

Ischemische hartziekten: Romosozumab

7398

3P-MACE = three-point major adverse cardiovascular event

4P-MACE = four-point major adverse cardiovascular event

ARCH = active-controlled fracture study in postmenopausal women with osteoporosis at high risk

CV = cardiovasculair(e)

CVA = cerebro vasculair accident

IC= information component

IC025 = lower end of 95% credibility interval

MACE= major adverse cardiac events

MI = myocardiinfarct

OR = odds ratio

RCT = randomized clinical trial

ROR = reporting odds ratio

RR = risk ratio

SmPC = summary of product characteristics

Datum literatuursearch: 31-08-2021

CONCLUSIE

Het is onzeker of romosozumab het risico op ischemische hartziekten verhoogt.

In de SmPC en conceptringlijn Osteoporose en fractuurpreventie staat vermeld dat romosozumab gecontraïndiceerd is bij een voorgeschiedenis van myocardiinfarct of beroerte. Deze waarschuwingen zijn gebaseerd op één RCT waarbij sprake was van een significant verhoogd cardiovasculair risico voor romosozumab ten opzichte van alendroninezuur (1). Dit is echter niet overtuigend bevestigd in de gepoolde resultaten van twee latere meta-analyses (Lv et al 2020, Kaveh et al 2020). Voor beide meta-analyses geldt echter dat de follow-up duur van geïncludeerde studies maximaal 12 maanden was. Dit is mogelijk niet lang genoeg voor bepaalde cardiovasculaire processen en daarmee niet lang genoeg om het potentiële verschil tussen behandelingen te laten zien. Daarnaast waren de patiëntaantallen van de RCT's opgenomen in de meta-analyses klein.

De retrospectieve databasestudie van Vestergaard Kvist et al. laat een potentiële associatie tussen romosozumab en MACE, MI, beroerte en CV sterfte zien (Verstergaard Kvist et al 2021).

Bovenstaande punten tezamen zorgen ervoor dat er onvoldoende bewijs is om de opgenomen waarschuwing te ontkrachten.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Sclerostine inhibeert mogelijk de vorming van gecalcificeerde plaques middels de Wnt signaling pathway en oefent daarmee een cardio-protectieve werking uit. Romosozumab als sclerostineremmer kan Wnt signalering moduleren, met als mogelijk gevolg vasculaire calcificatie en in het specifiek atherosclerose (Verstergaard Kvist et al 2021).

De meta-analyse van Lv et al. toonde een significant toegenomen risico bij gebruik van romosozumab voor enkel het gecombineerde eindpunt bestaande uit CV sterfte, sterfte, MI, beroerte en hartfalen t.o.v. placebo en andere therapieën. De sensitiviteitsanalyse middels een random effects model liet ditzelfde resultaat echter niet zien (Lv et al 2020). De meta-analyse van Kaveh et al. liet een verhoging zien in het risico op het optreden van een cardiovasculaire ernstige event en cardiovasculaire sterfte bij romosozumab gebruikers t.o.v. placebo. Dit was echter niet-significant (Kaveh et al 2020).

1. Saag K, Petersen J, Brandi M, Karaplis A, Lorentzon M, Thomas T et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporose. *N. Engl. J. Med.* 2017, 377, 1417-1427.

PICO

P(atient)	Patiënt met ischemische hartziekte (incl. angina)
I(ntervention)	Romosozumab
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Risico op verergering/recidief ischemische hartziekten

Zoektermen:**PUBMED:**

((Romosozumab AND (ischem* OR myocard* OR stroke OR cardi* OR angina pectoris OR coronar* OR atherosclerosis))

EMBASE:

romosozumab AND ('ischemic heart disease'/exp OR 'ischemic heart disease' OR 'heart infarction'/exp OR 'heart infarction' OR 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris')

