriparatid observerades redan vid 12 månaders behandling, där andelen patienter med minst en nyuppkommen kotfraktur var 3,1 procent i teriparatidgruppen jämfört med 6,0 procent i risedronatgruppen (relativ riskminskning på 48 procent, p < 0,05). Kliniska frakturer, både smärtsamma kot- och icke-kotfrakturer, uppkom hos 4,8 procent av patienterna i teriparatidgruppen jämfört med 9,8 procent i risedronatgruppen (relativ riskreduktion på 52 procent, p < 0,001) [15]. En subgruppsanalys utfördes i VERO-studien [14]. Subgrupperna var fördefinierade och delades in utifrån ålder, antal, tidigare osteporosläkemedelsbehandling, tidigare bisfosfonatanvändning, tidigare icke-kotfrakturer, glukokortikoidanvändning, kliniska kotfrakturer året innan studiestart samt baslinjebentäthet. Resultaten indikerade att riskreduktionen för teriparatid jämfört med risedronat för de flesta fraktureffektmåtten avspeglade resultaten från den totala studiepopulationen.
Prospektiva observationsstudier, Extended Forsteo Observational study (ExFOS) [16, 17]
ExFOS inkluderade 1 611 postmenopausala kvinnor, män och patienter med glukokortikoidinducerad osteoporos. Studien bestod av två faser: en aktiv behandlingsperiod med teriparatid på upp till 24 månader och en efterföljande uppföljningsperiod efter avslutad behandling med teriparatid i upp till 18 månader. Under perioden 18–24 månader ingick både patienter som fortsatt stod på teriparatidbehandling (N=1038) och patienter som hade avslutat behandlingen (N=417), huvudsakligen på grund av varierande subventionsstatus i deltagarländerna. 65,2 procent av patienterna fullföljde hela uppföljningsperioden. Det primära effektmåttet i studien var incidensen kliniska frakturer vilket är ett kompositmått för kot och icke-kotfrakturer. Studien analyserade även förändring i ryggsmärta och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Under och efter teriparatidbehandlingen tilläts patienterna behandlas med andra osteoporosläkemedel.

Antalet inträffade frakturer summerades i sexmånadersintervall där det första intervallet (0-6 månader) utgjorde det referensintervall som de efterföljande intervallen jämfördes mot (>6-12, >12-18, >18-24, >24-36 och >36-42 månader). Resultaten presenterades som oddskvoter (OR) med 95procent konfidensintervall (95procent CI) och p-värden. Jämfört med den första sexmånadersperioden visade resultaten 47 procent minskning av OR för fraktur i perioden 12-18 månader (p=0,013), 51 procent minskning i perioden 24–30 månader (p = 0,010) och 73 procent minskning i perioden 36-42 månader (p < 0,001). Studien visade även på minskad ryggsmärta och förbättrad HRQoL i upp till 18 månader efter avslutad behandling med teriparatid.

Biverkningar
Följande biverkningar rapporterades i kliniska studier med en frekvensdifferens på ≥ 1 procent mot placebo; svindel, illamående, smärta i armar och ben, yrsel, depression, dyspné. Inga allvarliga biverkningar har tillkommit sedan registreringen 2003. [18]

6.2 Underlag till stöd för skattning av risken för höftfrakturer

Davis et al 2020 [19]

En systematisk litteraturgenomgång och en nätverksmetaanalys utfördes i syfte att utvärdera klinisk effekt, säkerhet och kostnadseffektivitet för behandling med icke-bisfosfonater som förebyggande behandling mot osteoporosfrakturer. 52 studier inkluderades i den systematiska genomgången varav 51 studier inkluderades i nätverksmetaanalysen. Det var randomiserade kontrollerade studier som jämförde icke-bisfosfonaterna denosumab, raloxifen, romosozumab eller teriparatid med varandra, placebo eller bisfosfonater.

Alla icke-bisfosfonatbehandlingar visade fördelaktig effekt jämfört med placebo avseende kot, icke-kot och höftfrakturer med riskkvoter mellan 0,23 och 0,94 beroende på behandling och frakturtyp. Effekten för kotfrakturer och procentuell förändring av BMD var statistiskt signifikant bättre än placebo för alla behandlingar. Teriparatid hade enriskkvot jämfört placebo på 0,23 för vertebral frakturer och 0.35 för höftfrakturer.

Diez-Perez et al 2019
I en metaanalys, inkluderande totalt 23 randomiserade kontrollerade studier med sammanlagt 8644 patienter, utvärderades effekten av teriparatidbehandling på höft- och övre extremitetsfrakturer. Behandlingstiden hade en median på 18 månader.
Totalt observerades 34 höftfrakturer, 31 överarmsfrakturer, 31 underarmsfrakturer och 62 handledsfrakturer. Resultaten visar att teriparatidbehandling har en signifikant effekt på höftfrakturer med en relativ riskminskning på 56 procent (OR=0,44). Däremot kunde ingen signifikant effekt på övre extremitetsfrakturer påvisas.

TLV:s diskussion
Med dagens subventionsbegränsning ska Terrosa användas i upp till 18 månader varefter behandling sker med bisfosfonater. Företaget framhåller att kliniska studier har visat att en behandlingslängd på 24 månader med Terrosa är säkert och till värde för patienter med hög risk för frakturer på grund av osteoporos. Ansökan lyfter fram att det finns en kontinuerlig benuppbyggande effekt under hela behandlingsperioden på 24 månader då biokemiska och histologiska data tyder på en fortsatt benbildning. Vidare uppger företaget att resultat visar en betydande ökning av bentätheten i ländrygg, höft- och lårbenshals från baslinjen till 24 månader med en signifikant skillnad mellan 18 och 24 månader. I enlighet med dessa observationer menar företaget att benmassan och benstyrkan ökar, och att frakturrisken minskar ju längre behandlingen med läkemedlet pågår. För att visa på minskad incidens av höftfrakturer hänvisar företaget till flera metaanalyser av teriparatidbehandling [19-21]. Vidare framhåller företaget, med stöd av kliniska experter att behandlingsrelaterade bentäthetsförändringar är starkt förknippade med minskad frakturrisk och hänvisar bland annat till en metaanalys vilken konkluderar att ökad BMD skulle kunna användas som surrogatmarkör till frakturminskning i osteoporosstudier [22].

