

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

### **Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen)**

Vom 3. September 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 20. August 2020 (BAnz AT 22.09.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Romosozumab wie folgt ergänzt:**

## **Romosozumab**

Beschluss vom: 3. September 2020

In Kraft getreten am: 3. September 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Dezember 2019):**

EVENTY ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure:**

Hinweis für einen geringen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko:

Studie ARCH: Romosozumab (12 Monate) gefolgt von Alendronsäure (mindestens 12 Monate) vs. Alendronsäure (mindestens 24 Monate), Datenschnitte zu Monat 12 (Romosozumab vs. Alendronsäure, Datenschnitt ergänzend dargestellt) und zu Monat 24 bzw. Gesamtstudienperiode (Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure)

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-24) und Addendum (A20-67) sofern nicht anders indiziert.

## Mortalität

Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtmortalität<sup>a</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	k. A. 30 (1,5)	2014	k. A. 22 (1,1)	1,37 [0,79; 2,37]; 0,26
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>	2040	k. A. 101 (5,0)	2014	k. A. 103 (5,1)	0,98 [0,74; 1,29]; 0,87

## Morbidität

<b>klinische vertebrale Frakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	– 10 (0,5)	2047	– 18 (0,9)	RR: 0,56 [0,26; 1,20]; 0,135 <sup>c</sup>
Monat 24 <sup>b</sup>	2046	– 18 (0,9)	2047	– 44 (2,1)	RR: 0,41 [0,24; 0,71]; < 0,001 <sup>c</sup>
<b>major nicht vertebrale Frakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 59 (2,9)	2047	n. e. 88 (4,3)	0,67 [0,48; 0,94]; 0,019
Monat 24	2046	k. A. 146 (7,1)	2047	k. A. 196 (9,6)	0,73 [0,59; 0,90]; 0,004

<b>- Hüftfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 14 (0,7)	2047	n. e. 22 (1,1)	0,64 [0,33; 1,26]; 0,19
Monat 24	2046	k. A. 41 (2,0)	2047	k. A. 66 (3,2)	0,62 [0,42; 0,92]; 0,015
<b>- Beckenfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 1 (< 0,1)	2047	n. e. 8 (0,4)	0,13 [0,02; 1,03]; 0,022
Monat 24	2046	k. A. 5 (0,2)	2047	k. A. 17 (0,8)	0,29 [0,11; 0,78]; 0,009
<b>- distale Oberschenkelfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 1 (< 0,1)	2047	n. e. 1 (< 0,1)	1,01 [0,06; 16,10]; > 0,999
Monat 24	2046	k. A. 11 (0,5)	2047	k. A. 7 (0,3)	1,56 [0,60; 4,01]; 0,36
<b>- proximale Schienbeinfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 2 (< 0,1)	2047	n. e. 4 (0,2)	0,48 [0,09; 2,63]; 0,39
Monat 24	2046	k. A. 4 (0,2)	2047	k. A. 6 (0,3)	0,65 [0,18; 2,29]; 0,49
<b>- Rippenfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 5 (0,2)	2047	n. e. 10 (0,5)	0,49 [0,17; 1,44]; 0,19
Monat 24	2046	k. A. 13 (0,6)	2047	k. A. 23 (1,1)	0,56 [0,29; 1,11]; 0,094
<b>- proximale Oberarmfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 5 (0,2)	2047	n. e. 10 (0,5)	0,51 [0,17; 1,50]; 0,21
Monat 24	2046	k. A. 17 (0,8)	2047	k. A. 28 (1,4)	0,60 [0,33; 1,09]; 0,091

<b>- Unterarmfrakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2046	n. e. 33 (1,6)	2047	n. e. 42 (2,1)	0,80 [0,50; 1,25]; 0,32
Monat 24	2046	k. A. 65 (3,2)	2047	k. A. 73 (3,6)	0,89 [0,63; 1,24]; 0,47
<b>nicht major nicht vertebrale Frakturen</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	Endpunkt nicht separat ausgewertet				
Monat 24	Endpunkt nicht separat ausgewertet				

Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>9</sup>
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ≥ 10 Punkte<sup>P</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	1658	590 (35,6)	1676	571 (34,1)	1,05 [0,95; 1,15]; 0,421
Monat 24	1665	795 (47,7)	1684	791 (47,0)	1,02 [0,95; 1,09]; 0,742

Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure			Alendronsäure			Romosozumab bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 bzw. Monat 24 MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 bzw. Monat 24 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert

<b>stärkster Schmerz (mBPI-SF)<sup>d</sup></b>							
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	1547	3,9 (2,8)	-0,7 (0,1)	1532	4,0 (2,9)	-0,5 (0,1)	-0,1 [-0,29; 0,05]; 0,18
Monat 24	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>						
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	1557	67,7 (20,5)	3,6 (0,4)	1540	67,8 (20,6)	3,0 (0,4)	0,5 [-0,63; 1,67]; 0,37
Monat 24	keine verwertbaren Daten <sup>e</sup>						

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure			Alendronsäure			Romosozumab bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 bzw. Monat 24 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 bzw. Monat 24 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>OPAQ-SV<sup>a</sup></b>							
Monat 12 (ergänzend dargestellt)							
Physische Funktion- alität	1562	67,6 (23,4)	2,7 (0,4)	1550	67,1 (23,0)	1,6 (0,4)	1,1 [0,06; 2,15]; 0,038 Hedges' g <sup>f</sup> : 0,07 [0,004; 0,14]
Emotionaler Status	1560	53,7 (22,9)	1,7 (0,4)	1544	52,8 (22,8)	1,7 (0,4)	0,0 [-1,05; 1,13]; 0,94
Rücken- schmerzen	1561	51,3 (26,9)	7,1 (0,5)	1546	51,6 (26,9)	6,1 (0,5)	1,0 [-0,44; 2,44]; 0,17
Monat 24	keine verwertbaren Daten <sup>f</sup>						

**Nebenwirkungen**

Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert <sup>g</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)<sup>h</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	1528 (74,9)	2014	1560 (77,5)	-
Gesamtstudien- periode <sup>s</sup>	2040	1761 (86,3)	2014	1776 (88,2)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>h</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	238 (11,7)	2014	239 (11,9)	0,98 [0,83; 1,16]; 0,846
Gesamtstudien- periode <sup>s</sup>	2040	568 (27,8)	2014	553 (27,5)	1,01 [0,92; 1,12]; 0,806
<b>Abbruch wegen UE<sup>h,i</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	68 (3,3)	2014	64 (3,2)	1,05 [0,75; 1,47]; 0,791
Gesamtstudien- periode <sup>s</sup>	2040	142 (7,0)	2014	152 (7,5)	0,92 [0,74; 1,15]; 0,505
<b>Osteonekrose des Kiefers<sup>j</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	0 (0)	2014	0 (0)	-
Gesamtstudien- periode <sup>s</sup>	2040	2 (< 0,1)	2014	1 (< 0,1)	1,97 [0,18; 21,76]; > 0,999
<b>symptomatische atypische Oberschenkelfraktur</b>					
Keine verwertbaren Daten <sup>k</sup>					
<b>Atypische Oberschenkelfrakturen<sup>o</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	0 (0,0)	2014	0 (0,0)	n. b.

Gesamtstudien- periode <sup>s</sup>	2040	3 (0,1)	2014	4 (0,2)	0,74 [0,17; 3,30]; 0,725
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	494 (24,2)	2014	541 (26,9)	0,90 [0,81; 1,00]; 0,056
Gesamtstudien- periode <sup>s</sup>	2040	777 (38,1)	2014	796 (39,5)	0,96 [0,89; 1,04]; 0,350
<b>adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUE<sup>l</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien- population	2040	50 (2,5)	2014	38 (1,9)	1,30 [0,86; 1,97]; 0,237
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	44 (2,3)	1890	30 (1,6)	1,45 [0,91; 2,29]; 0,127
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien- population	2040	144 (7,1)	2014	137 (6,8)	1,04 [0,83; 1,30]; 0,758
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	128 (6,7)	1890	119 (6,3)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,646
<b>- kardiales ischämisches Ereignis</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien- population	2040	16 (0,8)	2014	6 (0,3)	2,63 [1,03; 6,71]; 0,052
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	15 (0,8)	1890	5 (0,3)	2,96 [1,08; 8,13]; 0,041
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien- population	2040	32 (1,6)	2014	25 (1,2)	1,26 [0,75; 2,12]; 0,424
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	28 (1,5)	1890	23 (1,2)	1,20 [0,69; 2,08]; 0,574
<b>- zerebrovaskuläres Ereignis</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien- population	2040	16 (0,8)	2014	7 (0,3)	2,26 [0,93; 5,47]; 0,092



Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	15 (0,8)	1890	4 (0,2)	3,70 [1,23; 11,12]; 0,019
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien-population	2040	47 (2,3)	2014	27 (1,3)	1,72 [1,07; 2,75]; 0,025
Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	41 (2,1)	1890	23 (1,2)	1,76 [1,06; 2,92]; 0,032
<b>- Tod<sup>n</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien-population	2040	17 (0,8)	2014	12 (0,6)	1,40 [0,67; 2,92]; 0,457
Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	14 (0,7)	1890	11 (0,6)	1,26 [0,57; 2,76]; 0,689
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien-population	2040	67 (3,3)	2014	68 (3,4)	0,97 [0,70; 1,36]; 0,930
Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	63 (3,3)	1890	61 (3,2)	1,02 [0,72; 1,44]; 0,928
<b>- Herzinsuffizienz</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien-population	2040	4 (0,2)	2014	8 (0,4)	0,49 [0,15; 1,64]; 0,263
Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	4 (0,2)	1890	6 (0,3)	0,66 [0,19; 2,33]; 0,546
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien-population	2040	14 (0,7)	2014	25 (1,2)	0,55 [0,29; 1,06]; 0,078
Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	12 (0,6)	1890	21 (1,1)	0,56 [0,28; 1,14]; 0,118
<b>- nicht koronare Revaskularisierung</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien-population	2040	3 (0,1)	2014	5 (0,2)	0,59 [0,14; 2,48]; 0,505
Sensitivitäts-analyse <sup>m</sup>	1916	1 (< 0,1)	1890	5 (0,3)	0,20 [0,02; 1,69]; 0,122

Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien- population	2040	7 (0,3)	2014	10 (0,5)	0,69 [0,26; 1,81]; 0,477
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	3 (0,2)	1890	8 (0,4)	0,37 [0,10; 1,39]; 0,143
<b>- peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung</b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudien- population	2040	0 (0)	2014	2 (< 0,1)	0,20 [0,01; 4,11]; 0,247
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	0 (0)	1890	1 (< 0,1)	0,33 [0,01; 8,07]; 0,497
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudien- population	2040	2 (< 0,1)	2014	5 (0,2)	0,39 [0,08; 2,03]; 0,286
Sensitivitäts- analyse <sup>m</sup>	1916	2 (0,1)	1890	4 (0,2)	0,49 [0,09; 2,69]; 0,450