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van romosozumab op het ontstaan van cardiovasculaire events.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Linong J. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: systematic review and meta-analysis. <i>Bone</i> 2020;130:115121. Meta-analyse	Resultaten - Meta-analyse van 6 RCT's die het effect van romosozumab (210 mg per maand) op cardiovasculaire eindpunten onderzocht bij patiënten met primaire osteoporose. - n=6116 patiënten ontvingen romosozumab en n=6103 patiënten ontvingen placebo, alendronaat of teriparatide. - De auteurs stelden de volgende gecombineerde eindpunten op: 3P-MACE (bestaande uit CV sterfte of sterfte, MI en beroerte) 4P-MACE (bestaande uit 3P-MACE en hartfalen) - Een samengestelde cardiovasculaire (CV) uitkomst (bestaande uit beroerte, atriumfibrilleren, hartfalen en coronaire hartziekte) - Romosozumab toonde geen verschil met placebo in de samengestelde CV uitkomst (RR = 1.26 [95%BI 0,95-1,68], p=0,11, I² = 0%) en 3P-MACE (RR = 1,41 [95%BI 0,99-2,02], p = 0,06, I² = 15%), maar wel een toename in het risico op 4P-MACE (RR = 1,39 [95%BI 1,01-1,90], p=0,04, I²=0%). - De sensitiviteitsanalyse middels een random effects model liet echter geen verschil zien tussen placebo en romosozumab voor 4P-MACE (RR = 1,36 [95%BI 0,99-1,87], p=0,06, I² = 0%). - Het risico op specifieke CV uitkomsten zoals CV sterfte of sterfte, MI, beroerte, atriumfibrilleren, hartfalen, aneurysma van de aorta, intracraniaal aneurysma, aortic dissectie, aortaklepziekte en hypertensie waren niet toegenomen bij het gebruik van romosozumab (allen p>0,05) Opmerkingen auteurs - De auteurs concluderen dat romosozumab mogelijk het risico op 4P-MACE zou kunnen vergroten. - CV sterfte data was vaak niet opgenomen in trials waardoor data van sterfte door alle oorzaken genomen moest worden en baseline CV risico data (aanwezigheid atherosclerotische CV ziekte,

	hartziekten, diabetes en nieraandoeningen) was ook vaak niet aanwezig. • 12-36 maanden follow-up is mogelijk niet lang genoeg waardoor het aantal CV events mogelijk onderschat is. Opmerkingen KNMP • Maximale duur van de studies was 12 maanden • De auteurs hadden primaire data uit de database van de klinische trials gehaald als deze niet in de publicatie waren opgenomen. • Vooral oudere mannen en postmenopauzale vrouwen met osteoporose waren vertegenwoordigd binnen de RCT's van deze meta-analyse. Het is niet duidelijk of de resultaten ook naar andere populaties te vertalen zijn.
Kaveh S. Hosseinfard H, Ghadimi N, Vojdanian M, Aryankhesal R. Efficacy and safety of romosozumab in treatment for low bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Rheumatol.</i> 2020;39:3261-3276. Meta-analyse	Resultaten • Meta-analyse van 7 studies waarbij gekeken werd naar het effect van romosozumab (70-210 mg per maand) versus placebo bij patiënten met osteoporose en/of lage botmineraaldichtheid. Het secundaire eindpunt was het risico op bijwerkingen, waaronder <i>adjudicated cardiovascular serious events</i> (romosozumab n=3752 en placebo n=3673) and <i>adjudicated cardiovascular death</i> (romosozumab n=3744 en placebo n=3657). • <i>Adjudicated cardiovascular serious events</i> romosozumab 210 mg vs placebo: OR=0.89, 95% CI: 0,59-1,34). <i>Adjudicated cardiovascular death</i> romosozumab 210 mg vs placebo: OR = 0,89; 95% CI: 0,46-1,74. • De resultaten waren niet statistisch significant. Opmerkingen auteurs • Analyse van andere romosozumab doseringen was niet mogelijk vanwege een te klein aantal studies of onvoldoende data. Opmerkingen KNMP • De auteurs hebben gekeken naar <i>adjudicated cardiovascular serious events</i> en <i>adjudicated cardiovascular death</i>. Echter is niet beschreven wat de criteria voor deze uitkomstmaten waren. • Inclusie van dezelfde studies als bij de Lv et al., maar hier is enkel naar gepubliceerde resultaten gekeken. Daardoor zijn in de veiligheidsanalyses slechts 2 studies meegenomen (en niet de 6 van Lv et al.). Hierbij is de ARCH trial, de primaire trial die een toegenomen incidentie van MACE liet zien, niet geïnccludeerd.
Vestergaard Kvist A et al. Cardiovascular Safety Profile of Romosozumab: A Pharmacovigilance Analysis of the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). <i>J Clin Med.</i> 2021;10:1660 Retrospectieve databasestudie	Resultaten • Retrospectieve databasestudie waarin het cardiovasculaire veiligheidsprofiel van romosozumab onderzocht werd op basis van meldingen in de FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). • Data van bijwerkingen bij romosozumab gebruikers die gerapporteerd waren tussen 1 januari 2019 en 31 december 2020 werden geëxtraheerd. Er werden 1995 cases (gebruikers van romosozumab) gevonden, waarvan 59,5% afkomstig uit Japan (n=1188) en 39,4% afkomstig uit de Verenigde Staten (n=787). • De primaire uitkomstmaat was MACE (MI, beroerte of CV sterfte) waarvan 206 gevallen waren geïdentificeerd onder de cases (n=164 (79,6%) voor Japan en n=41 (19,9%) voor de Verenigde Staten (VS)).