Utifrån det underlag som företaget har skickat in bedömer TLV att det är visat att längre behandling med teriparatid kan ge en ytterligare benuppbyggande effekt och fortsatt reducerad frakturrisk. EMA konstaterar i bedömningsrapporten för Forsteo (Terrosas referensläkemedel) att de kliniska studierna visar att behandling med teriparatid ger fortsatta fördelar med en fortsatt ökning av BMD i upp till två år. Företaget har inte visat hur stor den relativa effektskillnaden mellan 18 och 24 månaders behandling är och TLV utgår därför från att den nytta patienten får av 18 månaders behandling fortgår i 24 månader vid en förlängd behandlingsperiod till 24 månader.

Risk för höftfrakturer

EMA konstaterar i bedömningsrapporterna för Forsteo och Terrosa att incidensen kot och icke-kotfrakturer reduceras signifikant hos postmenopausala kvinnor men att motsvarande riskreduktion inte har visats för höftfrakturer. Detta avspeglas även i indikationen för Terrosa. TLV anser att även om det underlag företaget kommit in med visar på en förbättring av bentäthet i höften så saknas tillräckligt underlag som visar att teriparatid minskar risken för frakturer

i höften. TLV baserar detta dels på EMA:s bedömning av riskreduktionen och Terrosas produktresumé, det begränsade antalet incidenser av höftfrakturer som har kunnat studeras i nätverksanalyserna, samt på Socialstyrelsens nationella behandlingsriktlinjer för osteoporos [1]. De enskilda studierna i nätverksanalyserna var var inte designade med tillräcklig statistisk styrka för att påvisa en minskning av höftfrakturer. Studiepopulationerna var relativt unga och mycket få höftfrakturer observerades. I de nationella riktlinjerna, jämfört med de riktlinjer som gavs ut 2012, har man gått ifrån ett fokus på kvantitativa riktvärden för att kvantifiera patientens frakturrisk. Frakturrisken bör bedömas utifrån en samlad klinisk bedömning där låg bentäthet utgör en riskfaktor bland flera. Höftfraktur och kotfraktur är särskilt starka riskfaktorer för nya frakturer. Andra riskfaktorer förknippade med hög frakturrisk är kvinnligt kön, tidig menopaus (innan 45 års ålder), fysisk inaktivitet, låg kroppsvikt, tobaksrökning, hög alkoholkonsumtion, D-vitaminbrist, ärftlighet för osteoporosfrakturer och glukokortikoidbehandling [23]. TLV:s anlitade expert uppger att frakturhistorien (framför allt förekomst av kotfrakturer) är viktigare än värdet på bentätheten då bentäthetsmätning har vissa brister. Dessa brister utgörs bland annat av att kotkompressioner i mätområdet i ländryggen gör att värdena blir falskt bra, men även artros i ländryggen (vilket är vanligt hos äldre) ger falskt höga värden. Experten uppger att ökad bentäthet inte alltid är en tillförlitlig surrogatmarkör för minskad frakturrisk. Som exempel nämns tidigare behandling med fluor, vilken resulterade i ökad bentäthet men samtidigt en ökad frakturrisk. Vidare framhåller experten att teriparatids effekt på nybildning av benvävnad kan variera beroende på benets sammansättning. Höftbenet består av både kortikalt och trabekulärt ben, medan ryggkotor huvudsakligen består av trabekulärt ben. Kortikalt ben är den täta, kompakta vävnaden som ger styrka och stabilitet, medan trabekulärt ben är poröst och nätverksliknande, vilket gör det lättare och mer metaboliskt aktivt. Mot bakgrund av detta konstaterar TLV att fler faktorer än BMD är avgörande vid en bedömning av patientens frakturrisk och bedömer att företagets antagande om sambandet mellan BMD och risken för höftfraktur är osäkert.

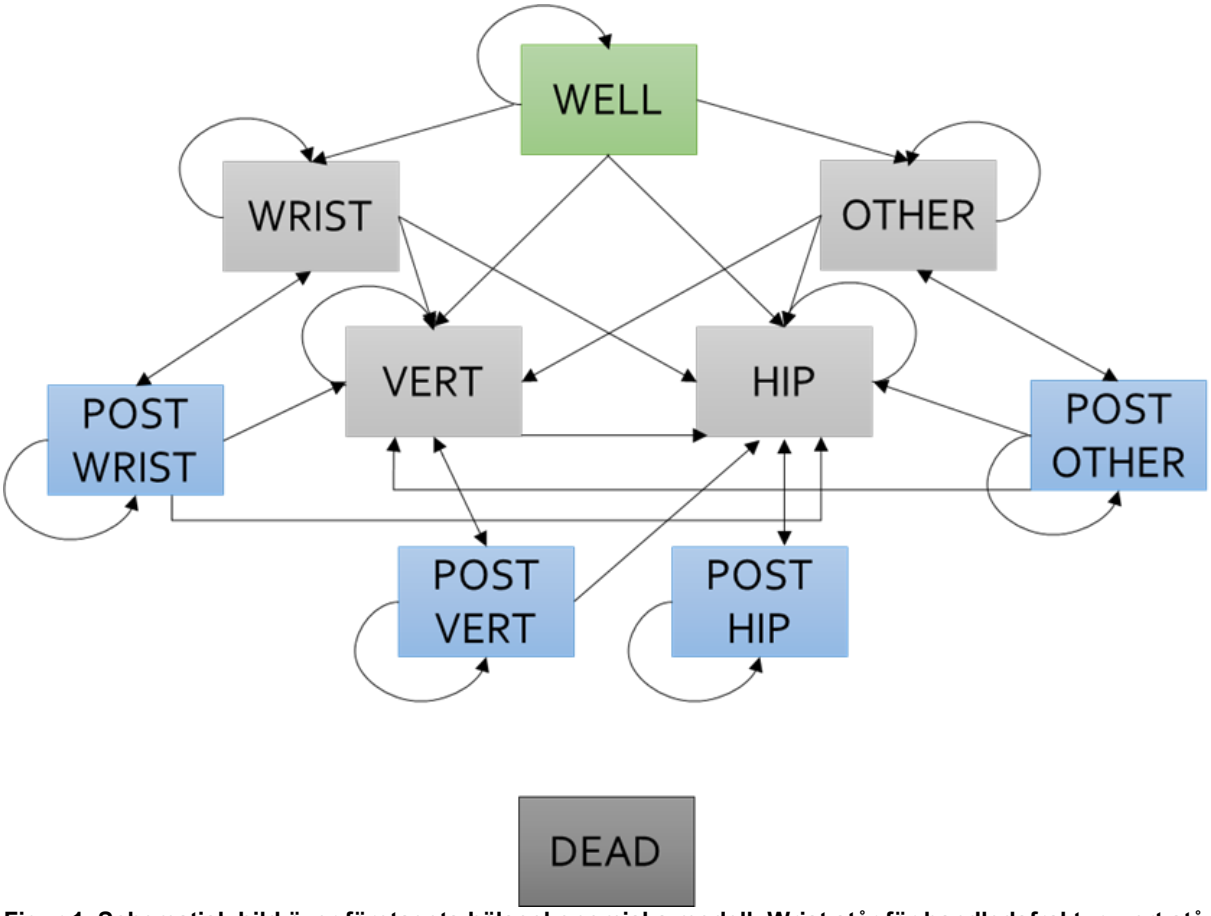
TLV bedömer att det finns en nytta med förlängd behandling med teriparatid avseende bentäthet och incidensen kot- och icke-kotfrakturer. Huruvida incidensen för höftfrakturer minskar vid användning av teriparatid bedömer TLV är osäkert.TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns en nytta med förlängd behandling med teriparatid avseende bentäthet och incidensen för kot- och icke-kotfrakturer. Huruvida incidensen för höftfrakturer minskar vid användning av teriparatid bedömer TLV är osäkert.