- a. Daten der Safety-Population; in Modul 4 A stellt der pU für den Endpunkt Gesamtmortalität UEs, die zum Tod führten, dar. Aus den vorliegenden Quellen geht hervor, dass bezogen auf die randomisierten Patientinnen bei 106 Patientinnen im Interventionsarm bzw. 113 Patientinnen im Vergleichsarm Todesfälle auftraten, allerdings liegt für diese Angaben kein HR vor.
- b. Es handelt sich um die Angaben für den Zeitraum, für den die Werte für alle Frauen für den individuellen Beobachtungszeitraum von Studienbeginn bis Monat 24 eingehen; für die primäre Analyseperiode (mediane Beobachtungsdauer 33 Monate) liegen keine Daten vor.
- c. Berechnung des IQWiG von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode)
- d. gemessen mit der Skala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Item 3); Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Romosozumab.
- e. Keine verwertbaren Daten, da > 30 % der Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. In den vorliegenden Auswertungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.
- f. Zu Monat 24 wurden > 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt.
- g. Mantel-Haenszel-Methode ohne Kovariatenadjustierung, Fishers exakter Test
- h. Basierend auf vom pU vorgelegte Auswertungen ohne Erfassung von osteoporotischen Ereignissen. Der pU rechnet nicht die PTs Knochenschmerzen, Wirbelsäulenschmerz und Fraktur des Fußes heraus, obwohl bei diesen Ereignissen mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls ein Bezug zur Grunderkrankung besteht. Da diese Ereignisse jedoch bei weniger als 3 % der Patientinnen aufgetreten sind, bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.
- i. Es handelt sich um Therapieabbrüche wegen UEs; 43 Patientinnen (2,1 %) im Interventionsarm bzw. 44 Patientinnen (2,2 %) im Vergleichsarm brachen außerdem die Studie wegen UEs ab.
- j. Ereignisse einer vom pU prädefinierten MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste; die aufgetretenen PTs wurden durch ein Adjudizierungskomitee bewertet. Zudem gibt der pU in Modul 4 A an, dass auch Ereignisse, die nach Sichtung der Prüfbogen identifiziert und durch ein Adjudizierungskomitee zugeordnet wurden, erfasst wurden. Es liegen diskrepante Angaben zwischen Registereintrag und Modul 4 A vor. Aus dem Registereintrag geht hervor, dass im Vergleichsarm je 1 Patient mit Ereignis der PTs „Osteonekrose“, „Osteonekrose des Kiefers“, „Kieferschmerzen“ und „Osteomyelitis“ aufgetreten ist. Für den Interventionsarm traten laut Registereintrag keine Ereignisse auf. Aufgrund der geringen Ereignisse ist dies nicht relevant für die Nutzenbewertung.
- k. Der pU legt zwar Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen vor, nicht jedoch separat zu symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen.
- l. Alle Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUEs, die mit einem PT (MedDRA-Terminologie) einer vom pU prädefinierten PT-Liste übereinstimmen, und alle von der Prüfarztin bzw. vom Prüfarzt für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUEs wurden durch ein Adjudizierungskomitee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Die Darstellung erfolgte für jegliche positiv-adjudizierte kardiovaskuläre SUEs sowie für die SUEs der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung). In Bezug auf die betrachteten PTs liegen vereinzelte Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor, die jeweiligen Gesamtraten unterscheiden sich jedoch nicht zwischen Modul 4 A und Modul 5.
- m. Sensitivitätsanalyse: unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Gesamtstudienperiode
- n. Zu dieser Einzelkomponente wurde neben „Tod mit kardiovaskulären Bezug“ auch „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ gezählt.
- o. Ereignisse einer vom pU prädefinierten MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste; die aufgetretenen PTs wurden durch ein Adjudizierungskomitee bewertet.
- p. Patientinnen mit einer klinischen relevanten Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zum Ausgangswert

- q. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.
- r. Berechnung des IQWiG
- s. Die Analyse der Endpunkte beruht auf der Gesamtstudienperiode (letzter verfügbarer Analysezeitpunkt für diese Endpunkte zu Studienende am 29.06.2017).

Verwendete Abkürzungen:

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; LAD: Limited Activity Days; MD: Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; mBPI-SF: Modified Brief Pain Inventory Short Form; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↑↑	Vorteile bei der Vermeidung von klinisch vertebralem Frakturen, major nicht vertebralem Frakturen (Hüft- und Beckenfrakturen)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	↓↓	Nachteile in dem Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n.b.: nicht bewertbar

### 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko  
ca. 475 000 Patienten

### 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Evenity® (Wirkstoff: Romosozumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. August 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evenity-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/evenity-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Romosozumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Osteoporose erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung muss der pharmazeutische Unternehmer ein Schulungsprogramm für die zugelassene Indikation zur Behandlung manifester Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko implementieren.

Das Schulungsprogramm ist darauf ausgerichtet, die Risiken für die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie für Hypokalzämie und Osteonekrose des Kiefers (ONJ) weiter zu minimieren, indem die wichtigsten Sicherheitsinformationen aus Fach- und Gebrauchsinformationen betont werden.

Das Schulungsprogramm besteht aus Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten-Informationskarte.

Gemäß Fachinformation ist Romosozumab bei Patienten mit Hypokalzämie, einem vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert. Wenn ein Patient während der Therapie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erleidet, muss die Behandlung mit Romosozumab abgebrochen werden.

Vor Beginn der Therapie mit Romosozumab sollte die Hypokalzämie behandelt werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

Patienten, bei denen der Verdacht auf ONJ besteht oder die während der Behandlung mit Romosozumab eine ONJ entwickeln, sollten von einem Zahnarzt oder Oralchirurgen mit Expertise hinsichtlich ONJ behandelt werden.

Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten.

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

#### Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Romosozumab	10.507,92 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alendronsäure	193,07 €
Risedronsäure	228,11 €
Zoledronsäure	458,23 €
Denosumab	597,70 €
Teriparatid	5123,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. September 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken