



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Romosozumab

Vom 3. September 2020

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang.....	32
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	32
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>42</b>
1. Bewertungsgrundlagen.....	42
2. Bewertungsentscheidung .....	42
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
2.2 Nutzenbewertung .....	42
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	42
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	42
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	42
2.2.4 Therapiekosten.....	42
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>43</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	47
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	48
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	48
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH .....	49
5.2 Stellungnahme: Amgen GmbH .....	88

5.3	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	97
5.4	Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	117
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>125</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	125
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	141

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Romosozumab ist der 15. März 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 11. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die

Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Romosozumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Romosozumab (Evenity®) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko:

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

- Bisphosphonate (ggf. in Kombination mit Colecalciferol):  
Zoledronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure, Etidronsäure und Alendronsäure
- Denosumab
- Strontiumranelat
- Selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM): Raloxifen und Bazedoxifen

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Osteoanabole Therapeutika: Teriparatid
- Vitamin D<sub>3</sub> und Analoga
- Calciumpräparate

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor: In der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die Verordnungsfähigkeit von Calciumverbindungen (Monopräparate oder in Kombination mit Vitamin D) bzw. Vitamin D geregelt (Punkt 11 und 12).

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Behandlung von postmenopausalen Frauen, mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Demnach besteht bei allen Patientinnen im vorliegenden zugelassenen Anwendungsgebiet eine medikamentös behandlungsbedürftige Osteoporose, alle Patientinnen kommen für eine osteoporosespezifische medikamentöse Therapie in Frage.

Die systematischen Reviews und Leitlinien zeigen einen umfassenden Evidenzkörper für Bisphosphonate, SERM (Raloxifen und Bazedoxifen), Denosumab und Teriparatid. Andere Therapieoptionen (u.a. Strontiumranelat) werden nur nachrangig erwähnt und kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Dazu im Detail:

Gemäß der Leitlinie zeigen sowohl die drei Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure als auch Denosumab eine sehr gute Therapieeffizienz zur Frakturrisikoreduktion mit hohen Empfehlungsgraden. Unter den Bisphosphonaten liegen für Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure umfangreiche Daten vor, so dass sie gemäß vorliegender Evidenz sowie Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil die vorrangige Auswahl der Bisphosphonate darstellen.

Für Denosumab besteht aus aggregierten Endpunktstudien weitere gute Evidenz. Denosumab zeigte in systematischen Reviews ähnliche Ergebnisse wie die Bisphosphonate.

In Deutschland besteht für die Behandlung der Osteoporose mittels einer Hormonersatztherapie keine Zulassung. Sie ist nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Daher sind die Hormonersatztherapien hier nicht gleichermaßen zweckmäßig.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, der fehlenden Head-to-Head Vergleiche sowie dem Nebenwirkungsprofil stellt Strontiumranelat derzeit keine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Zudem ist derzeit kein Arzneimittel mit Strontiumranelat auf dem deutschen Markt verfügbar.

Raloxifen und Bazedoxifen weisen nicht für alle Frakturarten einen gleichermaßen hohen Empfehlungsgrad auf, für die spezifische Therapie soll jedoch laut Leitlinie ein

Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden, so dass die SERM nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen werden.

Umfassende Endpunktstudien konnten für Teriparatid insbesondere bei dem vorliegenden Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet, Vorteile bezüglich der Frakturrisiko zeigen.

Zusammenfassend werden in internationalen Leitlinien Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab als initiale Therapie bei den meisten Patientinnen mit einem hohen Frakturrisiko bei Osteoporose empfohlen. Bei besonders hohem Frakturrisiko werden insbesondere Teriparatid, Denosumab oder Zoledronsäure empfohlen und eingesetzt.

Es wird darauf hingewiesen, dass bei allen Patientinnen mit Osteoporose auf eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D zu achten ist.

In Deutschland besteht für die Behandlung der Osteoporose mittels einer Hormonersatztherapie keine Zulassung. Sie ist nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden somit die Bisphosphonate (Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure) oder Denosumab oder Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Romosozumab bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure wie folgt bewertet:

Für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Romosozumab die Ergebnisse der ARCH Studie vorgelegt.

Bei der ARCH Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und deutlichem Frakturrisiko untersucht wurde.

In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die in Abhängigkeit der Knochenmineraldichte (BMD) vor Studienbeginn bestehende Frakturen aufweisen mussten.<sup>2</sup>

---

2

▪ *BMD T-Score<sup>2</sup> ≤ -2,5 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 leichten vertebrale Frakturen*

In die ARCH Studie wurden 4093 Patientinnen im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Romosozumab (N = 2046) oder Alendronsäure (N = 2047) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach dem Alter zu Screening (<75/ ≥ 75 Jahre). In beiden Studienarmen erfolgte ab Monat 13 nach dem Screening eine Behandlung mit Alendronsäure. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen mindestens 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung.

Die ARCH Studie untersucht somit das Therapiekonzept einer 12-monatigen Behandlung mit Romosozumab gefolgt von der antiresorptiven Therapie mit Alendronsäure versus einer durchgängigen antiresorptiven Therapie mit dem Bisphosphonat Alendronsäure.

Die Ergebnisse zu Monat 12, welche den ausschließlichen Vergleich von Romosozumab versus Alendronsäure aufzeigen, werden ergänzend dargestellt. Gemäß Fachinformation soll nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab eine Umstellung auf eine antiresorptive Therapie erfolgen. Grundsätzlich wird zur Erhebung eines Effektes auf eine mögliche Frakturreduktion eine Studiendauer von 24 Monaten als adäquat erachtet. Daraus folgt, dass für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab der Datenschnitt zu Monat 24 bzw. der Gesamtstudienperiode aus der ARCH Studie berücksichtigt und die Ergebnisse zu Monat 12 ergänzend dargestellt werden.

Das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen, stellten in der ARCH Studie den primären Endpunkt dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (major nicht vertebrale Frakturen, nicht major nicht vertebrale Frakturen, atypische Oberschenkelfrakturen, stärkster Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Alle Patientinnen erhielten eine tägliche patientenindividuelle Begleitbehandlung mit Kalzium und Vitamin-D-Supplementen. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen unterhalb der in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen täglichen Dosierungen liegen. Romosozumab ist gemäß Fachinformation bei Patientinnen kontraindiziert, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben. In der ARCH Studie beträgt der Anteil der eingeschlossenen Patientinnen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall 6,1 Prozent. Für eine umfassende Bewertung, der Effekte von Romosozumab auf die vaskulären Ereignisse wurden Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die unter Ausschluss der Patientinnen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall durchgeführt wurden.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die Gesamtstudiendauer zwischen den Behandlungsgruppen der ARCH Studie.

- 
- *BMD T-Score ≤ -2,0 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 2 mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftrat*

## Morbidität

### *Klinische vertebrale Frakturen*

Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen wurden Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur herangezogen. Der Endpunkt wurde in der ARCH Studie a priori als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Fraktur definiert.

Es wird darauf hingewiesen, dass nach Monat 12 für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen noch kein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung von Romosozumab gegenüber Alendronsäure besteht. Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Damit ergibt sich für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen ein Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.

### *Major nicht vertebrale Frakturen*

Für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen wurden keine Frakturen mit hoher Trauma-Intensität sowie pathologische Frakturen aufgrund einer anderen Erkrankung als Osteoporose herangezogen.

Für den Endpunkt zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Der statistisch signifikante Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure zeigt sich für Hüft- und Beckenfrakturen. Nach der Behandlung von Romosozumab versus Alendronsäure über den Zeitraum von 12 Monaten zeigt sich bereits ein statistisch signifikanter Vorteil von Romosozumab auf die major nicht vertebrale Frakturen sowie für die Einzelkomponente Beckenfrakturen des kombinierten Endpunktes.

### *Nicht major nicht vertebrale Frakturen*

Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet.

### *Stärkster Schmerz (mBPI-SF)*

Die Erhebung des Endpunktes Schmerz wurde in der ARCH Studie über Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) des mBPI-SF durchgeführt. In den vorgelegten Daten liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, so dass der Endpunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab nicht einbezogen werden kann.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, so dass der Endpunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab nicht einbezogen werden kann.

## Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Daten auf Basis des Instrumente Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) als auch Limited Activity Days (LAD) vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.

In der Analyse der Ergebnisse des OPAQ-SV wurden zum relevanten Datenschnitt Monat 24 mehr als 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, daher liegen ungeachtet

der Frage der Validität des Instruments für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.

Der LAD besteht aus 3 Einzelfragen und kann somit nicht als Instrument für die Erhebung der Lebensqualität angesehen werden, insbesondere werden physische Komponenten abgefragt so dass der LAD kein geeignetes Konstrukt zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt und allenfalls Aspekte der Morbidität behandelt. Da jedoch insgesamt unklar bleibt, nach welcher Auswertungsmethode die erhobenen Daten analysiert wurden, werden die vorgelegten Daten weder für Lebensqualität noch für Morbidität berücksichtigt.

### Nebenwirkungen

#### *SUE und Abbruch wegen UE*

Für die Bewertung der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE legt der pU Auswertungen vor, in denen von ihm festgelegte osteoporotische Ereignisse nicht betrachtet wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

### Spezifische UE

#### *Atypische Oberschenkelfrakturen*

Für den Endpunkt atypische Oberschenkelfrakturen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die Gesamtstudiendauer zwischen den Behandlungsgruppen der ARCH Studie.

#### *Osteonekrose des Kiefers*

Für den Endpunkt Osteonekrose des Kiefers zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen*

Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor.

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUE*

Gemäß den Angaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) ist die Behandlung von Romosozumab bei Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen kontraindiziert. Demnach sind die Auswertungen der vaskulären spezifischen unerwünschten Ereignisse für das vorliegende Verfahren relevant.

In der ARCH Studie wurden die aufgetretenen Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUE, welche mit einem PT auf einer durch den pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten PT-Liste übereinstimmten, durch ein Adjudizierungskomitee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Zudem wurden alle vom Prüfarzt für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUE durch das beschriebene Adjustierungskomitee ebenfalls bewertet. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden jegliche positiv-adjudizierte

kardiovaskuläre SUE sowie für die SUE der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung) dargestellt.

Sowohl für den Endpunkt jegliche adjustierte kardiovaskuläre Ereignisse als auch für die Einzelkomponenten kardiales ischämisches Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis zeigt sich zu Monat 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtstudienpopulation. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen, welche Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen ausschließen, zeigen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Einzelkomponenten „zerebrovaskuläres Ereignis“ und „kardiales ischämisches Ereignis“ zeigt sich zu Monat 12 in der Gesamtstudienpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Romosozumab versus Alendronsäure. Hingegen zeigen die Sensitivitätsanalysen, welche Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen ausschließen, bereits zu Monat 12 jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Für die Einzelkomponente „zerebrovaskuläres Ereignis“ zeigt sich zu Monat 24 sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Patienten ohne vaskuläre Vorerkrankung ein signifikanter Effekt zum Nachteil von Romosozumab.

### Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure liegen aus der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtmortalität), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Alendronsäure) vor.

Es wird darauf hingewiesen, dass Daten zu Romosozumab gemäß der vorgelegten ARCH Studie für das Therapiekonzept Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vorgelegt wurden.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die vorgelegten Daten für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Für die Gesamtmortalität ist somit ein Zusatznutzen von Romosozumab nicht belegt.

Für die aufgetretenen klinisch vertebrealen Frakturen und major nicht vertebrealen Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen) zeigen sich statistisch signifikant weniger Frakturen unter der Behandlung von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar.

Für die Bewertung des Einflusses von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure auf die Lebensqualität liegen für den Behandlungszeitraum von 24 Monaten keine verwertbaren Daten vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Romosozumab an zerebrovaskulären Ereignissen. Zum Ende der Behandlungsphase über 24 Monate lagen sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Teilpopulation ohne vaskuläre

Vorerkrankung Nachteile bei der Behandlung mit Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure für das unerwünschte Ereignis zerebrovaskuläres Ereignis vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten steht einem deutlichen Vorteil, der in der vorliegenden Indikation besonders relevanten Vermeidung von Frakturen, der negative Effekt bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkrankung, der manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, wird der Nachteil bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Frakturen abgewogen.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure in der Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

#### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH, in der Romosozumab gefolgt von Alendronsäure mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure verglichen wird.

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde, deswegen kann hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Klinische vertebrale Frakturen, Major nicht vertebrale Frakturen, SUE, Abbruch wegen UE, Osteonekrose des Kiefers, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und adjustierte jegliche kardiovaskuläre SUE als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund des insgesamt geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evenity® mit dem Wirkstoff Romosozumab.

Romosozumab ist zugelassen zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH vor, in der Romosozumab (12 Monate) gefolgt von Alendronsäure (mindestens 12 Monate) mit Alendronsäure (mindestens 24 Monate) verglichen wird.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Effekt.

Romosozumab gefolgt von Alendronsäure zeigt im Vergleich zu Alendronsäure einen deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Frakturen (klinisch vertebrale Frakturen, major nicht vertebrale Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen)). Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation der manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko dar.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für die ARCH Studie zu Monat 24 keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen wurden zerebrovaskuläre Ereignisse unter Romosozumab beobachtet. Diese Beobachtung wird sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Studienteilpopulation, ohne vaskuläre Vorerkrankungen, gezeigt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen einem deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Frakturen (klinisch vertebrale Frakturen, major nicht vertebrale Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen)) negative Effekte bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es wird darauf hingewiesen, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Patientenzahlen davon ausgeht, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse des Instituts für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. (IPAM) für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland repräsentativ ist und somit für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht erfolgt. Aus methodischen Aspekten handelt es sich jedoch um regionale einzelne Krankenkassen Daten, so dass hinsichtlich der Repräsentativität (u.a. Morbiditätsstruktur) Unsicherheiten bestehen. Ergänzend fehlt eine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr 2020 indem von einer höheren Prävalenz auszugehen ist. Bei den Eingrenzungen der postmenopausalen Patientinnen als auch bei den angelegten Kriterien zur Bestimmung der Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko bestehen ebenfalls Unsicherheiten.

Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten liegt jedoch gegebenenfalls eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen vor.

## **2.3 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

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Romosozumab (EVENTY) ist auf 12 Monate begrenzt.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten.

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.

Die Anwendung von Teriparatid (Movymia) ist auf 24 Monate begrenzt.

### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Romosozumab	1 x monatlich für 12 Monate	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<u>Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko</u>				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Alendronsäure	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Risedronsäure	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zoledronsäure	1 x jährlich	1	1	1
Denosumab	1 x alle 6 Monate	2	1	2
Teriparatid	1 x täglich	365	1	365

#### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Romosozumab	210 mg	210 mg	2 x 105 mg	12	24 x 105 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<u>Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko</u>					
Alendronsäure	70 mg	70 mg	1 x 70 mg	52,1	52,1 x 70 mg
Risedronsäure	35 mg	35 mg	1 x 35 mg	52,1	52,1 x 35 mg
Zoledronsäure	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	1	1 x 5 mg
Denosumab	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	2	2 x 60 mg
Teriparatid	20 µg	20 µg	1 x 20 µg	365	365 x 20 µg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Romosozumab	2 ILO	929,62 €	1,77 €	52,19 €	875,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alendronsäure <sup>3</sup>	12 TAB	49,37 €	1,77 €	3,13 €	44,47 €
Risedronsäure <sup>3</sup>	12 FTA	58,16 €	1,77 €	3,85 €	52,54 €
Zoledronsäure <sup>3</sup>	1 INF	499,67 €	1,77 €	39,67 €	458,23 €
Denosumab	1 FER	318,07 €	1,77 €	17,45 €	298,85 €
Teriparatid	3 ILO à 600 µg	1.232,05 €	1,77 €	59,46 €	1.170,82 €
Teriparatid	1 ILO à 600 µg mit Pen	490,18 €	1,77 €	62,24 €	426,17 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tabax: 15. August 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

<sup>3</sup> Festbetrag

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 11. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Romosozumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Romosozumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 28. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. August 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	14. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. August 2020 18. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **5. Beschluss**

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 05.10.2020 B3

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

EVENTITY 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>4</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>4</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 Prüffärztin 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 vertebrealen Frakturen, major nicht vertebrealer 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

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (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**

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:\*

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)

**Mortalität**

Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure  HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<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>a</sup>	2040	k. A. 101 (5,0)	2014	k. A. 103 (5,1)	0,98 [0,74; 1,29]; 0,87

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-24) und Addendum (A20-67) sofern nicht anders indiziert.



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>Morbidität</b>					
<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



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>- 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>a</sup>		
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) <math>\geq</math> 10 Punkte<sup>b</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			Romoso- zumab 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>q</sup></b>							
<b>Monat 12 (ergänzend dargestellt)</b>							
Physische Funktionalität	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>r</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
Rückenschmerzen	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		Romoso- zumab 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)	-
Gesamtstudienperiode <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
Gesamtstudienperiode <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,1</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	68 (3,3)	2014	64 (3,2)	1,05 [0,75; 1,47]; 0,791
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>	2040	142 (7,0)	2014	152 (7,5)	0,92 [0,74; 1,15]; 0,505
<b>Osteonekrose des Kiefers<sup>l</sup></b>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)	2040	0 (0)	2014	0 (0)	-
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>	2040	2 (< 0,1)	2014	1 (< 0,1)	1,97 [0,18; 21,76]; > 0,999



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



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>d</sup>
– zerebrovaskuläres Ereignis					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudienpopulation	2040	16 (0,8)	2014	7 (0,3)	2,26 [0,93; 5,47]; 0,092
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	15 (0,8)	1890	4 (0,2)	3,70 [1,23; 11,12]; 0,019
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudienpopulation	2040	47 (2,3)	2014	27 (1,3)	1,72 [1,07; 2,75]; 0,025
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	41 (2,1)	1890	23 (1,2)	1,76 [1,06; 2,92]; 0,032
– Tod <sup>n</sup>					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudienpopulation	2040	17 (0,8)	2014	12 (0,6)	1,40 [0,67; 2,92]; 0,457
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	14 (0,7)	1890	11 (0,6)	1,26 [0,57; 2,76]; 0,689
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudienpopulation	2040	67 (3,3)	2014	68 (3,4)	0,97 [0,70; 1,36]; 0,930
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	63 (3,3)	1890	61 (3,2)	1,02 [0,72; 1,44]; 0,928
– Herzinsuffizienz					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudienpopulation	2040	4 (0,2)	2014	8 (0,4)	0,49 [0,15; 1,64]; 0,263
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	4 (0,2)	1890	6 (0,3)	0,66 [0,19; 2,33]; 0,546
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudienpopulation	2040	14 (0,7)	2014	25 (1,2)	0,55 [0,29; 1,06]; 0,078
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	12 (0,6)	1890	21 (1,1)	0,56 [0,28; 1,14]; 0,118



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>a</sup>
– nicht koronare Revaskularisierung					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudienpopulation	2040	3 (0,1)	2014	5 (0,2)	0,59 [0,14; 2,48]; 0,505
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	1 (< 0,1)	1890	5 (0,3)	0,20 [0,02; 1,69]; 0,122
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudienpopulation	2040	7 (0,3)	2014	10 (0,5)	0,69 [0,26; 1,81]; 0,477
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	3 (0,2)	1890	8 (0,4)	0,37 [0,10; 1,39]; 0,143
– peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung					
Monat 12 (ergänzend dargestellt)					
Gesamtstudienpopulation	2040	0 (0)	2014	2 (< 0,1)	0,20 [0,01; 4,11]; 0,247
Sensitivitätsanalyse <sup>m</sup>	1916	0 (0)	1890	1 (< 0,1)	0,33 [0,01; 8,07]; 0,497
Gesamtstudienperiode <sup>s</sup>					
Gesamtstudienpopulation	2040	2 (< 0,1)	2014	5 (0,2)	0,39 [0,08; 2,03]; 0,286
Sensitivitätsanalyse <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 Gesamt mortalität 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 Prüferin bzw. vom Prüfer für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUEs wurden durch ein Adjudizierungscommittee 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 kardiovaskulärem Bezug“ auch „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ gezählt.
- o: Ereignisse einer vom pU prädefinierten MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste; die aufgetretenen PTs wurden durch ein Adjudizierungscommittee 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 vertebrealen Frakturen, major nicht vertebrealen 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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Alendronsäure	193,07 €
Risedronsäure	228,11 €
Zoledronsäure	458,23 €
Denosumab	597,70 €
Teriparatid	5 123,39 €

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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. März 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Romosozumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. August 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen) - Gemeinsamer Bur



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Romosozumab
- **Handelsname:** Evenity®
- **Therapeutisches Gebiet:** Osteoporose (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.03.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.06.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang September 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Nach der regulären Anmeldung zur mündlichen Anhörung ist eine Online-Registrierung zur Teilnahme an der Videokonferenz erforderlich. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung und Online-Registrierung.

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-516)

#### Modul 1

(PDF 287,09 kB)

#### Modul 2

(PDF 325,49 kB)

#### Modul 3

(PDF 729,06 kB)

#### Modul 4

(PDF 33,74 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,83 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/529/>

15.06.2020 - Seite 1 von 3

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen) - Gemeinsamer Bur Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Romosozumab (Evenity®)

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Romosozumab zur Behandlung der schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko ist:

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid

Stand der Information: Februar 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.06.2020 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.07 MB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.07.2020
  - Mündliche Anhörung: 27.07.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155.50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Romosozumab - 2020-03-15-D-516*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 27.07.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.07.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang September 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

**Letzte Änderungen** | als **RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27.07.2020 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Romosozumab

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	03.07.2020
Amgen GmbH	06.07.2020
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	06.07.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.07.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Häck, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Gille, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Dunkel, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Nau, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Bartsch, Hr.	Ja	Jaj	Ja	Nein	Nein	Ja
Kramer, Hr.	Ja	Jaj	Ja	Nein	Nein	Ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

Datum	03. Juli 2020
Stellungnahme zu	Romosozumab/EVENITY®
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorwort zur Stellungnahme:</p> <p>Am 15. Juni 2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Dossierbewertung des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Nutzenbewertung von Romosozumab (EVENTITY®) gemäß § 35a SGB V veröffentlicht.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH (UCB) als betroffenes Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 VerfO vertreibt in Deutschland das vom IQWiG bewertete Arzneimittel EVENTITY® (Wirkstoff Romosozumab) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung.</p> <p>Romosozumab ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (1).</p> <p>Im Ergebnis bewertet das IQWiG das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) mit einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Damit kommt das IQWiG in der Gesamtschau zu einem mit der Position von UCB übereinstimmenden Ergebnis.</p> <p>UCB nimmt zur Dossierbewertung des IQWiG nachfolgend Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neben den vom IQWiG berücksichtigten Endpunkten sind nach Auffassung von UCB weitere patientenrelevante Endpunkte geeignet, um den Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie darzustellen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen liegen keine ausreichenden Informationen zur Einschätzung des Schweregrads vor. Zum Beispiel könnten Informationen zur Einschätzung der Patientinnen bezüglich Schwere der aufgetretenen Rückenschmerzen, die zur Erfassung einer klinischen vertebralen Fraktur erhoben wurde, Aufschluss über die Schwere der klinischen vertebralen Frakturen geben. Solche Daten liegen allerdings nicht vor. Daher wird der Endpunkt klinische vertebrale Frakturen der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende/nicht schwere Symptome/Folgekomplikationen zugeordnet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Klinische vertebrale Frakturen“ wird der Endpunktkategorie „schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zugeordnet.</p>	<p>Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen wurden Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur herangezogen. Der Endpunkt wurde in der ARCH Studie a priori als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Fraktur definiert. Es wird darauf hingewiesen, dass nach Monat 12 für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen noch kein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung von Romosozumab gegenüber Alendronsäure besteht. Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Damit ergibt sich für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen ein Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Im Folgenden wird der vom IQWiG angemerkte Aspekt zum Schweregrad des Endpunkts „Klinische vertebrale Frakturen“ adressiert.</p> <p>Die Diagnose von Wirbelkörperfrakturen (vertebrale Frakturen) erfolgte auf Basis der im Studienprotokoll der ARCH-Studie detailliert festgelegten Kriterien. Dazu wurden die Brust- und Lendenwirbel T4-L4 radiografisch erfasst und anhand der gängigen semiquantitativen Methode nach Genant in Abhängigkeit der Deformität in die Grade 0 bis 3 eingeteilt: Grad 0: normal (keine Fraktur), Grad 1: milde Fraktur, Grad 2: moderate Fraktur, Grad 3: schwere Fraktur (2).</p> <p>Die wissenschaftliche Literatur belegt, dass ein hoher Grad der Deformität von Wirbelkörpern mit schwerwiegenden Symptomen assoziiert ist. So gehen Wirbelkörperfrakturen vom Genant-Grad 2 und 3 mit einer für den Patienten unmittelbar erlebbaren Symptomatik einher (3-5). Zur Veranschaulichung dieses Sachverhaltes mag der Hinweis hilfreich sein, dass es sich in diesen Fällen um mittelschwere oder schwere Brüche von Wirbelkörpern handelt.</p>	<p>Für die aufgetretenen klinisch vertebrale Frakturen und major nicht vertebrale Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen) zeigen sich statistisch signifikant weniger Frakturen unter der Behandlung von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Folgen dieser Wirbelkörperdeformitäten können sich nicht nur in mehr oder weniger unmittelbaren Schmerzen, sondern auch in Fehlhaltungen, Kyphosen, Einschränkungen der Lungenfunktion, Verlust an Körpergröße und Bewegungseinschränkungen äußern. Diese beeinträchtigen die Patienten unmittelbar und sie berichten von körperlichen Einschränkungen, schlechtem Gesundheitszustand und explizit auch Hüftschmerzen (6-13). Eine Änderung um zwei Genant-Grade führt zu einer Senkung der Körpergröße um durchschnittlich 1 cm, eine Änderung um drei Genant-Grade sogar zu einer Senkung um durchschnittlich 1,5 cm (13). Eine Änderung um zwei Genant-Grade führt zu einer Senkung der Einatmungszeit um durchschnittlich 4,8 %, eine Änderung um drei Genant-Grade sogar zu einer Senkung um durchschnittlich 7,2 % (13). Patienten mit einer moderaten und/oder schweren vertebrale Fraktur (Genant-Grad 2 und/oder 3) verzeichnen ein wesentlich höheres Risiko (mehr als doppelt so hoch) für Folgefrakturen als Patienten mit milden vertebrale Frakturen oder Patienten ohne Fraktur: Relatives Risiko für klinische Folgefrakturen im Vergleich zu frakturfreiem Status: 2,50 (Genant-Grad 2 und/oder 3) vs. 1,26 (Genant-Grad 1);</p> <p>Relatives Risiko für klinische vertebrale Folgefrakturen im Vergleich zu frakturfreiem Status: 7,17 (Genant-Grad 2 und/oder 3) vs. 2,59 (Genant-Grad 1) (10).</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um die Veränderung der Wirbelkörperdeformität im Verlauf der ARCH-Studie (0 - 24 Monate) zu bewerten, wurden Übergänge von Genant-Grad 0 und 1 zu Baseline auf die symptomatischen Grade 2 und 3 bei der einzelnen Patientin betrachtet.</p> <p>Es konnte festgestellt werden, dass die überwiegende Mehrzahl (insgesamt 80,7 %; 77,8 % Romosozumab vs. 81,8 % Alendronsäure) der 62 Patientinnen mit klinischen vertebralem Frakturen in der Beobachtungsperiode (24 Monate) eine oder mehrere Veränderungen der Wirbelkörper von Genant-Grad 0 oder 1 (Baseline) zu Genant-Grad 2 und/oder 3 erlitt.</p> <p>Dies belegt einen sehr hohen Anteil von Patientinnen mit Verschlechterung zu moderaten bis schweren klinischen vertebralem Frakturen, die häufig mit einer starken, dauerhaften Symptomatik für die betroffenen Patientinnen einhergehen.</p> <p>Der Endpunkt „Klinische vertebralem Frakturen“ ist daher der Endpunktkategorie „schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zuzuordnen.</p>	
S. 20	Anmerkung:	Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation der manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko da.