Företaget har inte visat hur stor den relativa effektskillnaden mellan 18 och 24 månaders behandling är och TLV utgår därför från att den nytta patienten får av 18 månaders behandling fortgår i 24 månader vid en förlängd behandlingsperiod till 24 månader.

7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk analys i form av en markovmodell som jämför patienter som behandlas med Terrosa i 24 månader mot patienter som behandlas med Sondelbay i 18 månader. Modellen består av tio hälsostadier, hälsostadiet ”well” innefattar patienter som inte har haft en fraktur. Patienter som har fått en fraktur flyttas till något av hälsostadierna ”wrist”, ”vert”, ”hip” eller ”other” beroende på vilken typ av fraktur patienten har fått. Patienter kan stanna i de hälsostadierna, få en ny fraktur av samma sort eller avlida. Om patienten inte har haft en ytterligare fraktur efter två år förflyttas den till något av ”post” stadierna. Startåldern är 70 år och företaget antar att alla i modellen är kvinnor eftersom majorititeten av patienterna som drabbas av osteoporos är kvinnor. Företaget tillämpar en livstidshorisont (30 år) och en modellcykel motsvarar sex månader.



Figur 1. Schematisk bild över företagets hälsoekonomiska modell. Wrist står för handledsfraktur, vert står för kotfraktur, hip står för höftfraktur.

TLV:s diskussion

Modellstruktur och patientpopulation

TLV anser att det finns vissa osäkerheter med företagets valda modellstruktur. För att vara aktuell för behandling med Terrosa ska patienten ha haft minst en tidigare kotfraktur, vilket gör det osäkert huruvida modellen speglar behandlingen i klinisk praxis korrekt, då alla patienter börjar i hälsostadiet well. Trots detta väljer TLV att utgå från företagets modellstruktur. Vidare inkluderas endast kvinnor i företagets analys, majoriteten av patienterna som kommer att stå på behandling med Terrosa kommer att vara kvinnor, men det kommer finnas en andel som är män. Startåldern hos patienter i analysen är en drivande parameter. TLV har gjort ett uttag från Socialstyrelsens statistikdatabas för att se den genomsnittliga åldern för patienter

som får teriparatid utskrivet på recept idag. Baserat på resultatet anser TLV att det är rimligt att utgå från att en patient är 70 år gammal i den hälsoekonomiska analysen. Detta varieras dock i TLV:s analyser.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att den hälsoekonomiska analysen kan användas för att utvärdera behandling med Terrosa i 24 månader jämfört med Sondelbay i 18 månader. TLV bedömer att det finns en viss osäkerhet gällande den patientpopulation som den hälsoekonomiska analysen utvärderar.

7.2 Effektmått

De huvudsakliga effektmått som företaget inkluderar i sin hälsoekonomiska analys är behandlingens påverkan på frakturrisk, mortalitetspåverkan samt hur behandlingseffekten avtar efter avslutad behandling.

7.2.1 Klinisk effekt

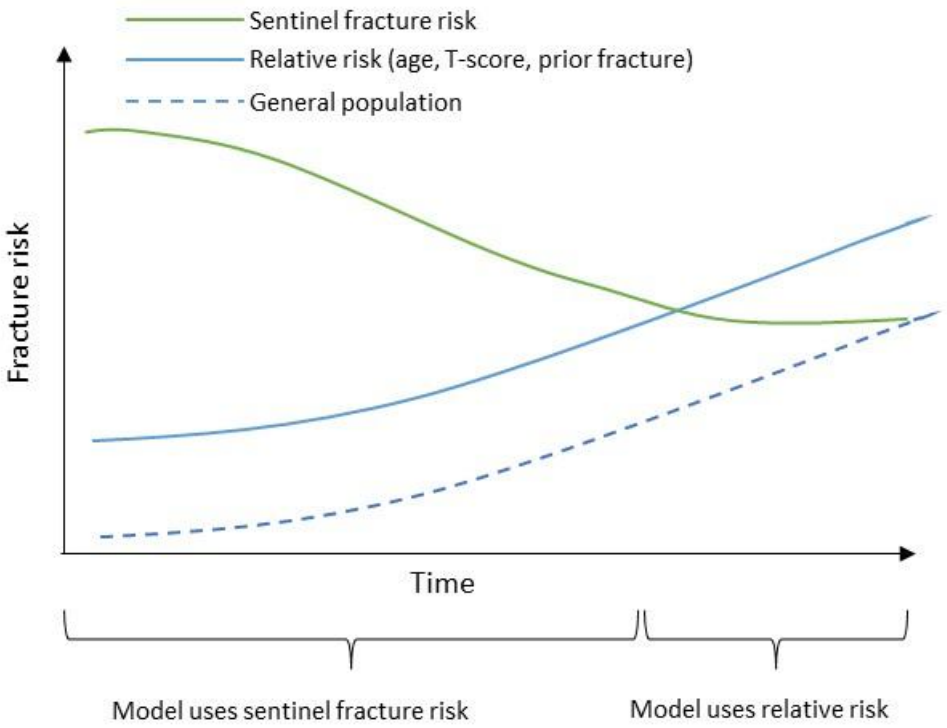
I den hälsoekonomiska analysen antar företaget att behandling med Terrosa och Sondelbay minskar risken för att få en fraktur hos patienter som har osteoporos. I analysen inkluderar företaget påverkan på höft-, kot-, handleds- och övriga (revben, bäcken, överarmen, nyckelben, skulderblad, bröstben och lårbenet) frakturer. Företaget antar att patienter som står en längre tid på behandling får en minskad frakturrisk än patienter som står en kortare tid på behandling, detta till följd av hur behandlingseffekten avtar efter att patienten har avslutat behandling.