- De gemiddelde leeftijd van patiënten met MACE (81,2 jaar, sd 9,5) was significant hoger dan patiënten zonder een CV event (76,4 jaar, sd 9,9, $p < 0,05$). Ook kwam MACE significant vaker voor bij mannen en gebruikten patiënten met MACE vaker cardioprotectieve medicatie zoals calciumantagonisten, plaatjesremmers, angiotensinereceptorblokkers, bètablokkers en anticoagulantia dan patiënten zonder CV events.
- In de disproportionaliteiten-analyse zijn de *reporting odds ratio* (ROR) en de *information component* (IC) berekend om vast te stellen of de CV-uitkomstmaten geassocieerd zijn met gebruik van romosozumab. Deze lieten een verhoogde rapportage zien voor MACE en de individuele uitkomsten MI, beroerte en CV sterfte, maar niet voor andere CV events.
 - MACE: ROR 4,07, [95%BI 2,39-6,93]; IC025 1,67
 - MI: ROR 3,10, [95%BI:1,43-6,72]; IC025 1,06.
 - Beroerte: ROR 3,46, [95%BI: 1,81-6,69]; IC025 1,37.
 - CV sterfte: ROR 4,90, [95%BI: 2,55-9,40]; IC025 1,85.
 - Andere CV events: ROR 1,61, [95%BI: 0,79-3,29], IC025 0,23.
 - Algemene cardiale events (coronaire arterie ziekte of cardiale stoornis): ROR 1,61, [95%BI 0,55-3,92]; IC025 -0,31.
 - Bloedingen: ROR 1,42, [95%BI 0,55-3,64]; IC025 -0,28
 - Trombose: ROR 1,81, [95% BI 0,74-4,44]; IC025 0,12
- Stratificatie op geslacht en herkomst liet vergelijkbare resultaten zien voor de MACE uitkomsten. Bij stratificatie naar herkomst van de melding werd geen disproportionaliteit gevonden voor MACE in de VS (ROR 1,83, [95%BI: 0,80-4,00]; IC025 0,32). Ditzelfde gold voor MI en CV sterfte. Voor beroerte werd wel significante disproportionaliteit gevonden.

Opmerkingen auteurs

- De auteurs concluderen dat op basis van deze resultaten niet kan worden uitgesloten dat er een verhoogd CV risico is met romosozumab.
- Patiënten met MACE waren ouder en gebruikten vaker cardioprotectieve medicatie. Mogelijk was het uitgangsriskico op CV complicaties hoger voor deze patiënten.
- De meeste meldingen waren afkomstig uit Japan, waar romosozumab in eerste instantie geregistreerd was voor zowel mannen als vrouwen. Ook waren er geen waarschuwingen m.b.t. CV risico opgenomen. In de VS is romosozumab geregistreerd voor postmenopauzale vrouwen en is een black-box warning voor CV risico opgenomen.
- Als beperkingen noemen de auteurs reporting bias (waaronder verschil tussen Japan en VS), confounding en het feit dat causaliteit niet kan worden aangetoond.

Opmerkingen KNMP:

De medische voorgeschiedenis van de patiënten in de FAERS-database is onbekend. Ook is onzeker of alle co-medicatie is vastgelegd. Hierdoor is niet te bepalen of beide groepen hetzelfde uitgangsriskico op CV uitkomsten hadden.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Conceptrichtlijn Osteoporose en fractuurpreventie, Nederlandse Internisten Vereniging (mei 2021)	Een myocardinfarct of CVA in de voorgeschiedenis is een (absolute) contra-indicatie voor romosozumab. Bij romosozumab is in één studie een statistisch significant hoger risico op cardiovasculair events gevonden wanneer vergeleken met alendroninezuur: 2,5% versus 1,9% (Saag, 2017t al). In een studie versus placebo werd geen verschil in cardiovasculaire events gedurende de 12 maanden van toediening gevonden tussen 20 romosozumab en placebo (Cosman, 2016). Het middel is in Nederland in Q1 geregistreerd voor postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose met een hoog risico op fracturen, die geen cardiovasculair event (myocardinfarct of CVA) hebben gehad.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC Evenity 105 mg 08-09-2021	4.3 Contra-indicaties Voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte 4.4 Waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik In gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken werd een toename in ernstige cardiovasculaire (myocardinfarct en beroerte) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met romosozumab, in vergelijking met controlemiddelen. Er geldt een CI voor het gebruik van romosozumab bij patiënten die eerder een myocardinfarct of beroerte hebben gehad. Bij de bepaling of romosozumab gebruikt kan worden bij een individuele patient, moet er rekening gehouden worden met het risico op fracturen het komende jaar en het cardiovasculaire risico, op basis van risicofactoren (bijv. vastgestelde cardiovasculaire aandoening, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken, ernstige nierfunctiestoornis, leeftijd). Romosozumab mag uitsluitend worden gebruikt als de voorschrijver en de patiënt het erover eens zijn dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als een patiënt een myocardinfarct of een beroerte krijgt tijdens de behandeling, moet de behandeling met romosozumab worden stopgezet.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021