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Endpunkte „Neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen“ und „Neue vertebrale Frakturen“ wurden nicht in die Bewertung des IQWiG eingeschlossen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Endpunkte „Neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen“ und „Neue vertebrale Frakturen“ werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Endpunkte „Neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen“ und „Neue vertebrale Frakturen“ sind wie im Dossier dargestellt patientenrelevant.</p>	<p><i>Klinische vertebrale Frakturen</i></p> <p>Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen wurden Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur herangezogen. Der Endpunkt wurde in der ARCH Studie a priori als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Fraktur definiert.</p>
S. 29	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, der den Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen nicht als</i></p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p><i>separaten Endpunkt heranzieht.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: keine</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Nicht major nicht vertebrale Frakturen sind in dem Endpunkt „Nicht vertebrale Frakturen“ enthalten, aber bis dato nicht separat analysiert worden. Es lässt sich jedoch eine Abschätzung durchführen, um den potenziellen Einfluss dieses Endpunkts auf die Nutzenbewertung beurteilen zu können:</p> <table border="1" data-bbox="360 922 1227 1252"> <thead> <tr> <th data-bbox="360 922 663 1098"></th> <th colspan="2" data-bbox="669 922 1227 976">Primäre Analyseperiode</th> </tr> <tr> <th data-bbox="360 981 663 1098"></th> <th data-bbox="669 981 943 1098">Romosozumab/ Alendronsäure (N = 2.046)</th> <th data-bbox="949 981 1227 1098">Alendronsäure/ Alendronsäure (N = 2.047)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="360 1098 663 1252">Patientinnen mit nicht major nicht vertebrealen Frakturen; n (%)</td> <td data-bbox="669 1098 943 1252">28 (1,4 %)</td> <td data-bbox="949 1098 1227 1252">23 (1,1 %)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (14)</p>		Primäre Analyseperiode			Romosozumab/ Alendronsäure (N = 2.046)	Alendronsäure/ Alendronsäure (N = 2.047)	Patientinnen mit nicht major nicht vertebrealen Frakturen; n (%)	28 (1,4 %)	23 (1,1 %)	<p>Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
	Primäre Analyseperiode										
	Romosozumab/ Alendronsäure (N = 2.046)	Alendronsäure/ Alendronsäure (N = 2.047)									
Patientinnen mit nicht major nicht vertebrealen Frakturen; n (%)	28 (1,4 %)	23 (1,1 %)									

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Inzidenz von nicht major nicht vertebralem Frakturen im Zeitraum der Primären Analyseperiode zeigte sich in der ARCH-Studie kein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen: RR [95 %-KI]: 1,22 [0,70; 2,11] p = 0,48. Die Frakturinzidenzen waren zwischen den Behandlungsgruppen balanciert und lagen in beiden Armen bei unter 1,5 %.</p> <p>In der Gesamtschau lässt sich somit feststellen, dass sich durch die Hinzunahme des Endpunkts „Nicht major nicht vertebrale Frakturen“ das Zusatznutzenprofil von Romosozumab nicht verändert.</p>	
S. 20	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Endpunkte zur Knochenmineraldichte (bone mineral density; BMD) wurden nicht in die Bewertung des IQWiG eingeschlossen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Knochenmineraldichte ist ein valider Surrogatparameter für die Frakturinzidenz.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>In Ergänzung zur umfangreichen Dokumentation im Nutzendossier zu Romosozumab wird nachfolgend begründet,</p>	<p>Bei der Knochenmineraldichte (BMD) handelt es sich um einen Surrogatparameter, für den im Dossier keine ausreichende Validierung vorgelegt wurde.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>warum die Knochenmineraldichte auch unter Berücksichtigung aktueller Literatur als valider Surrogatparameter für die Frakturinzidenz anzusehen ist:</p> <p>Von der Foundation for the National Institute of Health, unterstützt von der American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), wurde eine Metaregression mit 38 Studien mit 19 verschiedenen Therapien durchgeführt.</p> <p>Hierbei wurde der BMD-Behandlungseffekt von aktiver Therapie gegenüber Placebo mit dem Relativen Risiko für verschiedene Fraktorentitäten ins Verhältnis gesetzt. Es wurden relevante Korrelationen zwischen dem Anstieg der Knochenmineraldichte und der Reduktion des Frakturrisikos gezeigt (15).</p> <p>So bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- BMD an der Gesamt-Hüfte (GH), dem Oberschenkelhals (OSH) und der Lendenwirbelsäule (LWS) und dem Relativen Risiko für vertebrale Frakturen</li><li>- BMD an der GH und OSH und dem Hüftfrakturrisiko</li><li>- BMD an der LWS und dem Relativen Risiko für nicht vertebrale Frakturen.</li></ul>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konkret bedeutet dies, dass eine BMD-Differenz von 4 % an der GH das Risiko für vertebrale Frakturen um 51 %, für Hüftfrakturen um 29 % und für nicht vertebrale Frakturen um 16 % senkte. Eine BMD-Differenz von 8 % an der Lendenwirbelsäule war mit einem 62 % geringeren Risiko für vertebrale Frakturen assoziiert, einem 38 % geringeren Risiko für Hüftfrakturen und einem 21 % geringeren Risiko für nicht vertebrale Frakturen (15).</p> <p>Unter Berücksichtigung der umfangreichen Dokumentation im Dossier und der hier beschriebenen aktuellen Literatur ist die Knochenmineraldichte als valider Surrogatparameter für die Frakturinzidenz anzusehen.</p>	
S. 5, 6	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„...der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben.“</i></p> <p><i>„In der Studie ARCH wurde kein geeignetes Instrument verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.</i></p> <p><i>Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p>	<p>Für die Bewertung des Einflusses von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure auf die Lebensqualität liegen für den Behandlungszeitraum von 24 Monaten keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Daten auf Basis des Instrumente Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) als auch Limited Activity Days (LAD) vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt. In der Analyse der Ergebnisse des OPAQ-SV wurden zum relevanten Datenschnitt Monat 24 mehr als 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, daher liegen ungeachtet 8 der</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde erhoben.</p> <p>In der Studie ARCH wurden geeignete Instrumente verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.</p> <p>Es ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>In der ARCH-Studie wurden adäquate Instrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.</p> <p>Im Indikationsfeld Osteoporose sind Lebensqualitätsänderungen im Regelfall getrieben von Einbußen an Lebensqualität, die sich nach Frakturen im Rahmen der Behandlungs- und Heilungsprozesse ergeben. Hier lässt sich – wie bei anderen Indikationen auch – zwischen allgemeinen (generischen) Fragebögen wie dem EuroQoL-5 Dimensions-5 Levels Health Survey (EQ-5D-5L) und indikationsspezifischen Fragebögen wie dem Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) unterscheiden.</p>	<p>Frage der Validität des Instruments für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Der LAD besteht aus 3 Einzelfragen und kann somit nicht als Instrument für die Erhebung der Lebensqualität angesehen werden, insbesondere werden physische Komponenten abgefragt so dass der LAD kein geeignetes Konstrukt zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt und allenfalls Aspekte der Morbidität behandelt. Da jedoch insgesamt unklar bleibt, nach welcher Auswertungsmethode die erhobenen Daten analysiert wurden, werden die vorgelegten Daten weder für Lebensqualität noch für Morbidität berücksichtigt.</p> <p>Die weiteren Erläuterungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich jedoch keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Generische Instrumente zielen möglicherweise nicht spezifisch genug auf die speziellen Einschränkungen der Lebensqualität nach Erleiden einer Fraktur ab. Osteoporose-spezifische Bögen dagegen – wie der OPAQ – sind auf Basis des Auftretens einer Fraktur validiert.</p> <p>In der ARCH-Studie wurde die Erfassung der Lebensqualität (Quality of Life; QoL) durch die Verwendung beider Arten von Instrumenten umfassend abgedeckt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der OPAQ-SV wurde als indikationsspezifischer Bogen eingesetzt,</li> <li>• der EQ-5D-5L als allgemeiner Lebensqualitätsfragebogen,</li> <li>• der schmerzbezogene Teil des „Brief Pain Inventory“ (BPI) adressierte Schmerz im Allgemeinen und</li> <li>• der „Limited Activity Days“ (LAD) Fragebogen als Modifikation des Fragebogens „Back Pain and LAD Questionnaire“ adressierte die verschiedenen Formen von Aktivitätseinschränkungen.</li> </ul> <p>Diese Instrumente wurden sowohl a) visitenbezogen (halbjährlich) als auch b) 1-3 Monate nach einer Fraktur eingesetzt.</p> <p>Beide Arten der Erhebung haben Vor- und Nachteile:</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu a) Die auf Visitenbasis erhobenen Daten sind verwertbar für das Nutzendossier, da sie im Regelfall für das gesamte Patientenkollektiv vorliegen.</p> <p>Dabei ist zu beachten, dass – gemessen an der Gesamtpatientenzahl – nur wenige Patienten im Studienverlauf eine Fraktur erleiden (unabhängig von Präparat und Kollektiv im Regelfall unter 10 % in der Indikation Osteoporose). Patienten ohne Fraktur werden im Mittel ähnliche Werte mit einer durchaus relevanten Variabilität aufweisen. Weiterhin kann die post-Fraktur Einschränkung der Lebensqualität auch nur temporär sein und würde dann gegebenenfalls in der jeweiligen halbjährlichen Visite nicht mehr messbar sein.</p> <p>Zu b) Gemäß IQWiG-Methodenpapier weisen die post-Frakturdaten ein hohes Verzerrungspotenzial auf, da sie nur für Patienten mit Frakturen anfallen und daher nur für eine geringe Patientenzahl Werte vorliegen. Auf der anderen Seite fallen diese Daten zeitnah nach Eintritt des Ereignisses an, das zu einer Reduktion der</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lebensqualität führt und sind daher sehr sensitiv für Lebensqualitätsänderungen aufgrund von Osteoporose. Weiterhin ist jedoch auch zu erwarten, dass ähnliche Frakturarten ähnlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben; unabhängig davon, ob und welche Osteoporose-spezifische Therapie für den jeweiligen Patienten angewendet wird.</p> <p>In der ARCH-Studie konnte bei Endpunkten, die in einem kurzen Zeitraum nach Fraktur erhoben wurden, eine relevante Reduktion der Lebensqualität beobachten werden, die allerdings in beiden Behandlungsgruppen in ähnlicher Form auftrat. In der visitenbezogenen Betrachtung dagegen wies die Dimension „Physische Funktionalität“ des OPAQ-SV einen signifikanten Unterschied zugunsten von Romosozumab auf.</p>	
S. 22	<p>Anmerkung: <u>Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>„Insgesamt lässt sich die Validität des OPAQ-SV aus den vom pU vorgelegten Quellen [21-24] nicht beurteilen. Insbesondere ist nicht klar, ob bei der Reduktion der Ursprungsversion mit 102 Items auf die verkürzte Version (SV) mit 34 Items noch alle patientenrelevanten Aspekte abgebildet sind. Aus diesem Grund werden die vom pU vorgelegten Daten zum OPAQ-SV nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p>	<p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Daten auf Basis des Instrumente Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.</p> <p>In der Analyse der Ergebnisse des OPAQ-SV wurden zum relevanten Datenschnitt Monat 24 mehr als 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, daher liegen ungeachtet 8 der Frage der Validität des Instruments für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der OPAQ-SV ist validiert und geeignet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben.</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund des mittels OPAQ-SV festgestellten relevanten Unterschieds in Bezug auf die physische Funktionalität der Patientinnen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Der OPAQ ist einer der wenigen validierten osteoporosebezogenen Lebensqualitätsfragebögen, der in großen internationalen multizentrischen Studien an postmenopausalen Frauen prospektiv untersucht worden ist (16). Der Fragebogen zeigt signifikante Unterschiede der Lebensqualität zwischen postmenopausalen Frauen mit und ohne osteoporotischen Frakturen (sowohl vertebrale als auch nicht vertebrale Frakturen) und ist damit ein akzeptiertes und wertvolles Messinstrument in klinischen Studien (17, 18).</p>	<p>Die Ausführungen haben somit keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die ursprüngliche Form des Fragebogens OPAQ 1.0 (1993 entwickelt) ist ein validiertes Instrument mit 84 Fragen. Diese sind 18 Domänen zugeordnet, welche in vier Dimensionen zusammengefasst werden, die dann für die statistische Auswertung verwendet werden. Darüber hinaus beinhaltet er 18 Fragen zur „Zufriedenheit“ mit jeder der Domänen (19).</p> <p>Diese Version 1.0 wurde als zu ausführlich und zeitaufwändig für die klinische Praxis und für Forschungszwecke angesehen. Deshalb wurden kürzere Versionen des Fragebogens (OPAQ 2.0 und OPAQ-SV) entwickelt (20):</p> <p>Der OPAQ 2.0 ist ein validierter, vom Patienten selbst auszufüllender Fragebogen, der auf der Version 1.0 basiert und insgesamt 60 Fragen der ursprünglichen Version enthält, von denen 54 Fragen in 14 Domänen gruppiert sind. Die übrigen sechs Fragen werden zur allgemeinen Gesundheit und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), sowie zur Veränderung der HRQoL im vergangenen Jahr und zur Wohnsituation gestellt (17, 21). Die restlichen Fragen aus der ursprünglichen Version (OPAQ 1.0) wurden aufgrund fehlender Relevanz in der Version 2.0 nicht berücksichtigt. Für diese Fragen</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beobachtete Reliabilität (Cohens Kappa) klein und die Fragen konnten nicht zwischen Patientinnen mit und ohne prävalenten vertebralem Frakturen unterscheiden.</p> <p>In der Kurzversion OPAQ-SV wurde die Länge des Originalfragebogens auf 34 Fragen zusammengefasst in den drei Dimensionen „Physische Funktionalität“, „Emotionaler Status“ und „Symptome“ (Rückenschmerzen) gekürzt.</p> <p>Die Dimension „Physische Funktionalität“ beinhaltet die drei Domänen „Gehen/Beugen“, „alltägliche Tätigkeiten“ und „Mobilität“.</p> <p>Die Dimension „Emotionaler Status“ ist in die drei Domänen „Angst zu fallen“, „Körperbild“ und „Unabhängigkeit“ unterteilt.</p> <p>Folgende Elemente des OPAQ 2.0 wurden in der Kurzversion OPAQ-SV nicht berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die sechs Fragen zur allgemeinen Lebensqualität und zur Wohnsituation.</li> <li>- Die Dimension der sozialen Interaktion sowie die Stresslevel-Domäne wegen fehlender statistischer Diskriminanz.</li> <li>- Die Domäne Stehen/Sitzen wegen der hohen Korrelation mit Rückenschmerzen.</li> <li>- Die Erschöpfungs-Domäne wegen fehlender interner Konsistenz.</li> </ul>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die drei Domänen „Ankleiden/Strecken“, „Haushalt/Selbstversorgung“ und „übliche Aktivitäten“ wurden zur Domäne „tägliche Aktivitäten“ kombiniert, um die Reliabilität und Validität zu verbessern (17, 22).</p> <p>Aus dieser Aufstellung wird klar, dass sich alle wesentlichen, krankheitsbezogenen, patientenrelevanten Variablen des OPAQ in der Kurzversion OPAQ-SV wiederfinden.</p> <p>Darüber hinaus hat der OPAQ-SV insgesamt gleichwertige oder bessere psychometrische Eigenschaften als der OPAQ 2.0:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alle Domänen und Dimensionen zeigten gute interne Konsistenz.</li> <li>- Alle Domänen und Dimensionen konnten zwischen Frauen mit und ohne prävalenten vertebrealen Frakturen unterscheiden.</li> <li>- OPAQ-SV war in der Lage, Rückgänge in der HRQoL mit ansteigender Zahl von prävalenten Frakturen aufzuzeigen.</li> <li>- Außer zweier Domänen (Angst zu fallen, Körperbild) konnten alle anderen Domänen abnehmende HRQoL, die mit inzidenten Frakturen einhergingen, detektieren (17).</li> </ul>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der ARCH-Studie konnte eine relevante Abnahme der Lebensqualität nach einer klinischen Fraktur mittels OPAQ-SV (unabhängig von der Intervention) in der Dimension „Physische Funktionalität“ detektiert werden (siehe Seiten 216 und 217 in Modul 4).</p> <p>Zusammenfassend sind aufgrund der genannten Punkte die mittels OPAQ-SV erhobenen Daten für die Ableitung des Zusatznutzes von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber Alendronsäure geeignet.</p> <p>Mittels OPAQ-SV konnte gezeigt werden, dass sich für die Dimension der „Physischen Funktionalität“ zu Monat 24 sowohl in einer post-hoc definierten Responderanalyse zum OPAQ-SV als auch anhand der präspezifizierten Mittelwertdifferenzen ein signifikanter Unterschied zugunsten von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) ergab (Modul 4, S.212: RR [95 %-KI]: 0,85 [0,74; 0,97]; Modul 4, S.207: LS-MW-Differenz [95 %-KI]: 1,2 [0,01; 2,31], p = 0,048).</p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich daher für die Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund des festgestellten, relevanten Unterschieds in Bezug auf die</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>physische Funktionalität der Patientinnen ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure.</p>	
<p>S. 25 und S. 53 - 56</p>	<p>Anmerkung:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) In Tabelle 13 der Nutzenbewertung des IQWiG wird die mediane Zeit bis zum Ereignis als fehlend („keine Angabe“) angegeben.</li> <li>2) Der zugrundeliegende Datenschnitt der Kaplan-Meier (KM) Kurven ist als „unbekannt“ vermerkt.</li> </ol> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>zu 1) Ersetzung von „k. A.“ durch „nicht berechenbar“ in der gesamten Tabelle 13.</p> <p>zu 2) Für Abbildung 1: Ersetzung von „...Datenschnitt unbekannt“ durch „... Datenschnitt: Finale Analyse“. Jeweils für Abbildung 2 bis Abbildung 10: Ersetzung von „...Datenschnitt unbekannt“ durch „... Datenschnitt: Primäre Analyse“</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Zu 1) Auf Basis der angewendeten Berechnungsmethoden würde normalerweise der Median als der x-Achsen Wert bestimmt werden, der zum 50 %-Wert der KM Kurve gehört. Es ist ersichtlich, dass dieser Wert in keiner der präsentierten KM Kurven erreicht wurde und daher nicht berechenbar ist. Somit sind auch die dazugehörigen Konfidenzintervalle ebenfalls nicht berechenbar.</p> <p>Zu 2) Der zugrundeliegende Datenschnitt der KM Kurven zu den Fraktarendpunkten (Abbildungen 2 bis 10 der Nutzenbewertung) ist jeweils die Primäre Analyse. Der zugrundeliegende Datenschnitt der KM-Kurven zur Gesamtmortalität ist die Finale Analyse (Abbildung 1 der Nutzenbewertung).</p>	
S. 6	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu</i></p>	<p>Das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen, stellten in der ARCH Studie den primären Endpunkt dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (major nicht vertebrale Frakturen, nicht major nicht vertebrale Frakturen, atypische Oberschenkelfrakturen, stärkster Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.</i></p> <p><i>Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts atypische Oberschenkelfrakturen heranzieht, ohne die symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen separat zu betrachten.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine separate Betrachtung von symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen ist nicht erforderlich.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Adjudizierte atypische Oberschenkelfrakturen waren in der gesamten Studienperiode der ARCH-Studie in n = 3 (Romosozumab/Alendronsäure) bzw. n = 4 Fällen (Alendronsäure/Alendronsäure) berichtet worden.</p> <p>Dies entspricht einem Anteil an Patientinnen im Romosozumab/Alendronsäure-Arm von 0,1 % und für den Alendronsäure/Alendronsäure-Arm von 0,2 %. Für die Inzidenz der adjudizierten atypischen Femurfrakturen im Zeitraum der Gesamt-Studienperiode zeigte sich dementsprechend in der ARCH-Studie kein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied</p>	<p>Für den Endpunkt atypische Oberschenkelfrakturen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die Gesamtstudiendauer zwischen den Behandlungsgruppen der ARCH Studie.</p> <p>Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen den Behandlungsgruppen: OR [95 %-KI]: 0,74 [0,17; 3,31].</p> <p>Es darf davon ausgegangen werden, dass die hier genannten atypischen Oberschenkelfrakturen ausnahmslos symptomatisch waren, weil Frakturen dieses Typs (Bruch des Oberschenkelknochens) grundsätzlich mit Schmerzen, und darüberhinausgehend üblicherweise mit einer für die Patientin deutlich wahrnehmbaren Symptomatik (z. B. Hämatome, Schwellung, Bewegungseinschränkung) einhergehen.</p> <p>Auch aus der Operationalisierung der atypischen Femurfrakturen in der ARCH-Studie ist ersichtlich, dass diese immer mit einer Symptomatik für die Patientin einher gingen: Die Auswertung erfolgte auf Basis von Unerwünschten Ereignissen (UE), also Symptomen, die die Patientin selbst berichtete.</p> <p>UE zu atypischen Femurfrakturen wurden durch eine automatische Suche nach vorab definierten MedDRA-kodierten Preferred Terms (PT) identifiziert und einem Entscheidungsausschuss zu einer verblindeten Überprüfung und Beurteilung der Ereignisse vorgelegt (Adjudizierung).</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor diesem Hintergrund ist die vom IQWiG vorgeschlagene separate Betrachtung von symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen nicht zielführend und der Endpunkt als ausschließlich symptomatisch anzusehen.	
S. 39	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU geht allgemein davon aus, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse des IPAM als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können. Für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt daher laut pU nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht. Da es sich bei der AOK PLUS um eine einzelne regionale Krankenkasse handelt, sind Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität – z. B. der Morbiditätsstruktur – jedoch nicht auszuschließen.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse des Instituts für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. (IPAM) können</p>	<p>Es wird darauf hingewiesen, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Patientenzahlen davon ausgeht, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse des Instituts für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. (IPAM) für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland repräsentativ ist und somit für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht erfolgt. Aus methodischen Aspekten handelt es sich jedoch um regionale einzelne Krankenkassen Daten, so dass hinsichtlich der Repräsentativität (u.a. Morbiditätsstruktur) Unsicherheiten bestehen. Ergänzend fehlt eine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr 2020 indem von einer höheren Prävalenz auszugehen ist. Bei den Eingrenzungen der postmenopausalen Patientinnen als auch bei den angelegten Kriterien zur Bestimmung der Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko bestehen ebenfalls Unsicherheiten. Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten liegt jedoch gegebenenfalls eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen vor.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Für die Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation in Deutschland, wurde eine retrospektive GKV-Routinedatenanalyse durch IPAM durchgeführt.</p> <p>Die von IPAM analysierten Daten basieren auf einem Abrechnungsdatensatz der AOK PLUS mit ca. 3,2 Millionen Versicherten, die rund 4,4 % der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung in Deutschland repräsentieren.</p> <p>Aufgrund der in Deutschland bestehenden Rahmenbedingungen ist zu erwarten, dass sowohl die Versorgungsstrukturen und die Behandlungsarten als auch die Erstattungsregeln bundesweit nahezu identisch sind, sodass die Ergebnisse der Datenanalyse als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können.</p> <p>Die in der vorliegenden Analyse ermittelte Prävalenz der Osteoporose wird durch den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) in den Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2017 gestützt (23) – im Jahr 2018 wurde die</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung im Morbi-RSA nicht berücksichtigt. Wird aus anderen bereits publizierten Analysen zur Prävalenz der Osteoporose in Deutschland die Population berücksichtigt, die gemäß ICD-10 verschlüsselter Diagnose (Code M80.*/M81.*) eine Osteoporose aufweist, so ist deren Prävalenz mit der, der vorliegenden Analyse des IPAM vergleichbar. Im Vergleich zum Morbi-RSA und zu weiteren Publikationen ist das beschriebene Vorgehen zielführend und sachgerecht, um eine adäquate Abschätzung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation zu gewährleisten, sodass folglich die Routinedatenanalyse des IPAM als repräsentativ einzuschätzen ist.</p> <p>Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Analysen von AOK-PLUS-Daten durch das IPAM bereits für verschiedene weitere wissenschaftliche, auch Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-relevante Studien herangezogen wurden (24-29).</p>	
S. 41	<p>Anmerkung: <u>Nutzenbewertung IQWiG:</u> <i>„Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist beispielsweise mit Raloxifen [35] ein weiterer antiresorptiver Wirkstoff zugelassen, zu dem der pU keine Angabe macht.“</i></p>	<p>Die Anwendung von Romosozumab (EVENTITY) ist auf 12 Monate begrenzt. Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten. 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. Die</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als Folgetherapie von Romosozumab ist Raloxifen nicht regelhaft einsetzbar.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Das sequenzielle Therapieregime von Romosozumab setzt sich zusammen aus einer Impulstherapie (monatliche Injektion von Romosozumab über einen Zeitraum von 12 Monaten) und einer sich anschließenden, antiresorptiv wirkenden Folgetherapie, um den positiven Effekt von Romosozumab auf den Knochenaufbau langfristig aufrechtzuerhalten (30).</p> <p>Um die Kostenberechnung für das sequenzielle Therapieregime von Romosozumab umfassend und sachgerecht darzustellen, gilt es zusätzlich zu den Kosten von Romosozumab für das erste Behandlungsjahr, die Behandlungskosten der antiresorptiven Folgetherapie ab dem zweiten Therapiejahr abzubilden.</p> <p>Aus diesem Grund wurden die Kosten aller zur Verfügung stehenden antiresorptiven Therapieoptionen dargestellt.</p> <p>Gemäß Fachinformation ist Raloxifen zugelassen zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (30). In Übereinstimmung mit der aktuellen Leitlinie des Dachverbandes Osteologie e.V. (DVO)</p>	<p>Anwendung von Teriparatid (Movymia) ist auf 24 Monate begrenzt.</p> <p>Die Kostendarstellung berücksichtigt alle Wirkstoffe der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab und Teriparatid).</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wird Raloxifen in der Versorgung von Patienten nur nachrangig und in der frühen Phase der Osteoporose als Alternative zu Hormonersatztherapien eingesetzt. Dies widerspricht einem regelhaften Einsatz als Folgetherapie von Romosozumab.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass Raloxifen als Folgetherapie von Romosozumab nicht – wenn überhaupt nur in Einzelfällen – einsetzbar ist. Folglich werden keine Kosten zu Lasten der GKV dargestellt.</p>	
S. 42	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Für die untere Grenze ergeben sich unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags niedrigere Kosten als vom pU angegeben.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Herstellerrabatt wurde korrekt berücksichtigt. Somit ergeben sich für die untere Grenze unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags keine niedrigeren Kosten als vom pU angegeben.</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).</p> <p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Für erstattungsfähige Arzneimittel, die nicht Bestandteil einer Festbetragsgruppe sind, ergeben sich die Kosten zu Lasten der GKV aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der pharmazeutischen Unternehmer. Für patentgeschützte Arzneimittel sowie nicht festbetragsgebundene Arzneimittel wurde ein Abschlag von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) berücksichtigt.</p> <p>Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) wurde ein Abschlag von 6 % auf den APU berechnet.</p> <p>Für nicht festbetragsgebundene als auch festbetragsgebundene Generika wurde zusätzlich nach § 130a Absatz 3b SGB V ein Rabatt von 10 % vom APU berücksichtigt.</p> <p>Bei Arzneimitteln, bei denen nach dem 1. August 2009 der APU durch den Hersteller erhöht wurde, wird nach § 130a Absatz 3a SGB V zusätzlich ein Preismoratoriumsrabatt abgezogen – wobei der seit 2018 gesetzlich fixierte Inflationsausgleich und eine Preiserhöhung für festbetragsgebundene Arzneimittel hiervon unberührt bleiben. Entsprechend § 130a Absatz 3b Satz 2 SGB V</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des APU ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt.</p> <p>Eine pauschalisierte Berücksichtigung des Generikaabschlags für festbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a Absatz 3b Satz 1 SGB V, spiegelt nicht die Versorgungsrealität in der gesetzlichen Krankenversicherung wider.</p> <p>Ein solches Vorgehen würde ausschließlich ein theoretisches Konstrukt darstellen, für welches das entsprechende Arzneimittel in der Realität zur Versorgung der Patienten nicht zur Verfügung steht. Dementsprechend würde die nochmalige Berücksichtigung eines schon abgelösten Generikarabatts die anfallenden Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung verfälschen.</p> <p>Aus diesem Grund sind in Übereinstimmung mit der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA sowie der Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge zu berücksichtigen.</p> <p>Sofern verschiedene festbetragsgebundene Arzneimittel mit demselben Wirkstoff zu einem einheitlichen AVP, der auf Höhe des Festbetrags lag, zur Verfügung standen, wurde das</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneimittel für die Berechnung gewählt, dessen Hersteller den höchsten Rabatt nach § 130a Absatz 3b SGB V zu leisten hat. Dementsprechend wurde jeweils das Arzneimittel herangezogen, das gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA zu den geringsten Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung führt. Folglich wurde der Herstellerrabatt korrekt berücksichtigt.</p> <p>Somit ergeben sich für die untere Grenze unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags keine niedrigeren Kosten als vom pU angegeben.</p>	
S. 43	<p>Anmerkung:</p> <p><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></p> <p><i>„Die vom pU für die maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten angegebenen Therapiekosten für Teriparatid sind rechnerisch anhand der Angaben in Modul 3 A nicht nachvollziehbar. Verglichen mit eigenen Berechnungen auf Basis der Fachinformation [43] stellen die vom pU angegebenen Therapiekosten jedoch eine Überschätzung dar.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet. Die Anwendung von Romosozumab (EVENTY) ist auf 12 Monate begrenzt. Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapiekosten für die maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten belaufen sich pro Patient auf insgesamt 10.532,40 €, das entspricht 5.266,20 € pro Jahr.</p> <p><u>Stellungnahme UCB:</u></p> <p>Die Jahrestherapiekosten für Teriparatid lassen sich aufgrund der maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten durch eine paritätische Verteilung der Kosten auf die einzelnen Jahre ermitteln.</p> <p>Dies ermöglicht eine adäquate Berücksichtigung der derzeitigen Versorgungsrealität sowie des entsprechenden Verwurfes am Ende des Therapiezyklus (siehe unten).</p> <p>Für den Wirkstoff Teriparatid wurde das wirtschaftlichste Arzneimittel für die Kostenberechnung herangezogen. Es wurde das in der Fachinformation genannte (Standard-) Therapieschema berücksichtigt sowie eine Applikationsfähigkeit durch den Patienten vorausgesetzt. Unter Berücksichtigung dessen, wurde das Produkt TERROSA 20 Mikrogramm/80 Mikroliter m.Pen Inj.-L. ausgewählt (31), welches sowohl ein Applikationsgerät zur Injektion als auch eine Patrone mit dem entsprechenden Wirkstoff enthält. Alle anderen Packungsgrößen verfügen über kein</p>	<p>subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten. 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. Die Anwendung von Teriparatid (Movymia) ist auf 24 Monate begrenzt.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Applikationsgerät, sodass der Patient den Wirkstoff nicht selbst applizieren kann. In der Fachinformation wird angegeben:</p> <p>„Jede Patrone enthält 2,4 ml Lösung, entsprechend 28 Dosen von jeweils 20 Mikrogramm (pro 80 Mikroliter)“ (31). Folglich verfügt eine Patrone über eine Reichweite von 28 Tagen. Entsprechend sind für einen Therapiezyklus von zwei Jahren insgesamt 27 Packungen erforderlich (<math>730/28 = 26,07</math>), also 13,5 pro Jahr.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzungen lagen die Kosten zu Lasten der GKV für einen 24-monatigen Therapiezyklus mit Teriparatid am 01. Februar 2020 bei 12.794,22 €. Da sich für Teriparatid die Anwendung des Herstellerrabatts verändert hat, ergeben sich zum 15. Juni 2020 folgende Kosten für die GKV – Berechnung des AVPs inklusive Mehrwertsteuer (19 %) unter Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:</p> <p>1. <u>Berechnung des Apothekeneinkaufspreises (AEP):</u></p> <p>Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers APU (389,00 €) + 3,15 % Großhandelszuschlag</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(12,25 €) + Festzuschlag (0,70 €) = 401,95 €</p> <p>2. <u>Berechnung des AVP brutto:</u></p> <p>AEP (401,95 €) + 3 % Apothekenzuschlag (12,06 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notfallpauschale (0,21 €) + 19 % Mehrwertsteuer (80,29 €) = 502,86 €</p> <p>3. <u>Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:</u></p> <p>AVP (502,86 €) – 16 % Herstellerabschlag vom APU (62,24 €) – 1,77 € gesetzlicher Apothekenabschlag = 438,85 €</p> <p>Es ergeben sich Kosten für die GKV pro Packung in Höhe von 438,85 €. Die Kosten für eine 24-monatige Therapie mit Teriparatid belaufen sich somit pro Patient auf insgesamt 10.532,40 €, das entspricht folglich 5.266,20 € pro Jahr.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.
2. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique. *J Bone Miner Res.* 1993;8(9):1137-1148.
3. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. - 2017 - Langfassung (DVO-Leitlinie). 2017.
4. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of Prevalent Vertebral Fractures, Bone Density, and Alendronate Treatment With Incident Vertebral Fractures: Effect of Number and Spinal Location of Fractures. *Bone.* 1999;25(5):613-619.
5. van Helden S, Cals J, Kessels F, Brink P, Dinant GJ, Geusens P. Risk of new clinical fractures within 2 years following a fracture. *Osteoporosis International.* 2006;17(3):348-354.
6. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The Epidemiology of Vertebral Fractures. *Bone.* 1993;14 Suppl 1:S89-97.
7. Ettinger B, Black DM, Nevitt MC, Rundle AC, Cauley JA, Cummings SR, et al. Contribution of Vertebral Deformities to Chronic Back Pain and Disability. *J Bone Miner Res.* 1992;7(4):449-456.
8. Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, et al. What Proportion of Incident Radiographic Vertebral Deformities Is Clinically Diagnosed and Vice Versa? *J Bone Miner Res.* 2005;20(7):1216-1222.
9. Genant HK, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone.* 2005;37(2):170-174.
10. Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporosis International.* 2014;25(1):235-241.
11. Kamimura M, Nakamura Y, Sugino N, Uchiyama S, Komatsu M, Ikegami S, et al. Associations of self-reported height loss and kyphosis with vertebral fractures in Japanese woman 60 years and older: a cross-sectional survey. *Scientific reports.* 2016;6:29199.
12. Kendler DL, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Vertebral Fractures: Clinical Importance and Management. *Am J Med.* 2016;129(2):221e.1-221e.10.
13. Krege JH, Kendler D, Krohn K, Genant H, Alam J, Berclaz PY, et al. Relationship Between Vertebral Fracture Burden, Height Loss, and Pulmonary Function in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry.* 2015;18(4):506-511.
14. UCB Pharma GmbH. Studie 20110142, Zusatzauswertung Nicht vertebrale Frakturen. 2019.
15. Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, et al. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res.* 2019;34(4):632-642.