Frakturrisk
Företaget baserar risken för en patient att erhålla en fraktur på följande parametrar, normalbefolkningens frakturrisk, den ökade risken för en osteoporospatient att få en fraktur samt behandlingens riskreduktion för att få en fraktur.

Frakturrisken hos normalbefolkningen hämtar företaget från två publicerade studier, i den ena studien [24] hämtas risken för höft-, kot- och handledsfraktur och i den andra studien [25] hämtas risken för övriga frakturer.

Företaget använder sig av två tillvägagångssätt för att ta fram den ökade risken som patienter med osteoporos har att få en fraktur. Det ena tillvägagångssättet inkluderar patienters bentäthet (T-score), ett T-score talar om hur mycket lägre bentätheten är hos en patient jämfört mot en patient i samma ålder som inte har osteoporos. Enligt WHOs klassiciering har en patient med osteoporos ett T-score som är 2,5 standardavvikelser lägre än medelvärdet hos unga vuxna. Företaget beräknar en relativ risk för fraktur baserat på patienters bentäthet, ålder samt tidigare fraktur.
Företagets andra tillvägagångssätt baseras på sentinella fraktur (risken för att få en ytterligare fraktur efter att patienten har fått en fraktur) algoritmer. Företaget använder en isländsk kohortstudie av Kanis et al. Risken för en ny fraktur är beroende av vilken typ av tidigare fraktur patienten har haft.

Figur 2 visar hur den hälsoekonomiska modellen använder sig av den sentinella frakturrisken och det relativa riskreduktionen för en ny fraktur. Efter att patienten har fått en fraktur används den sentinella risken att få en ytterligare fraktur, eftersom risken för en ny fraktur är högre direkt efter en fraktur. Efter ett tag övergår den sentinella risken till relativa risker, då risken för en ytterligare fraktur är högst i början.



Figur 2. Figuren visar hur företaget använder sentinell frakturrisk och den relativa risken som baseras på ålder och T-score

Behandlingens effekt på frakturrisk
Företaget hämtar hasardkvoter från Davis et al [19] för att ta fram behandlingseffekten för Terrosa och Sondelbay, se tabell 1. Hasardkvoten innebär att patienter som står på behandling med antingen Terrosa eller Sondelbay har en 77 procent (1-0,23) lägre risk att få en kotfraktur jämfört med en patient som inte står på behandling med något av läkemedlen.

Tabell 1. Behandlingseffekt för olika fraktuyrtyper jämfört mot placebo

Frakturtyp	Effekt av teriparatid jämfört med placebo
Höftfraktur	0,35
Kotfraktur	0,23
Icke-kotfraktur	0,58

Kvarvarande behandlingseffekt
Företaget anger att hur länge patienter står på behandling har en direkt koppling till hur behandlingseffekten avtar. De antar att frakturriskminskningen och kostnaderna inte försvinner direkt när patienten avbryter behandling. Företaget har modellerat att den avtagande behandlingseffekten efter avbruten behandling är ”dynamisk”, vilket innebär att off-set tiden är lika lång som den tid som patienten står på behandling. Det vill säga att patienter som står en kortare tid på behandling försämras snabbare än patienter som står längre på behandling. Företaget hänvisar till litteraturen som säger att teriparatid har en kvarvarande effekt på bentätheten mellan åtminstone 18-30 månader, där effekten avtar över tid.

Mortalitet
Företaget hämtar normalbefolkningens mortalitet från statistikmyndigheten (SCB). För frakturspecifik mortalitet jämfört mot normalbefolkningen använder företaget en studie av Jönsson et al.

I den hälsoekonomiska analysen antas patienter som har haft en höft- eller kotfraktur ha en ökad mortalitetsrisk i flera år efter att patienten har haft frakturen. Företaget tillämpar standardiserade mortalitetskvoter på mortalitetsrisken vid olika frakturer. Företaget modellerar att den ökade mortalitetsrisken håller i sig i tio år efter frakturen. Vidare hänvisar företaget till studier som visar att patienter med osteoporos är mer sköra jämfört med normalbefolkningen, vilket skulle tyda på att den ökade mortaliteten inte enbart beror på att patienten har fått en fraktur. Företaget antar i sin analys att patienter som har fått en höft-, kot- eller övrig fraktur har en 30 procent högre mortalitet än normalbefolkningen. Företaget antar inte någon ökad mortalitetsrisk hos patienter som har fått en handledsfraktur.

Avbrottsfrekvens
Företaget hämtar avbrottsfrekvensen för behandling med Terrosa och Sondelbay från en studie av Landefeldt et al *Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA)*. Företaget antar samma behandlingsavbrottsfrekvens för respektive behandlingsarm. I Landefeldt-studien har behandlingsavbrottet hos svenska osteoporospatienter studerats under åren 2005 till 2009. Företagets modellerade avbrottsfrekvens per behandlingscykel redovisas nedan i tabell 2.

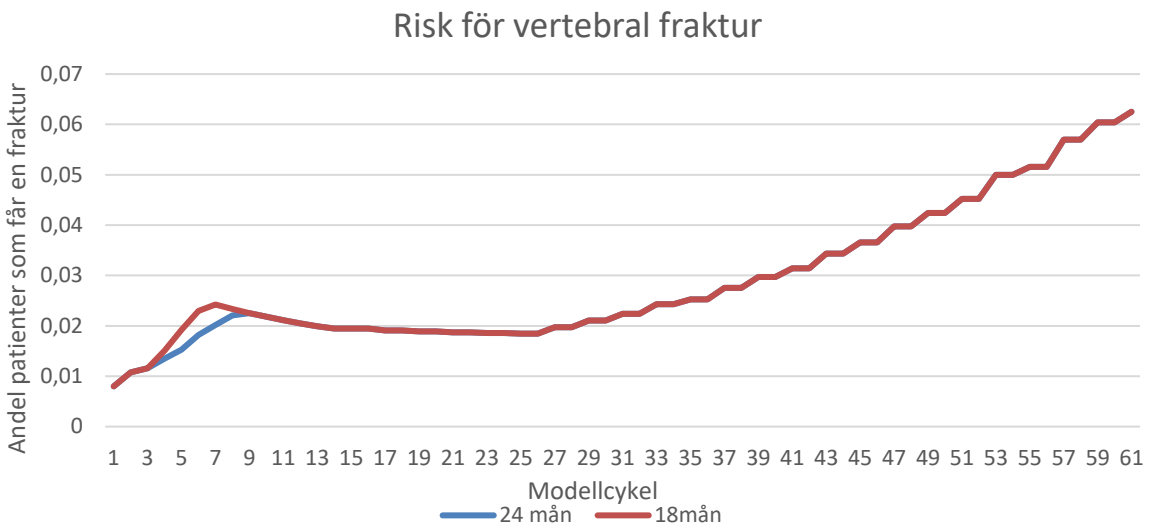
Tabell 2. Modellerade avbrottsfrekvens i företagets grundscenario

	Teriparatid 24 månader	Teriparatid 18 månader
6 månader	15 %	15 %
12 månader	17 %	17 %
18 månader	17 %	-
24 månader	-	-

TLV:s diskussion

Höftfrakturer
Som beskrivet ovan i avsnitt 6.2, är det mycket osäkert hur långvarig behandling med teriparatid minskar risken för höftfrakturer. TLV exkluderar därför behandling med teriparatids påverkan på höftfrakturer i sin analys. Till följd av detta gör TLV inga andra bedömningar av kostnader och effekter som är relaterade till höftfrakturer då dessa antas vara densamma i bägge armar.

Kvarvarande behandlingseffekt
Den hälsoekonomiska analysen utvärderar behandlingsvinsten med att stå sex månader längre på behandling än idag. Detta innebär att under några få modellcykler har patienter som behandlas i 24 månader en liten minskad risk för fraktur, se figur 9 som visar att vid ungefär modellcykel nio (tre år) har patienter i respektive behandlingsarm ungefär samma risk att erhålla en fraktur.



Figur 3. Risken för patienter att få en vertebral fraktur

Mortalitet
TLV anser att det är rimligt att anta att det finns en ökad mortalitetsrisk hos patienter som erhåller en fraktur och att det finns vetenskapligt stöd för en ökad mortalitet som kvarstår efter att frakturen har skett. TLV bedömer dock att det är osäkert hur stor den ökade mortalitetsrisken är och hur länge den håller sig. TLV varierar därför detta i sina analyser och noterar att även om mortalitetspåverkan skulle exkluderas helt i analysen så överstiger inte kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår vad TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med medelhög svårighetsgrad. TLV gör därför ingen bedömning av hur stor den ökade mortalitetsrisken är. TLV tar därför enbart fram två scenarioanalyser där i den ena scenarioanalysen utgår TLV från företagets mortalitetsantaganden och i den andra scenarioanalysen exkluderar TLV mortalitetvinsten helt.

Avbrottsfrekvens
TLV noterar att i studien av Landefeldt et al står ingen patient på behandling med teriparatid utan istället på något annat osteoporos läkemedel. Vidare anser TLV att studien är relativt gammal. TLV har därför gjort ett uttag från Socialstyrelsens läkemedelsregister över antalet expedieringar av teriparatid hos patienter som har haft ett första uttag mellan 2015-01-01 till 2023-09-30. TLV har sedan baserat på denna data räknat fram en avbrottsfrekvens för teriparatid, TLV utgår från denna i sin analys. Avbrottsfrekvensen per cykel redovisas nedan i tabell 3.

Tabell 3. Modellerad avbrottsfrekvens i TLV:s analys.

	Teriparatid 24 månader	Teriparatid 18 månader
6 månader	17%	17%
12 månader	9%	9%
18 månader	9%	-
24 månader	-	-

TLV:s bedömning: TLV bedömer att läkemedlets påverkan på höftfrakturer ska exkluderas i den hälsoekonomiska analysen då det är mycket osäkert hur behandlingen med teriparatid minskar risken för höftfrakturer. Vidare bedömer TLV att företagets mortalitetsantaganden är osäkra. TLV varierar därför dessa antaganden i sina analyser men gör ingen bedömning av mortaliteten. TLV bedömer att det är rimligare att utgå från den avbrottsfrekvens som baseras på förskrivingsdata i svensk klinisk praxis.

För att modellera livskvalitet utgår företaget från svenska normalbefolkningens åldersjusterade livskvalitet som hämtas från Burström. Företaget tillämpar sedan nyttoviktsmultiplikatorer på normalbefolkningens livskvalitet för att få fram livskvalitetsvikter vid olika frakturtyper. Företaget har hämtat data för höft, kot och handledsfraktur från ICUROS, för övriga har företaget använt en studie av Kanis et al.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Tabell 4. Kvinnors livskvalitetsvikter enligt Burström et al.

Ålder	Livskvalitetsvikt
60-69	0,784
70-79	0,792
80-100	0,740

Tabell 5. Nyttoviktsmultiplikatorer som företaget tillämpar i sitt grundscenario.