16. Silverman SL, Cranney A. Quality of Life Measurement in Osteoporosis. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1218-1221.
17. Silverman SL. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): A reliable and valid disease-targeted measure of health-related quality of life (HRQOL) in osteoporosis. *Quality of Life Research.* 2000;9:767-774.
18. Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S. The Impact of Vertebral Fracture(s) On Health Related Quality of Life (HRQoL) in Established Postmenopausal Osteoporosis Depends on the Number and Location of the Fracture(s). *Bone.* 1998;423(5):S305.
19. Randell AG, Bhalerao N, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA, Silverman SL. Quality of Life in Osteoporosis: Reliability, Consistency, and Validity of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *J Rheumatol.* 1998;25(6):1171-1179.
20. Madureira MM, Ciconelli RM, Pereira RM. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics.* 2012;67(11):1315-1320.
21. Silverman S, Minshall M. Principal component factor analysis of quality of life in patients with osteoporotic vertebral fracture(s). *J Bone Miner Res.* 1997;12 Suppl1:S364.
22. Shen W, Silverman SL, Minshall ME, Harper KD, Xie S. Measuring Health-Related Quality of Life in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Development and Validation of a Short Version of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *J Bone Miner Res.* 1999;14 Suppl 1:S204.
23. Bundesversicherungsamt. Festlegung der Krankheitsauswahl für das Ausgleichsjahr 2017 - Anlage 3 Berechnungsergebnisse - Krankheitsliste: 2017. Aufgerufen am: 30. Juni 2020. Verfügbar unter: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/archiv-festlegungen/>.
24. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *German Medical Science.* 2017;15:Doc09.
25. Wilke T, Boettger B, Berg B, Groth A, Mueller S, Botteman M, et al. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *Journal of Diabetes and Its Complications.* 2015;29(8):1015-1023.
26. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace.* 2013;15(4):486-493.
27. Wilke T, Groth A, Müller S, Hastedt C, Fuchs A, Maywald U. Interruption/Bridging of VKA Treatment of Patients with Atrial Fibrillation: Analysis of Incidence and Clinical Outcomes Based on a German Claims Based Data Set. *Value in Health.* 2013;16(7):A517.
28. Wilke T, Groth A, Pfannkuche M, Harks O, Fuchs A, Maywald U, et al. Real life anticoagulation treatment of patients with atrial fibrillation in Germany: extent and causes of anticoagulant under-use. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2015;40(1):97-107.
29. Wilke T, Mueller S, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhöfer J, et al. Treatment-dependent and treatment-independent risk factors associated with the risk of diabetes-related events: a retrospective analysis based on 229,042 patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology.* 2015;14:14.

30. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Evista® 60 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2017). 2017.
31. Gedeon Richter Plc. Fachinformation Terrosa 20 Mikrogramm/80 Mikroliter Injektionslösung (Stand: März 2019). 2019.

## 5.2 Stellungnahme: Amgen GmbH

Datum	06.07.2020
Stellungnahme zu	Romosozumab (Evenity®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	
-	
-	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, Zeile 5-13	<p><b>Anmerkung:</b>  <i>„Der pU legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten auf Basis des OPAQ-SV vor. Entgegen der Einschätzung des pU ist dieses Instrument nicht geeignet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Insgesamt lässt sich die Validität des OPAQ-SV aus den vom pU vorgelegten Quellen nicht beurteilen. Insbesondere ist nicht klar, ob bei der Reduktion der Ursprungsversion mit 102 Items auf die verkürzte Version (SV) mit 34 Items noch alle patientenrelevanten Aspekte abgebildet sind. Aus diesem Grund werden die vom pU vorgelegten Daten zum OPAQ-SV nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>            Der OPAQ-SV ist grundsätzlich ein geeignetes und validiertes Instrument um die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Osteoporose zu beurteilen. Daher sollten die Ergebnisse des OPAQ-SV in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Für die Bewertung des Einflusses von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure auf die Lebensqualität liegen für den Behandlungszeitraum von 24 Monaten keine verwertbaren Daten vor.</p> <p>Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Daten auf Basis des Instrumente Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) als auch Limited Activity Days (LAD) vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt. In der Analyse der Ergebnisse des OPAQ-SV wurden zum relevanten Datenschnitt Monat 24 mehr als 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, daher liegen ungeachtet 8 der Frage der Validität des Instruments für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Begründung:</u></p> <p>Die Validität des OPAQ-SV wird in den Studien von Silvermann et al. sowie Shen et. al. belegt und in den Publikationen von Gold et. al. und Madureira et al. bestätigt [1-4]. Es wird gezeigt, dass auch in der verkürzten Form die patientenrelevanten Aspekte hinreichend abgebildet werden. So konnte speziell zwischen der Anzahl und Lokalisation von prävalenten vertebrealen Frakturen sowie Veränderungen der Inzidenz in den vertebrealen Frakturen eine Korrelation zwischen der Original- und der verkürzten Version gezeigt werden [2]. Die Äquivalenz der psychometrischen Eigenschaften des OPAQ-SV und der langen OPAQ 2 Version konnten außerdem bestätigt werden [4]. Zusätzlich wurde die konvergente Validität zum generischen Lebensqualitätsfragebogen Nottingham Health Profile gezeigt sowie die innere Konsistenz der OPAQ-SV Domänen belegt [2, 4]. Der OPAQ-SV wurde daher auch in Studien wie zum Beispiel in Borchers et al. angewendet und als eines der am meisten verwendeten Instrumente der Lebensqualität für Patienten mit Osteoporose beschrieben [5].</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 22, Zeile 15-25	<p><b>Anmerkung:</b>  <i>„Damit ist der LAD nicht geeignet das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden, allenfalls werden Aspekte der Morbidität behandelt. Unabhängig davon, dass die genaue Formulierung der Einzelfragen unbekannt ist, bleibt unklar wie diese ausgewertet wurden. Aus den verfügbaren Unterlagen geht hervor, dass es sich um 2-stufige Fragen handelt. Für die Ereignisse Hospitalisierung, Bettlägerigkeit und Aktivitätseinschränkungen wird dabei in einer 2. Stufe jeweils abgefragt, ob diese aus gesundheitlichen Gründen oder aufgrund einer Fraktur aufgetreten sind und für wie viele Tage diese Einschränkung im Zeitraum der letzten 30 Tage bestand. Es bleibt jedoch insgesamt unklar, nach welcher Auswertungsmethode die so erhobenen Daten analysiert wurden.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>            Der LAD (limited activity days) sollte als geeignetes Instrument angesehen und in die Nutzenbewertung aufgenommen werden.</p> <p><u>Begründung:</u>            Scholes et al. konnten zeigen, dass der LAD eine sehr hohe Korrelation zum physikalischen Gesundheitsstatus sowie zu der Dimension der körperlich funktionalen Einschränkung aufzeigt [6].</p>	<p>Der LAD besteht aus 3 Einzelfragen und kann somit nicht als Instrument für die Erhebung der Lebensqualität angesehen werden, insbesondere werden physische Komponenten abgefragt so dass der LAD kein geeignetes Konstrukt zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt und allenfalls Aspekte der Morbidität behandelt. Da jedoch insgesamt unklar bleibt, nach welcher Auswertungsmethode die erhobenen Daten analysiert wurden, werden die vorgelegten Daten weder für Lebensqualität noch für Morbidität berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der LAD sollte daher zur Ermittlung der eingeschränkten Aktivitätstage besonders dann Verwendung finden, wenn die Dimension der physikalischen Lebensqualität als wichtig angesehen werden kann [6]. Wagner et al. bestätigten diese Ergebnisse, da die Dimensionen eingeschränkte Aktivitätstage sowie Bettlägerigkeit besonders gut geeignet sind den Funktionsstatus während einer Intervention zu bestimmen [7]. Diese Dimension steht ebenfalls im Mittelpunkt der Osteoporose. Betroffene Patienten erfahren durch Frakturen starke Bewegungseinschränkungen sowie Limitationen ihrer funktionellen Leistungsfähigkeit. Weiterhin zeigt der mehrfache Einsatz des LAD in Studien die gute Verwendbarkeit sowie dessen wissenschaftliche Relevanz [8-11]. Bezüglich der Erhebung des LAD wird im Nutzendossier (Modul 4) dargestellt, dass die Antworten der einzelnen Fragen separat ausgewertet und Änderungen im LAD im Vergleich zur Baseline dargestellt wurden. Damit ist die Auswertung des LAD entgegen der Einschätzung des IQWiG definiert und sollte anerkannt werden.</p>	
Seite 10, Zeile 10	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG hat in seiner Bewertung folgende Endpunkte der vertebrealen Frakturen als <i>nicht relevant</i> bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue vertebrale Frakturen</li> <li>• Neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen</li> </ul>	<p>Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar</p> <p>Für die aufgetretenen klinisch vertebrealen Frakturen und major nicht vertebrealen Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen) zeigen sich statistisch signifikant weniger Frakturen unter der Behandlung von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 11, Zeile 9  Seite 20, Zeile 11	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Multiple neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen</li> </ul> <p>Diese Endpunkte wurden daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt (Seite 10).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es sollten alle relevanten Endpunkte der vertebrealen Frakturen in der Nutzenbewertung herangezogen werden. Diese sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue vertebrale Frakturen</li> <li>• Neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen</li> <li>• Multiple neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen</li> </ul> <p><u>Begründung:</u></p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung „neue vertebrale Frakturen“, „neue oder verschlechterte vertebrale Frakturen“ sowie „multiple neue verschlechterte vertebrale Frakturen“ als nicht relevant eingestuft. Diese Frakturen werden als morphometrische Frakturen bezeichnet, da sie ohne Symptome und rein radiologisch diagnostiziert werden. Auch wenn diese Art der Frakturen bei der Diagnose keine Symptome aufzeigen, haben sie eine hohe Relevanz für die Patienten und sollten in der Nutzenbewertung</p>	<p>Alendronsäure. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierellevanten Nutzen bewertet.</p> <p>Das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebrealer Frakturen, stellten in der ARCH Studie den primären Endpunkt dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (major nicht vertebrale Frakturen, nicht major nicht vertebrale Frakturen, atypische Oberschenkelbrüche, stärkster Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen</p> <p><i>Klinische vertebrale Frakturen</i></p> <p>Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen wurden Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur herangezogen. Der Endpunkt wurde in der ARCH Studie a priori als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Fraktur definiert. Es wird darauf hingewiesen, dass nach Monat 12 für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen noch kein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung von Romosozumab gegenüber Alendronsäure besteht. Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Damit ergibt sich für den Endpunkt klinische</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Berücksichtigung finden. Die hohe Relevanz möchten wir hier anschließend darstellen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalität<ul style="list-style-type: none"><li>○ In einer Studie von Trone et al. wurde gezeigt, dass Frauen mit zwei oder mehr morphometrischen vertebralem Frakturen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen [12].</li></ul></li><li>• Zusammenhang zu klinischen (symptomatischen) Frakturen<ul style="list-style-type: none"><li>○ Der Zusammenhang zwischen morphometrischen vertebralem Frakturen und einem erhöhten Risiko für spätere klinische vertebralem und nicht-vertebralem Frakturen wurde von Black et al bestätigt [13].</li><li>○ Zudem beschreibt der Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlich osteologischen Gesellschaft e.V. (DVO), dass die Inzidenz von klinischen Frakturen bei Frauen und Männern ebenfalls mit der Anzahl und dem Schweregrad von Wirbelkörperfrakturen, die als radiologischer Zufallsbefund erhoben wurden, zunimmt [14].</li></ul></li></ul>	<p>vertebralem Frakturen ein Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gold, D.T., et al., Impact of fractures on quality of life in patients with osteoporosis: a US cross-sectional survey. *Journal of Drug Assessment*, 2019. 8(1): p. 175-183.
2. Silverman, S.L., The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): A reliable and valid disease-targeted measure of health-related quality of life (HRQOL) in osteoporosis. *Quality of Life Research*, 2000. 9(1): p. 767-774.
3. Madureira, M.M., R.M. Ciconelli, and R.M. Pereira, Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012. 67(11): p. 1315-20.
4. Shen, W., et al. Measuring health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: Development and validation of a short version of the osteoporosis assessment questionnaire. in *JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH*. 1999. AMER SOC BONE & MINERAL RES PO BOX 2759, DURHAM, NC 27715-2759 USA.
5. Borchers, M., et al., Content comparison of osteoporosis-targeted health status measures in relation to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Clin Rheumatol*, 2005. 24(2): p. 139-44.
6. Scholes, D., et al., Tracking progress toward national health objectives in the elderly: what do restricted activity days signify? *Am J Public Health*, 1991. 81(4): p. 485-8.
7. Wagner, E.H., et al., Responsiveness of health status measures to change among older adults. *J Am Geriatr Soc*, 1993. 41(3): p. 241-8.
8. Nevitt, M.C., et al., The Association of Radiographically Detected Vertebral Fractures with Back Pain and Function: A Prospective Study. *Annals of Internal Medicine*, 1998. 128(10): p. 793-800.
9. Nevitt, M.C., et al., Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med*, 2000. 160(1): p. 77-85.
10. Ettinger, B., et al., Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. *Journal of Bone and Mineral Research*, 1992. 7(4): p. 449-456.
11. Leveille, S.G., et al., The Cost of Disability in Older Women and Opportunities for Prevention. *Journal of Women's Health*, 1992. 1(1): p. 53-61.
12. Trone, D.W., et al., Is Radiographic Vertebral Fracture a Risk Factor for Mortality? *American Journal of Epidemiology*, 2007. 166(10): p. 1191-1197.
13. Black, D.M., et al., Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*, 1999. 14(5): p. 821-8.
14. Thomasius, F., et al., DVO Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern: Langversion. *Osteologie*, 2018. 27: p. 154-160.