	Första året	Andra året	Tredje året och därefter
Höftfraktur	0,550	0,840	0,860
Kotfraktur	0,680	0,840	0,850
Handledsfraktur	0,830	0,980	0,990
Övriga frakturer	0,791	0,952	0,952

TLV:s diskussion

TLV noterar att livskvalitetsvikterna som företaget använder i sin analys är behäftade med osäkerheter. Dels utgår företaget från olika källor för att hämta nyttovikterna, vilket skulle kunna medföra att patientpopulationerna inte är helt överförbara. Det är rimligt att anta att patienter som har haft en fraktur troligen har en påverkan på sin livskvalitet även under efterföljande år. I SBU:s rapport om osteoporos [2] framgår att patienter med osteoporos som inte har en fraktur har en livskvalitet som motsvarar normalbefolkningens livskvalitet. TLV anser därför att det är rimligt att utgå från normalbefolknings livskvalitetsvikter i sin analys.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns viss osäkerhet i de livskvalitetsvikter som företaget använder sig av i sin hälsoekonomiska analys. TLV bedömer att det är mer rimligt att utgå från normalbefolkningens livskvalitet i den hälsoekonomiska analysen.

7.3 Kostnader

I företagets hälsoekonomiska analys inkluderas kostnader för läkemedel, resursutnyttjande samt kostnad vid olika frakturtyper.

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Terrosa

Ansökt pris för Terrosa är 1 413,55 kronor AUP för en förpackning om en förfylld injektionspenna om 20 mikrogram/80 mikroliter. Den rekommenderade dosen är 20 mikrogram dagligen. Företaget antar att en förpackning Terrosa räcker i 30 dagar, vilket medför att kostnaden per år uppgår till 17 210 kronor.

Sondelbay

Det fastställda priset för Sondelbay är 1 367,43 kronor AUP för en förpackning om en förfylld injektionspenna om 20 mikrogram/80 mikroliter. Den rekommenderade dosen är 20 mikrogram dagligen. Företaget antar att en förpackning Sondelbay räcker i 30 dagar, vilket medför att kostnaden per år uppgår till cirka 16 648 kronor.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Företaget inkluderar ett vårdcentralsbesök per år hos patienter i modellen. Vidare inkluderar företaget kostnad vid olika frakturrelaterade händelser, samt kostnad för att hamna på ett omsorgsboende för en andel patienter som har haft en höftfraktur.

Frakturrelaterade kostnader
Företaget använder en studie från Borgström et al för att hämta kostnader för höft-, kot- och handledsfraktur. För övriga frakturer används en studie av Jönsson et al. Alla kostnader har inflationsjusterats till 2023. För vissa frakturtyper skiljer sig kostnaderna åt beroende på patienters ålder. Tabell 6 redovisar de direkta sjukvårdskostnaderna för respektive frakturtyp för första året efter fraktur. För år två och tre efter höft- eller kotfraktur används kostnaderna från en utredning av NICE. Dessa redovisas nedan i tabell 7.

Tabell 6. Direkta sjukvårdskostnader för respektive frakturtyp

Frakturtyp	Åldersgrupp	Kostnad	Källa
Höftfraktur	50-64	133 333 kr	Borgström 2006
	65-74	155 416 kr	
	75-84	165 221 kr	
	85+	245 548 kr	
Kotfraktur	50-74	54 659 kr	Borgström 2006
	75-85+	187 251 kr	
Handledsfraktur	50-85+	27 775 kr	Borgström 2006
Övriga frakturer	50-54	50 527 kr	Jönsson 2011
	55-59	53 087 kr	
	60-64	59 843 kr	
	65-69	87 906 kr	
	70-74	89 657 kr	
	75-79	85 627 kr	
	80-84	81 679 kr	
	85+	87 080 kr	

Tabell 7. Kostnad efterföljande år baserat på frakturtyp

Frakturtyp	Kostnad
Höftfraktur	1 873 kr
Kotfraktur	5 867 kr

TLV:s diskussion

Läkemedelskostnad
Företaget antar att en injektionspenna med Terrosa eller Sondelbay räcker i 30 dagar. I deras produktresuméer framgår det att båda läkemedeln har en hållbarhet efter att förpackningen har öppnats om 28 dagar. TLV utgår därför i sin analys från att båda läkemedln ska kasseras efter 28 dagar. Detta medför att den årliga läkemedelskostnaden för Terrosa uppgår till 18 439 kronor och Sondelbay 17 825 kronor.

Fraktur-relaterade kostnader
TLV noterar att de studier företaget refererar till är relativt gamla och att det kan ha skett en förändring i kostnader sedan 2006. TLV anser att det är rimligt att kostnaden för en fraktur ökar om patienten är äldre, TLV noterar dock att det sker en stor förändring i kostnader för patienter som har en kotfraktur. TLV konstaterar att det saknas nyare och mer relevant källa som redovisar kostnaden vid olika frakturtyper, TLV utgår därför från företagets källor i sin analys. TLV genomför känslighetsanalyser för att visa hur resultatet påverkas vid andra antaganden om resursutnyttjande.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företaget har underskattat de faktiska läkemedelskostnaderna eftersom de antar att en injektionspenna kan användas i 30 dagar. TLV bedömer, baserat på produktresumen, att en injektionspenna kan användas i 28 dagar och utgår därför från detta i sina analyser.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår dominant, vilket innebär att Terrosa 24 månader har lägre totala kostnader och bättre behandlingseffekt än jämförelsealternativet. Företagets grundscenario redovisas i avsnitt 8.1.2.

TLV redovisar två scenarioanalyser, kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar mellan cirka 255 tusen kronor och 307 tusen kronor. TLV:s analyser redovisas nedan i avsnitt 8.2.2.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Företaget antar att patienter som står på behandling med Teriparatid har en minskad risk för höftfraktur
- Företaget antar att en injektionspenna med teriparatid kan användas i 30 dagar
- Företaget antar att patienter har en ökad mortalitet till följd av frakturer i 10 år
- Företaget antar att patienter som har haft en fraktur har en övermortalitet om 30 procent till följd av komorbiditeter
- Företaget modellerar en livstidshorisont
- Företaget modellerar behandlingsavbrottet baserat på en studie av Landefeldt et al

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

I företagets grundscenario är kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår dominant. Vilket innebär att behandling med Terrosa i 24 månader är kostnadsbesparande samtidigt som den har en bättre effekt än behandling med Sondelbay i 18 månader. Skillnaden i behandlingskostnad uppgår till cirka 2 900 kronor och livskvalitetsvinsten uppgår till 0,022. Patienter vinner 0,013 levnadsår. Företagets grundscenario redovisas nedan i tabell 8.

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Terrosa 24 mån	Sondelbay 18 mån	Skillnad (ökning/ minskning)
Läkemedelskostnad	26 287 kr	20 878 kr	5 409 kr
Behandlingskostnad	4 259 kr	3 497 kr	762 kr
Sjukdomskostnader	865 851 kr	874 954 kr	9 103 kr
Kostnader, totalt	896 397 kr	899 329 kr	-2 932 kr
Levnadsår (odiskonterade)	17,315	17,302	0,013
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	9,173	9,151	0,022
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			Dominant

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

I företagets känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnen QALY mellan att vara dominant till cirka 260 tusen kronor. De parametrar som har störst påverkan på resultatet är exkluderingen av höftfraktur samt startålder. Företagets känslighetsanalyser redovisas i tabell 9.

Tabell 9 Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		**Kostnad/QALY**
Grundscenario		Dominant
Diskontering	0 %	9 207 kr
	5 %	57 075 kr

T-score	-2	Dominant
	-2,5	Dominant
	-3	Dominant
	-3,5	Dominant
	<-2,5	Dominant
Kvarvarande behandlingseffekt	Fixed 1 år	Dominant
	Fixed 3 år	40 029 kr
	Fixed 5 år	84 445 kr
Startålder	50 år	191 556 kr
	60 år	81 843 kr
	80 år	Dominant
Tidshorisont	10 år	66 280 kr
	1 år	Dominant
Tid mellan fraktur och behandlingsstart	5 år	Dominant
Behandlingsavbrott	Av	Dominant
Persistens	+25%	Dominant
	-25%	Dominant
Behandlingseffekt	Exkludera höft	255 813 kr
	Specifik höft	Dominant
Behandlingseffekt	Övre 95% KI	Dominant
	Undre 95% KI	Dominant
Livskvalitetsmultiplikator	-25%	Dominant
	+25%	Dominant
Frakturkostnader	-25%	Dominant
	+25%	Dominant
Andel som flyttar till boende efter höftfraktur	-25%	Dominant
	+25%	Dominant

8.2 TLV:s analyser

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s analyser

- TLV exkluderar Terrosas och Sondelbays påverkan på höftfraktur
- TLV utgår från en avbrottsfrekvens som baseras på ett uttag från Socialstyrelsens läkemedelsregister över antalet expideringar av teriparatid
- TLV antar att en injektionspenna med Terrosa och Sondelbay kan användas i 28 dagar i enlighet med hållbarheten i produktresumén

8.2.2 Resultat i TLV:s scenarioanalyser

I TLV:s scenarioanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 255 tusen kronor till 307 tusen kronor. QALY vinsten varierar mellan 0,013 till 0,019.

Tabell 10 Resultat i TLV:s analyser, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Skillnad kostnader	Skillnad QALYs	ICER
• Scenarioanalys 1 (företagets antagande om mortalitet)	4 782 kr	0,019	255 100 kr
• Scenarioanalys 2 (mortalitetsvinsten exkluderashelt)	4 143 kr	0,013	307 457 kr

8.3 TLV:s känslighetsanalyser

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan cirka 230 tusen kronor till 480 tusen kronor.

Parameter		Skillnad i kostnader	Skillnad QALYs	ICER
Scenario-analys 1	Startålder 65	4 778 kr	0,021	229 592 kr
	Startålder 75	4 780 kr	0,015	322 029 kr
	Kostnaden för kotfraktur är densamma för patienter som är 75+ justeras till samma som yngre patienter	6 166 kr	0,016	379 384 kr
Scenarioanalys 2	Tidshorisont 10 år	4 118 kr	0,011	368 832 kr
	Kostnaden för kotfraktur är densamma för patienter som är 75+ justeras till samma som yngre patienter	5 649 kr	0,012	483 386 kr

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis	*Medelhög*	TLV bedömer att det finns en osäkerhet kopplat till den hälsoekonomiska analysens återspegling av förväntad användning i klinisk praxis. Detta främst till följd av att alla patienter påbörjar behandling i hälsostadiet well utan tidigare frakturer. I den aktuella gruppen patienter ska dessa ha haft minst en tidigare fraktur innan de påbörjar behandling. Vidare inkluderar företaget endast kvinnor i sin analys, en andel av de som behandlas kommer att vara män. Detta skulle kunna ha en påverkan på resultatet.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Kostnader för olika frakturer	*Medelhög*	Källorna som används i den hälsokeonomiska analysen är relativt gamla, vilket gör det osäkert hur överfarbarheten är till dagens klinisk praxis, TLV antar att skillnaderna mellan grupperna inte har en betydande påverkan.
ii) Livskvalitetsvikter	*Medelhög*	TLV bedömer att det finns en osäkerhet gällande företagets använda livskvalitetsvikter då dessa kommer från olika studier. TLV bedömer dock att det är rimligt att patienten har en påverkan på sin livskvalitet även året efter en fraktur vid osteoporos.
iii) Mortalitetspåverkan	*Medelhög*	I den hälsoekonomiska analysen inkluderas flera olika mortalitetsparametrar. TLV har inte gjort någon bedömning av detta, men noterar att även då mortalitetspåverkan exkluderas helt överstiger inte kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vad TLV vanligtvis accepterar vid sjukdomar med medelhög svårighetsgrad.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	*Medelhög*	I alla TLV:s scenarioanalyser understiger kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vad TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med medelhög svårighetsgrad. Kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 230 tusen kronor till 480 tusen kronor.

8.4 Samlad bedömning av resultaten

Företaget har kommit in med en kostnadsnyttoanalys som jämför behandling med Terrosa i 24 månader mot behandling med Sondelbay i 18 månader. TLV bedömer att det finns vissa osäkerheter i företagets hälsoekonomiska analys. I TLV:s scenarioanalyser understiger dock

kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vad TLV vanligtvis accepterar för sjukdomar med medelhög svårighetsgrad.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaderna för användning av Terrosa är rimliga och att kriterierna i 15 § förmånslagen även i övrigt är uppfyllda. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor: Subventioneras endast för behandling i upp till 24 månader vid bekräftad osteoporos med ökad frakturrisk för 1. Män och postmenopausala kvinnor med minst en tidigare klinisk kotfraktur. 2. Män och kvinnor med minst en tidigare klinisk kotfraktur och som ska behandlas med glukokortikoider i minst sex månader.