### 5.3 **Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer**

Datum	06. Juli 2020
Stellungnahme zu	Romosozumab (Osteoporose), Nr. 925, A20-24, Version 1.0, Stand: 10.06.2020
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Romosozumab (Evenity®) ist für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Die Anwendung ist zugelassen für zwölf Monate, anschließend sollte ein antiresorptiv wirkendes Arzneimittel gegeben werden. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen (1).</p> <p>Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2). Romosozumab hemmt Sklerostin, einen Botenstoff der Osteozyten, der als negativer Regulator der Knochenbildung fungiert. Dadurch wird aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (Cellulae vestientes osseorum), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und der Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen der Knochenaufbau gestärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren und hemmt dadurch den Knochenabbau. Der duale Wirkmechanismus – verstärkter Knochenaufbau und gehemmter Knochenabbau – soll zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse sowie zu einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit führen (1).</p>	<p>Die einführenden Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 8</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 36–37</p>	<p><b><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Romosozumab</p> <table border="1" data-bbox="315 651 1189 815"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 651 775 719">Indikation</th> <th data-bbox="775 651 1189 719">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 719 775 815">Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko</td> <td data-bbox="775 719 1189 815"><b>Alendronsäure</b> oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) aus den festgelegten Alternativen der ZVT Alendronsäure auswählt, ist nachvollziehbar, da hierzu die besten Daten vorliegen.</p> <p>Die Festlegung der ZVT – Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid – ist zwar nach den formalen Kriterien der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel nachvollziehbar, aber aus klinischer Sicht nicht zweckmäßig. Alle genannten Arzneimittel sind – wie auch Romosozumab – zur Erstlinientherapie der Osteoporose zugelassen, haben aber nicht denselben Stellenwert in der Behandlung der Osteoporose.</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	<b>Alendronsäure</b> oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid	<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Behandlung von postmenopausalen Frauen, mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Demnach besteht bei allen Patientinnen im vorliegenden zugelassenen Anwendungsgebiet eine medikamentös behandlungsbedürftige Osteoporose, alle Patientinnen kommen für eine osteoporosespezifische medikamentöse Therapie in Frage. Die systematischen Reviews und Leitlinien zeigen einen umfassenden Evidenzkörper für Bisphosphonate, SERM (Raloxifen und Bazedoxifen), Denosumab und Teriparatid. Andere Therapieoptionen (u.a. Strontiumranelat) werden nur nachrangig erwähnt und kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>					
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	<b>Alendronsäure</b> oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid					

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die deutsche Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“ aus dem Jahr 2017 führt auf, dass die einzelnen Präparate zur Behandlung der Osteoporose Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik sowie im Preis zeigen. Zudem soll ihre Wirkung auf verschiedene Frakturarten sowie bezüglich der langfristigen Frakturreduktion bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Anwendung unterschiedlich gut belegt sein. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten laut Leitlinie daher die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die nachgewiesene Wirkungsdauer auch nach Absetzen des Präparates, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden (2).</p> <p>Romozosumab wurde in der Studie ARCH als Mittel zur Erstlinientherapie der Osteoporose untersucht: De facto hatten ca. 9 % der Patientinnen eine spezifische Vortherapie, ca. 6 % waren mit Bisphosphonaten vorbehandelt (3).</p> <p>Die deutsche Leitlinie nimmt an, dass Teriparatid eine effektivere Frakturreduktion gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten aufweist. Diese Annahme gilt nicht für nicht vertebrale Frakturen (2).</p> <p>Andere Untersuchungen sprechen eher dafür, dass Teriparatid vor allem dann angezeigt ist, wenn die Indikation zu einem Substanzwechsel indiziert ist. In den seltenen Fällen, wenn bereits eine manifeste Glukokortikoid-induzierte Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen ohne eine adäquate Osteoporosetherapie (zum Beispiel nur Basistherapie ohne Bisphosphonat) nach mehrjähriger (&gt; 2 Jahre) Glukokortikoidbehandlung vorliegt, kann auch der primäre</p>	<p>nicht in Betracht. Dazu im Detail: Gemäß der Leitlinie zeigen sowohl die drei Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure als auch Denosumab eine sehr gute Therapieeffizienz zur Frakturreduktion mit hohen Empfehlungsgraden. Unter den Bisphosphonaten liegen für Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure umfangreiche Daten vor, so dass sie gemäß vorliegender Evidenz sowie Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil die vorrangige Auswahl der Bisphosphonate darstellen. Für Denosumab besteht aus aggregierten Endpunktstudien weitere gute Evidenz. Denosumab zeigte in systematischen Reviews ähnliche Ergebnisse wie die Bisphosphonate. In Deutschland besteht für die Behandlung der Osteoporose mittels einer Hormonersatztherapie keine Zulassung. Sie ist nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Daher sind die Hormonersatztherapien hier nicht gleichermaßen zweckmäßig. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, der fehlenden Head-to-Head Vergleiche sowie dem Nebenwirkungsprofil stellt Strontiumranelat derzeit keine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Zudem ist derzeit kein Arzneimittel mit Strontiumranelat auf dem deutschen Markt verfügbar. Raloxifen und Bazedoxifen weisen nicht für alle Frakturarten einen gleichermaßen hohen Empfehlungsgrad auf, für die spezifische Therapie soll jedoch laut Leitlinie ein Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden, so dass die SERM nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einsatz von Teriparatid erwogen werden. Teriparatid gilt demnach nur als ein Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, da es keine ausreichende Evidenz für eine stärkere frakturrisikosenkende Wirkung gegenüber Bisphosphonaten gibt (4).</p> <p>Daher wäre es besonders relevant zu bewerten, ob Romosozumab gegenüber Teriparatid einen Zusatznutzen aufweist.</p>	<p>angesehen werden. Umfassende Endpunktstudien konnten für Teriparatid insbesondere bei dem vorliegenden Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet, Vorteile bezüglich der Frakturrisikoreduktion zeigen. Zusammenfassend werden in internationalen Leitlinien Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab als initiale Therapie bei den meisten Patientinnen mit einem hohem Frakturrisiko bei Osteoporose empfohlen. Bei besonders hohem Frakturrisiko werden insbesondere Teriparatid, Denosumab oder Zoledronsäure empfohlen und eingesetzt. Es wird darauf hingewiesen, dass bei allen Patientinnen mit Osteoporose auf eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D zu achten ist. In Deutschland besteht für die Behandlung der Osteoporose mittels einer Hormonersatztherapie keine Zulassung. Sie ist nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden somit die Bisphosphonate (Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure) oder Denosumab oder Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Romosozumab bestimmt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 9–19</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 127– 141</p>	<p><b><u>Vorgelegte Evidenz: Studiendesign</u></b></p> <p>Für die Nutzenbewertung legt der pU die Studie ARCH vor (3), eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der die Wirkung von Romosozumab über zwölf Monate gefolgt von Alendronsäure mit Alendronsäure verglichen wurde. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen (keine vaginale Blutung oder</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Romosozumab die Ergebnisse der ARCH Studie vorgelegt. Bei der ARCH Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Schmierblutung innerhalb von zwölf Monaten vor dem Screening), die mindestens eines der folgenden Kriterien bezüglich der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) und Frakturen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMD T-Score <math>\leq -2,5</math> an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens eine mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens zwei leichte vertebrale Frakturen <i>oder</i></li> <li>• BMD T-Score <math>\leq -2,0</math> an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens zwei mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder eine Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung aufgetreten war.</li> </ul> <p>Die insgesamt 4093 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ihrem Alter (&lt; 75 Jahre/<math>\geq</math> 75 Jahre) entweder einer Behandlung mit Romosozumab für zwölf Monate (N = 2046) oder einer Behandlung mit Alendronsäure (N = 2047) zugeteilt. Ab dem Monat 13 erfolgte eine Behandlung mit Alendronsäure in beiden Studienarmen.</p> <p>Als Begleitmedikation erhielten alle Patientinnen täglich mindestens 500–1000 mg Kalzium und 600–800 I.E. Vitamin D.</p> <p>Ausgeschlossen waren Patientinnen mit einer Vorbehandlung über bestimmte Zeiten mit folgenden Osteoporosetherapien: Strontium oder Fluorid, orale und intravenöse Bisphosphonate, Denosumab, Teriparatid, orale oder transdermale Östrogene, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Tibolon, Cinacalcet, Calcitonin, Hormonersatztherapie, orale Glukokortikoide <math>\geq</math> 5 mg Prednison-</p>	<p>deutlichem Frakturrisiko untersucht wurde. In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die in Abhängigkeit der Knochenmineraldichte (BMD) vor Studienbeginn bestehende Frakturen aufweisen mussten. In die ARCH Studie wurden 4093 Patientinnen im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Romosozumab (N = 2046) oder Alendronsäure (N = 2047) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach dem Alter zu Screening (75 Jahre). In beiden Studienarmen erfolgte ab Monat 13 nach dem Screening eine Behandlung mit Alendronsäure. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen mindestens 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die ARCH Studie untersucht somit das Therapiekonzept einer 12-monatigen Behandlung mit Romosozumab gefolgt von der antiresorptiven Therapie mit Alendronsäure versus einer durchgängigen antiresorptiven Therapie mit dem Bisphosphonat Alendronsäure. Die Ergebnisse zu Monat 12, welche den ausschließlichen Vergleich von Romosozumab versus Alendronsäure aufzeigen, werden ergänzend dargestellt. Gemäß Fachinformation soll nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab eine Umstellung auf eine antiresorptive Therapie erfolgen. Grundsätzlich wird zur Erhebung eines Effektes auf eine mögliche Frakturreduktion eine Studiendauer von 24 Monat als adäquat erachtet. Daraus folgt, dass für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab der Datenschnitt zu Monat 24 bzw. der Gesamtstudienperiode aus der ARCH Studie berücksichtigt und die Ergebnisse zu Monat 12 ergänzend dargestellt werden. Das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen, stellten in der ARCH Studie den primären Endpunkt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 14–15</p>	<p>Äquivalent/Tag. Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese waren nicht ausgeschlossen.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurden die kumulative Inzidenz neuer vertebraler Frakturen zu Monat 24 und die kumulative Inzidenz neuer klinischer Frakturen (nicht vertebrale und symptomatische vertebrale Frakturen) zum Zeitpunkt der Primäranalyse erhoben. Die Primäranalyse erfolgte, nachdem klinische Frakturen bei <math>\geq 330</math> Patienten aufgetreten waren.</p> <p>Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben: die Knochendichte zu Monat 12 und 24 an Wirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals; die Inzidenz von nicht vertebralen Frakturen zum Zeitpunkt der Primäranalyse; die Inzidenz von Hüftfrakturen und typischen osteoporosebedingten Frakturen (major osteoporotic fractures, MOF; Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen).</p> <p>3654 (89,3 %) Patientinnen haben die 12-Monate-Behandlungsphase abgeschlossen, 3150 (77,0 %) waren zum Zeitpunkt der primären Analyse noch in der Studie. Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Durchschnitt 74 Jahre alt. 99 % hatten bereits osteoporotische Frakturen, 96 % hatten vertebrale Frakturen erlitten, von denen die Mehrzahl schwer war.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass die in der Studie ARCH definierten Kriterien für das Vorliegen eines deutlich erhöhten Frakturrisikos die Kriterien in der Leitlinie des Dachverband Osteologie (DVO) zwar abdecken, aber in der Studie etwas enger gefasst waren (2). Daher deckt aus Sicht des IQWiG die eingeschlossene Studienpopulation der Studie ARCH nicht alle Patientinnen ab, für die laut DVO-Leitlinie</p>	<p>dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (major nicht vertebrale Frakturen, nicht major nicht vertebrale Frakturen, atypische Oberschenkelfrakturen, stärkster Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Alle Patientinnen erhielten eine tägliche patientenindividuelle Begleitbehandlung mit Kalzium und Vitamin-D-Supplementen. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen unterhalb der in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen täglichen Dosierungen liegen. Romosozumab ist gemäß Fachinformation bei Patientinnen kontraindiziert, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder Schlaganfällen erlitten haben. In der ARCH Studie beträgt der Anteil der eingeschlossenen Patientinnen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall 6,1 Prozent. Für eine umfassende Bewertung, der Effekte von Romosozumab auf die vaskulären Ereignisse wurden Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die unter Ausschluss der Patientinnen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall durchgeführt wurden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko vorliegt und damit eine medikamentöse Therapie angezeigt ist. Als Beispiel dafür führt das IQWiG Patientinnen mit einem BMD T-Score &lt; -2,0 und ≥ -2,5 und einzelnen mittleren (Grad 2) oder schweren (Grad 3) oder multiplen leichten (Grad 1) Wirbelkörperfrakturen auf, die von den Einschlusskriterien der Studie ARCH nicht umfasst werden.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die Auswahl der ARCH-Studie nachvollziehbar. Das Studiendesign ist dafür geeignet, den Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber Alendronsäure zu beurteilen. Für einen direkten Vergleich von Romosozumab mit anderen osteoanabolen Arzneimitteln wie Teriparatid werden vom pU keine Daten vorgelegt.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>												
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. 20–26</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 142–245</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Nutzen</u></b></p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Die Ergebnisse zur Mortalität für die Gesamtstudienperiode sind in Tabelle 2 dargestellt.</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="315 1173 1205 1380"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1173 488 1244">Endpunkt</th> <th data-bbox="488 1173 728 1244">ROM/ALN (N = 2040)</th> <th data-bbox="728 1173 967 1244">ALN (N = 2014)</th> <th data-bbox="967 1173 1205 1244">ROM/ALN vs. ALN</th> </tr> <tr> <td></td> <td data-bbox="488 1244 728 1316">n (%)</td> <td data-bbox="728 1244 967 1316">n (%)</td> <td data-bbox="967 1244 1205 1316">HR (95 % CI)<sup>a</sup> p-Wert</td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1316 488 1380">Gesamt- mortalität</td> <td data-bbox="488 1316 728 1380">101 (5,0)</td> <td data-bbox="728 1316 967 1380">103 (5,1)</td> <td data-bbox="967 1316 1205 1380">0,98 (0,74–1,29) 0,87</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040)	ALN (N = 2014)	ROM/ALN vs. ALN		n (%)	n (%)	HR (95 % CI) <sup>a</sup> p-Wert	Gesamt- mortalität	101 (5,0)	103 (5,1)	0,98 (0,74–1,29) 0,87	<p>Der erläuternden Ausführungen zu den Studienergebnissen der ARCH Studie werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure liegen aus der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtmortalität), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Alendronsäure) vor.</p> <p>Es wird darauf hingewiesen, dass Daten zu Romosozumab gemäß der vorgelegten ARCH Studie für das Therapiekonzept Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vorgelegt wurden.</p>
Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040)	ALN (N = 2014)	ROM/ALN vs. ALN											
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) <sup>a</sup> p-Wert											
Gesamt- mortalität	101 (5,0)	103 (5,1)	0,98 (0,74–1,29) 0,87											