9 Regler och praxis

9.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

Bilagor

Bilaga 1 – Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket
Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

10 Referenser

[1] Socialstyrelsen, "Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar – Reumatoid artrit, axial spondylartrit, psoriasisartrit, artros och osteoporos," 2021-01-20 2021.

[2] SBU • Statens beredning för medicinsk utvärdering, "Osteoporos – prevention, diagnostik och behandling," 2003. [Online]. Available: https://www.sbu.se/contentassets/1bdab12b6815495bb74203f6ce101230/osteoporos slut.pdf

[3] K. Axelsson and L. M., "Ny vårdrutin minskar risken för upprepade frakturer," *Läkartidningen,* vol. 13-14, 2020 2020.

[4] Läkemedelsverket, "Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer, behandlingsrekommendation," 2020. [Online]. Available: https://www.lakemedelsverket.se/globalassets/dokument/behandling-och-forskrivning/behandlingsrekommendationer/behandlingsrekommendation/behandlingsrekommendation-osteoporos.pdf.

[5] I. Takacs, E. Jokai, D. E. Kovats, and I. Aradi, "The first biosimilar approved for the treatment of osteoporosis: results of a comparative pharmacokinetic/pharmacodynamic study," *Osteoporos Int,* vol. 30, no. 3, pp. 675-683, Mar 2019, doi: 10.1007/s00198-018-4741-0.

[6] R. M. Neer *et al.*, "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis," *N Engl J Med,* vol. 344, no. 19, pp. 1434-41, May 10 2001, doi: 10.1056/NEJM200105103441904.

[7] J. M. Kaufman *et al.*, "Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy," *Osteoporos Int,* vol. 16, no. 5, pp. 510-6, May 2005, doi: 10.1007/s00198-004-1713-3.

[8] E. S. Orwoll *et al.*, "The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis," *J Bone Miner Res,* vol. 18, no. 1, pp. 9-17, Jan 2003, doi: 10.1359/jbmr.2003.18.1.9.

[9] K. G. Saag *et al.*, "Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis," *N Engl J Med,* vol. 357, no. 20, pp. 2028-39, Nov 15 2007, doi: 10.1056/NEJMoa071408.

[10] European, Medicines, and Agency, "Forsteo : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation," 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/forsteo-epar-procedural-steps-taken-and-scientific-information-after-authorisation_en.pdf.

[11] K. G. Saag *et al.*, "Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial," *Arthritis Rheum,* vol. 60, no. 11, pp. 3346-55, Nov 2009, doi: 10.1002/art.24879.

[12] B. M. Obermayer-Pietsch *et al.*, "Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment," *J Bone Miner Res,* vol. 23, no. 10, pp. 1591-600, Oct 2008, doi: 10.1359/jbmr.080506.

[13] R. Lindsay, J. H. Krege, F. Marin, L. Jin, and J. J. Stepan, "Teriparatide for osteoporosis: importance of the full course," *Osteoporos Int,* vol. 27, no. 8, pp. 2395-410, Aug 2016, doi: 10.1007/s00198-016-3534-6.

[14] P. Geusens *et al.*, "Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial," *J Bone Miner Res,* vol. 33, no. 5, pp. 783-794, May 2018, doi: 10.1002/jbmr.3384.

[15] D. L. Kendler *et al.*, "Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial," *Lancet,* vol. 391, no. 10117, pp. 230-240, Jan 20 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

[16] B. L. Langdahl *et al.*, "Fracture Rate, Quality of Life and Back Pain in Patients with Osteoporosis Treated with Teriparatide: 24-Month Results from the Extended Forsteo Observational Study (ExFOS)," *Calcif Tissue Int,* vol. 99, no. 3, pp. 259-71, Sep 2016, doi: 10.1007/s00223-016-0143-5.
[17] N. Napoli *et al.*, "Effects of Teriparatide in Patients with Osteoporosis in Clinical Practice: 42-Month Results During and After Discontinuation of Treatment from the European Extended Forsteo(R) Observational Study (ExFOS)," *Calcif Tissue Int,* vol. 103, no. 4, pp. 359-371, Oct 2018, doi: 10.1007/s00223-018-0437-x.
[18] FASS, "Terrosa - produktresumé," 2025. [Online]. Available: https://www.fass.se.
[19] S. Davis *et al.*, "Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation," *Health Technol Assess,* vol. 24, no. 29, pp. 1-314, Jun 2020, doi: 10.3310/hta24290.
[20] A. Diez-Perez, F. Marin, E. F. Eriksen, D. L. Kendler, J. H. Krege, and M. Delgado-Rodriguez, "Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis," *Bone,* vol. 120, pp. 1-8, Mar 2019, doi: 10.1016/j.bone.2018.09.020.
[21] E. L. Simpson *et al.*, "Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis," *Bone,* vol. 130, p. 115081, Jan 2020, doi: 10.1016/j.bone.2019.115081.
[22] D. M. Black *et al.*, "Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual patient data from multiple randomised controlled trials," *Lancet Diabetes Endocrinol,* vol. 8, no. 8, pp. 672-682, Aug 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30159-5.
[23] D. Willems, M. K. Javaid, R. Pinedo-Villanueva, C. Libanati, A. Yehoshua, and M. Charokopou, "Importance of Time Point-Specific Indirect Treatment Comparisons of Osteoporosis Treatments: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analyses," *Clin Ther,* vol. 44, no. 1, pp. 81-97, Jan 2022, doi: 10.1016/j.clinthera.2021.11.015.
[24] J. A. Kanis *et al.*, "Long-term risk of osteoporotic fracture in Malmo," *Osteoporos Int,* vol. 11, no. 8, pp. 669-74, 2000, doi: 10.1007/s001980070064.
[25] J. A. Kanis, A. Oden, O. Johnell, B. Jonsson, C. de Laet, and A. Dawson, "The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds," *Osteoporos Int,* vol. 12, no. 5, pp. 417-27, 2001, doi: 10.1007/s001980170112.