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																								
	<p>a: Berechnung des IQWiG ALN: Alendronsäure; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; ROM: Romosozumab</p> <p><b>Morbidität</b></p> <p>Die Ergebnisse zur Morbidität in der Primäranalyse bzw. zu Monat 24 sind in Tabelle 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 3 Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität</p> <table border="1" data-bbox="315 676 1205 1358"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 676 620 746">Endpunkt</th> <th data-bbox="620 676 790 746">ROM/ALN (N = 2046)</th> <th data-bbox="790 676 960 746">ALN (N = 2047)</th> <th data-bbox="960 676 1205 746">ROM/ALN vs. ALN</th> </tr> <tr> <td></td> <th data-bbox="620 746 790 817">n (%)</th> <th data-bbox="790 746 960 817">n (%)</th> <th data-bbox="960 746 1205 817">HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 817 1205 858">Monat 24</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 858 620 954">klinische vertebrale Frakturen</td> <td data-bbox="620 858 790 954">18 (0,9)</td> <td data-bbox="790 858 960 954">44 (2,1)</td> <td data-bbox="960 858 1205 954">RR: 0,41 (0,24–0,71) &lt; 0,001<sup>a</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="4" data-bbox="315 954 1205 995">Primäranalyse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 995 620 1059">nicht vertebrale Frakturen</td> <td data-bbox="620 995 790 1059">178 (8,7)</td> <td data-bbox="790 995 960 1059">217 (10,6)</td> <td data-bbox="960 995 1205 1059">0,81 (0,66–0,99) 0,037</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1059 620 1123">schwere nicht vertebrale Frakturen</td> <td data-bbox="620 1059 790 1123">146 (7,1)</td> <td data-bbox="790 1059 960 1123">196 (9,6)</td> <td data-bbox="960 1059 1205 1123">0,73 (0,59–0,90) 0,004</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1123 620 1187">Hüftfrakturen</td> <td data-bbox="620 1123 790 1187">41 (2,0)</td> <td data-bbox="790 1123 960 1187">66 (3,2)</td> <td data-bbox="960 1123 1205 1187">0,62 (0,42–0,92) 0,015</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1187 620 1251">Beckenfrakturen</td> <td data-bbox="620 1187 790 1251">5 (0,2)</td> <td data-bbox="790 1187 960 1251">17 (0,8)</td> <td data-bbox="960 1187 1205 1251">0,29 (0,11–0,78) 0,009</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1251 620 1358">typische osteoporosebedingte Frakturen (MOF)<sup>b</sup></td> <td data-bbox="620 1251 790 1358">146 (7,1)</td> <td data-bbox="790 1251 960 1358">209 (10,2)</td> <td data-bbox="960 1251 1205 1358">0,68 (0,55–0,84) &lt; 0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	ROM/ALN (N = 2046)	ALN (N = 2047)	ROM/ALN vs. ALN		n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert	Monat 24				klinische vertebrale Frakturen	18 (0,9)	44 (2,1)	RR: 0,41 (0,24–0,71) < 0,001 <sup>a</sup>	Primäranalyse				nicht vertebrale Frakturen	178 (8,7)	217 (10,6)	0,81 (0,66–0,99) 0,037	schwere nicht vertebrale Frakturen	146 (7,1)	196 (9,6)	0,73 (0,59–0,90) 0,004	Hüftfrakturen	41 (2,0)	66 (3,2)	0,62 (0,42–0,92) 0,015	Beckenfrakturen	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29 (0,11–0,78) 0,009	typische osteoporosebedingte Frakturen (MOF) <sup>b</sup>	146 (7,1)	209 (10,2)	0,68 (0,55–0,84) < 0,001	<p>Hinsichtlich der Mortalität zeigen die vorgelegten Daten für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Für die Gesamtmortalität ist somit ein Zusatznutzen von Romosozumab nicht belegt.</p> <p>Für die aufgetretenen klinisch vertebrale Frakturen und major nicht vertebrale Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen) zeigen sich statistisch signifikant weniger Frakturen unter der Behandlung von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapierelevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar.</p>
Endpunkt	ROM/ALN (N = 2046)	ALN (N = 2047)	ROM/ALN vs. ALN																																							
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) p-Wert																																							
Monat 24																																										
klinische vertebrale Frakturen	18 (0,9)	44 (2,1)	RR: 0,41 (0,24–0,71) < 0,001 <sup>a</sup>																																							
Primäranalyse																																										
nicht vertebrale Frakturen	178 (8,7)	217 (10,6)	0,81 (0,66–0,99) 0,037																																							
schwere nicht vertebrale Frakturen	146 (7,1)	196 (9,6)	0,73 (0,59–0,90) 0,004																																							
Hüftfrakturen	41 (2,0)	66 (3,2)	0,62 (0,42–0,92) 0,015																																							
Beckenfrakturen	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29 (0,11–0,78) 0,009																																							
typische osteoporosebedingte Frakturen (MOF) <sup>b</sup>	146 (7,1)	209 (10,2)	0,68 (0,55–0,84) < 0,001																																							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	klinische Frakturen <sup>c</sup>	190 (9,5)	256 (12,8)	0,72 (0,60–0,87) < 0,001	
<p>a: Berechnung des IQWiG                      b: Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen                      c: alle symptomatischen Frakturen, einschließlich nicht vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen                      ALN: Alendronsäure; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; MOF: major osteoporotic fractures; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; ROM: Romosozumab; RR: relatives Risiko</p> <p>Zum Endpunkt „schwere nicht vertebrale Frakturen“ zeigten sich bezüglich distaler Oberschenkelfrakturen, proximaler Schienbeinfrakturen, Rippenfrakturen, proximaler Oberarmfrakturen und Unterarmfrakturen <u>keine</u> statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Weiterhin reicht der pU Daten zum Gesundheitszustand anhand des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) und der visuellen Analogskala (VAS) ein.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG liegen dazu allerdings keine verwertbaren Daten vor, da mehr als 30 % der Patientinnen in der relevanten Analyse zur Änderung des EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert nicht berücksichtigt wurden. Zudem ist die Validität eines Responsekriteriums von 10 Punkten für den EQ-5D VAS nicht belegt, da der pU keine geeignete Literatur einreicht, um dies zu zeigen.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Der pU legt Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die mittels EQ-5D-5L, Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) sowie mittels eines Items des Modified Brief Pain</p>					

Für die Bewertung des Einflusses von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure auf die Lebensqualität liegen für den

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Invertry Short Form (mBPI-SF) zur Beurteilung des stärksten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden (stärkster Schmerz) sowie mittels Limited Activity Days(LAD)-Fragebogen erhoben wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich diesbezüglich allerdings nur für die Änderung der Dimension „Physische Funktionalität“ des OPAQ-SV bezüglich einer klinisch bedeutsamen Veränderung nach 12 und 24 Monaten im Vergleich zur Baseline.</p> <p>Aus Sicht des IQWiG wurde in der Studie ARCH kein geeignetes Instrument zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Bezüglich des mBPI-SF liegen aus Sicht des IQWiG keine verwertbaren Daten vor, da mehr als 30 % der Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Der OPAQ-SV wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Die Validität des OPAQ-SV lässt sich für das IQWiG aus den vom pU vorgelegten Quellen nicht beurteilen. Insbesondere sei dabei nicht klar, ob bei der Reduktion der Ursprungsversion mit 102 Items auf die verkürzte Version (SV) mit 34 Items noch alle patientenrelevanten Aspekte abgebildet sind.</p> <p>Der LAD-Fragebogen ist für das IQWiG nicht als Instrument anzusehen, sondern besteht aus drei Einzelfragen zu Hospitalisierung, Bettlägerigkeit und Aktivitätseinschränkungen. Damit ist der LAD nicht geeignet, das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden, allenfalls werden Aspekte der Morbidität behandelt. Die genaue Formulierung der Einzelfragen sei unbekannt, zudem bleibe unklar, nach welcher Auswertungsmethode die so erhobenen Daten analysiert wurden.</p>	<p>Behandlungszeitraum von 24 Monaten keine verwertbaren Daten vor</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Romosozumab senkte im Vergleich zur Alendronsäure statistisch signifikant das Risiko neuer vertebraler Frakturen sowie klinischer Frakturen (symptomatische vertebrale und nicht vertebrale Frakturen). Auch das Risiko für klinisch relevante Frakturen – Hüft- und Beckenfrakturen – wurde statistisch signifikant gesenkt. Verwertbare Daten zur Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.</p>																				
<p>IQWiG Dossierbewertung S. 27, 31</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 246–293</p>	<p><b><u>Ergebnisse: Schaden</u></b></p> <p>Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind für die Gesamtstudienperiode in Tabelle 4 dargestellt:</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden</p> <table border="1" data-bbox="315 1013 1205 1332"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>ROM/ALN (N = 2040)</th> <th>ALN (N = 2014)</th> <th>ROM/ALN vs. ALN</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th>n (%)</th> <th>RR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UE<sup>a</sup></td> <td>1761 (86,3)</td> <td>1776 (88,2)</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>SUE<sup>a</sup></td> <td>568 (27,8)</td> <td>553 (27,5)</td> <td>1,01 (0,92–1,12) 0,806</td> </tr> <tr> <td>Abbruch wegen UE<sup>a</sup></td> <td>142 (7,0)</td> <td>152 (7,5)</td> <td>0,92 (0,74–1,15) 0,505</td> </tr> </tbody> </table> <p>spezifische UE, die vom IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen werden</p>	Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040)	ALN (N = 2014)	ROM/ALN vs. ALN	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert	UE <sup>a</sup>	1761 (86,3)	1776 (88,2)	–	SUE <sup>a</sup>	568 (27,8)	553 (27,5)	1,01 (0,92–1,12) 0,806	Abbruch wegen UE <sup>a</sup>	142 (7,0)	152 (7,5)	0,92 (0,74–1,15) 0,505	<p>Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Romosozumab an zerebrovaskulären Ereignissen. Zum Ende der Behandlungsphase über 24 Monate lagen sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Teilpopulation ohne vaskuläre 10 Vorerkrankung Nachteile bei der Behandlung mit Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure für das unerwünschte Ereignis zerebrovaskuläres Ereignis vor.</p>
Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040)		ALN (N = 2014)	ROM/ALN vs. ALN																	
	n (%)	n (%)	RR (95 % CI) p-Wert																		
UE <sup>a</sup>	1761 (86,3)	1776 (88,2)	–																		
SUE <sup>a</sup>	568 (27,8)	553 (27,5)	1,01 (0,92–1,12) 0,806																		
Abbruch wegen UE <sup>a</sup>	142 (7,0)	152 (7,5)	0,92 (0,74–1,15) 0,505																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Osteonekrose des Kiefers	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)	1,97 (0,18–21,76) > 0,999	
	symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen	keine Daten	keine Daten	–	
	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	777 (38,1)	796 (39,5)	0,96 (0,89–1,04) 0,350	
	spezifische UE, die vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen werden <sup>b</sup>				
	Harnwegsinfektionen (UE)	196 (9,6)	255 (12,7)	0,76 (0,64–0,90) 0,002	
	Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	130 (6,4)	174 (8,6)	0,72 (0,57–0,91) 0,007	
	Reaktionen an der Injektionsstelle	90 (4,4)	53 (2,6)	1,71 (1,21–2,41) 0,002	
	zerebrovaskuläres Ereignis <sup>c</sup>	47 (2,3)	27 (1,3)	1,74 (1,08–2,80) 0,025	
	kardiales ischämisches Ereignis <sup>c,d</sup>	32 (1,6)	25 (1,2)	1,27 (0,75–2,15) 0,424	
	<p>a: Berechnungen des IQWiG ohne Erfassung von osteoporotischen Ereignissen wie PT „Knochenschmerzen“, „Wirbelsäulenschmerz“ und „Fraktur des Fußes“, die der pharmazeutische Unternehmer in seinen Angaben nicht herausrechnet, obwohl bei diesen Ereignissen mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls ein Bezug zur Grunderkrankung besteht.</p> <p>b: Dargestellt sind nur UE mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen für die Gesamtstudienperiode.</p> <p>c: adjudizierte schwerwiegende kardiovaskuläre UE</p> <p>d: Ergänzend dargestellt, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.</p> <p>ALN: Alendronsäure; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; ROM: Romosozumab; RR:</p>				

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. 27	<div data-bbox="315 395 1207 448" style="border: 1px solid black; padding: 2px;">                     relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende UE                 </div> <p>Das IQWiG weist auf eine Diskrepanz bezüglich des Endpunkts Osteonekrose des Kiefers hin. In der Tabelle 4 sind die Ereignisse dargestellt, für die der pU eine MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste (PT: bevorzugter Begriff) prädefiniert hat und die durch ein Adjudizierungskomitee bewertet wurden. Zudem gibt der pU in Modul 4A an, dass auch Ereignisse, die nach Sichtung der Prüfbogen identifiziert und durch ein Adjudizierungskomitee zugeordnet wurden, erfasst wurden.</p> <p>Es sollen aber diskrepante Angaben zwischen dem Registereintrag zur Studie und dem Modul 4A vorliegen. Aus dem Registereintrag geht laut IQWiG hervor, dass im Vergleichsarm je eine Patientin mit Ereignis der PT „Osteonekrose“, „Osteonekrose des Kiefers“, „Kieferschmerzen“ und „Osteomyelitis“ dokumentiert sei. Für den Interventionsarm sollen laut Registereintrag keine Ereignisse aufgetreten sein. Aufgrund der geringen Ereignisse ist diese Diskrepanz aus Sicht des IQWiG allerdings nicht relevant für die Nutzenbewertung.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Romosozumab als positiv und seine Verträglichkeit als gut, da sich bezüglich der unerwünschten Ereignisse (UE), schwerwiegenden UE (SUE) sowie des Abbruchs wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist die kardiovaskuläre Sicherheit von Romosozumab nicht ausreichend berücksichtigt worden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese waren nicht aus der Studie ausgeschlossen. Ihr Anteil soll aber nur 6,1 % betragen, was vom IQWiG als für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz eingestuft wird. Trotzdem zeigte sich in der Studie ARCH ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse: Im ersten Jahr erlitten 2,5 % der Patientinnen unter Romosozumab ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) vs. 1,9 % unter Alendronsäure. Schwere kardiale Komplikationen (major adverse cardiac event, MACE) traten bei 2,6 % der Patientinnen unter Romosozumab bzw. 1,6 % der Patientinnen unter Alendronsäure auf (Hazard Ratio (HR) 1,7; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,1–2,6) (5). Dieses Ungleichgewicht zeigte sich auch in der offenen Verlängerungsphase bis Monat 24, war allerdings nur für zerebrovaskuläre Ereignisse statistisch signifikant. Um diesem Risiko Rechnung zu tragen, wurde die Indikation von Romosozumab auf Frauen ohne Herzinfarkte und Schlaganfälle in der Anamnese eingeschränkt, weil die EMA davon ausgeht, dass dadurch das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen verringert ist.</p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die statistisch signifikante Zunahme zerebrovaskulärer Ereignisse um 1 % in zwei Jahren unter Romosozumab nicht. Die kardialen ischämischen Ereignisse waren in den ersten zwölf Monaten – in denen Romosozumab gegeben wurde – zudem um 0,5 % numerisch – aber nicht statistisch signifikant – häufiger.</p>	
	<p><b><u>Klinische Aspekte</u></b></p> <p>Die sequenzielle Therapie mit Romosozumab und anschließend Alendronsäure erscheint sowohl bei vertebrealen als auch bei nicht</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<p>vertebralen Frakturen im Vergleich zu der derzeitigen Standardbehandlung mit einem Bisphosphonat wie Alendronsäure in der zulassungskonformen Patientenpopulation besser wirksam. Für einen direkten Vergleich von Romosozumab mit anderen osteoanabolen Arzneimitteln wie Teriparatid bzw. antiresorptiven Arzneimitteln wie Denosumab liegen keine Daten vor. Zudem gibt es Beobachtungen, die eine Anwendung von Romosozumab bei TNF-<math>\alpha</math>-vermittelten Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn) oder bei immunkompromittierten Patienten (z. B. nach Transplantationen, mit Glukokortikoid-Dauertherapie) ohne vorliegende weitere Studien ungünstig erscheinen lassen (6).</p> <p>Romosozumab ist daher als Ausweichbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko und ohne kardio- oder zerebrovaskuläre Risiken zu sehen. Es sollte nicht bei renaler Osteopathie, nierentransplantierten oder dialysepflichtigen Patienten, sowie TNF-<math>\alpha</math>-vermittelten Erkrankungen oder immunkompromittierten Patienten angewendet werden.</p>							
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Tabelle 5: Zusatznutzen von Romosozumab – Bewertung durch das IQWiG und den pU</p> <table border="1" data-bbox="315 1209 1205 1374"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1209 734 1278">Indikation<sup>a</sup></th> <th data-bbox="734 1209 969 1278">pharmazeutischer Unternehmer</th> <th data-bbox="969 1209 1205 1278">IQWiG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1278 734 1374">Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko<sup>b</sup></td> <td data-bbox="734 1278 969 1374"><b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen</td> <td data-bbox="969 1278 1205 1374"><b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation <sup>a</sup>	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG	Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko <sup>b</sup>	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten steht einem deutlichen Vorteil, der in der vorliegenden Indikation besonders relevanten Vermeidung von Frakturen, der negative Effekt bei den</p>
Indikation <sup>a</sup>	pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG						
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko <sup>b</sup>	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen	<b>Hinweis</b> auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a: In der Studie ARCH wurde Romosozumab ausschließlich gefolgt von Alendronsäure untersucht.</p> <p>b: Bezogen auf Patientinnen mit manifester Osteoporose und bedeutsam erhöhten Frakturrisiko wie in der Studie ARCH definiert.</p> <p>Diese Einstufung kann aber nur dann gelten, wenn die Gabe von Romosozumab von einer Alendronsäure-Behandlung gefolgt wird und nur für Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ohne kardio- oder zerebrovaskuläre Risiken. Dies muss sich entsprechend in den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung widerspiegeln.</p> <p>Zudem besteht ein Zusatznutzen für Romosozumab lediglich gegenüber Alendronsäure aber nicht gegenüber Denosumab oder Teriparatid, da hierzu keine Daten vorgelegt wurden. Auch wenn alle diese Antiosteoporotika ähnliche relative und absolute Frakturrisikoreduktion aufweisen, haben sie unterschiedliche Nebenwirkungen und einen unterschiedlichen Stellenwert in der Osteoporosebehandlung.</p> <p>Die Einleitung einer Osteoporosetherapie erfolgt stets mit einer Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie plus einem (häufig oral einzunehmenden) Bisphosphonat. Bei Unverträglichkeiten, z. B. gastrointestinalen Beschwerden, kann ein intravenöses Bisphosphonat oder eine s.c. Therapieform der Osteoporose indiziert sein. Teriparatid und Denosumab sind als Mittel der ferneren Wahl einzustufen.</p> <p>Die absolute Risikoreduktion für Hüft- und Beckenfrakturen liegt im Bereich um 1 % und für alle klinisch relevanten Frakturen zusammen um ca. 3 %. Die absolute Risikoreduktion für klinische Frakturen, d. h. für alle symptomatischen Frakturen zusammen, betrug etwa 3 %</p>	<p>zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkrankung, der manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, wird der Nachteil bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Frakturen abgewogen. In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure in der Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(siehe Tabelle 3). Zudem bleibt weiterhin eine Unsicherheit bez. der kardiovaskulären Sicherheit bestehen, vor allem für die Anwendung von Romosozumab in der breiteren Versorgung im ambulanten Bereich. Das Thema kardiovaskuläre Sicherheit ist aus Sicht der AkdÄ in der IQWiG-Dossierbewertung nicht ausreichend berücksichtigt worden.</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ lässt sich davon – insbesondere im Hinblick auf fehlende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und noch nicht abschließend zu bewertender kardiovaskulärer Sicherheit – höchstens <b>ein geringer Zusatznutzen</b> im Vergleich zu Alendronsäure feststellen.</p> <p>Aufgrund der Größe und der methodischen Güte der Studie ARCH ist für die AkdÄ die Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als <b>Hinweis</b> adäquat.</p> <p>Ein Vergleich zu Teriparatid fehlt, obwohl im umfangreichen Zulassungsprogramm auch ein direkter – wenn auch offener und mit unzureichender Patientenzahl – Vergleich zu Teriparatid durchgeführt wurde (7).</p>	<p>Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH, in der Romosozumab gefolgt von Alendronsäure mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure verglichen wird. Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde, deswegen kann hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Klinische vertebrale Frakturen, Major nicht vertebrale Frakturen, SUE, Abbruch wegen UE, Osteonekrose des Kiefers, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und adjustierte jegliche kardiovaskuläre SUE als niedrig eingeschätzt. Aufgrund des insgesamt geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Romosozumab für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ein <b>Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen</b> gegenüber Alendronsäure.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure wie folgt bewertet: Für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.</p>

## Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A.: Fachinformation "Evenity® 105 mg Injektionslösung im Fertigpen und Evenity® 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2019.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/183-001I\\_S3\\_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie\\_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001I_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf) (letzter Zugriff: 25. Juni 2020). AWMF-Register-Nummer: 183/001. Langversion 2017, Stand: 21. Februar 2019.
3. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al.: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417-1427.
4. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW et al.: Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688-703.
5. European Medicines Agency (EMA): Evenity® - Romosozumab: CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) (Assessment Report):  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf) (letzter Zugriff: 25. Juni 2020). Amsterdam, 17. Oktober 2019.
6. Kasperk HC: Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 26-37.
7. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al.: Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1585-1594.

#### 5.4 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.07.2020
Stellungnahme zu	Romosozumab (Evenity®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juni 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Romosozumab (Evenity®) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Romosozumab ist zugelassen zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Der neue Sclerostin-Hemmer stellt einen neuartigen Wirkansatz in der Osteoporose-Behandlung dar. Es ist zugleich das erste neu zugelassene Arzneimittel in dieser Indikation, das eine AMNOG-Nutzenbewertung durchläuft. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Den Zusatznutzen leitet das Institut aus ausschließlich positiven Effekten bei den Endpunkten „major nicht vertebrale Frakturen“ und „klinische vertebrale Frakturen“ in einem Vergleich gegenüber Alendronsäure ab.</p> <p>Die Bewertung entspricht auch dem vom Hersteller beanspruchten Zusatznutzen. Anzumerken ist jedoch, dass weitere Therapievorteile, wie z. B. bei der Lebensqualität oder der Knochenmineraldichte, vom IQWiG nicht berücksichtigt wurden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den <b>Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“</b> verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li><li>• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,</li><li>• zur Informationsbeschaffung,</li><li>• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,</li><li>• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel<ul style="list-style-type: none"><li>➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse,</li><li>➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie</li><li>➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,</li></ul></li></ul>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.</li></ul> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p> <p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht näher begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• zahlreiche Fraktur-Definitionen,</li><li>• BMD,</li><li>• Lebensqualität (OPAQ-SV),</li><li>• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.</li></ul> <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten <b>Subgruppenanalysen</b> zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmals (Alter) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen <b>weder nachvollziehbar noch transparent</b>. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der <b>Möglichkeit einer Stellungnahme</b> und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur <b>umfassenden Kommentierung</b> der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers <b>zurückkehren</b>.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der <b>neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen</b> bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend <b>höheres Begründungserfordernis</b> auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen <b>alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt</b> werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.</p>	
<p><b>Einstufung des Endpunktes „Klinische vertebrale Frakturen“</b></p> <p>Das IQWiG ordnet den Endpunkt „Klinische vertebrale Frakturen“ der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen. Dies wird begründet damit, dass für den Endpunkt keine ausreichenden Informationen zur</p>	<p>Das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen, stellten in der ARCH Studie den primären Endpunkt dar.</p> <p>Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen wurden Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschätzung des Schweregrads vorlägen. Diese Einschätzung ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht, da Wirbelkörperfrakturen unmittelbar relevant sind und häufig mit schwerwiegender Symptomatik assoziiert sind. Der Endpunkt „Klinische vertebrale Frakturen“ ist folglich der Endpunktkategorie „schwerwiegende/schwere Symptome/Folgekomplikationen“ zuzuordnen.</p>	<p>herangezogen. Der Endpunkt wurde in der ARCH Studie a priori als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Fraktur definiert. Es wird darauf hingewiesen, dass nach Monat 12 für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen noch kein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung von Romosozumab gegenüber Alendronsäure besteht. Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Damit ergibt sich für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen ein Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Romosozumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Juli 2020  
von 11.27 Uhr bis 12.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmer der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Herr Dr. Häck

Herr Gille

Herr Dunkel

Frau Dr. Nau

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Bartsch

Herr Kramer

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:27 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen mit fast halbstündiger Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben aber keine Kaffeepause gemacht, sondern die vorherige Anhörung hat länger gedauert. Vor diesem Hintergrund bitte ich um Verständnis.

Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Romosozumab, § 35 a. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juni dieses Jahres, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer, UCB Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Amgen und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten da sein: für UCB Herr Dr. Häck, Herr Gille, Herr Dunkel und Frau Dr. Nau – danke – , für Amgen Herr Bartsch, Herr Kramer – jawohl – und für den vfa wieder Herr Dr. Rasch. – Ja. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend die wesentlichen Punkte aus seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Dann gehen wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Häck, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Normalerweise hätte ich mich an dieser Stelle zunächst für Ihre Einladung nach Berlin bedankt. Aber auch hier am Rhein freuen wir uns natürlich sehr, an der heutigen Anhörung teilnehmen zu können. Herzlichen Dank.

Ich möchte Ihnen zunächst das Team von UCB vorstellen. Frau Dr. Julia Nau ist heute für die medizinischen Aspekte zuständig. Daneben sitzt Jochen Dunkel; er ist bei UCB Projektstatistiker für Romosozumab, auf der anderen Seite ist Patrick Gille aus Market Access; er ist heute in erster Linie für die epidemiologischen Aspekte ansprechbar. Mein Name ist Hermann-Josef Häck, und ich bin bei der UCB für die medizinische Nutzenbewertung verantwortlich.

Wir sprechen heute über unser Präparat Romosozumab. Es ist in der EU für die Therapie der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Ich möchte zunächst kurz auf das Umfeld der Osteoporose eingehen. Bei der Osteoporose handelt es sich nach der deutschen Leitlinie um eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist. Das führt zu einer erhöhten Anfälligkeit für Frakturen. Die Bedeutung der Osteoporose liegt dementsprechend im Auftreten und in den Folgen dieser Knochenbrüche. Jede osteoporotische Fraktur enthält darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit für eine weitere sogenannte Folgefraktur. Die Symptome von Frakturen sind offensichtlich. Vermutlich jeder von uns kennt die starken Schmerzen, die mit einem Knochenbruch einhergehen. Aber auch im weiteren Verlauf sind beispielsweise chronische Rückenschmerzen bei Wirbelkörperfrakturen und auch bleibende morphologische Schäden möglich. Ich denke, Sie kennen alle das Bild der klinischen älteren Patientin, die nach mehreren Wirbelsäulenfrakturen stark vornübergebeugt geht und deshalb besonders

sturz anfällig ist und die schon Schwierigkeiten hat, allein die Schuhe zuzubinden oder Dinge zu greifen, die über ihrem Kopf sind.

Das Anwendungsgebiet von Romosozumab ist in der sogenannten manifesten Osteoporose charakterisiert. Es handelt sich dabei um solche Patientinnen, die schon mindestens eine osteoporotische Fraktur erlitten haben. Wir reden also nicht von Frauen, die vielleicht unbemerkt nur eine Verringerung der Knochensubstanz aufweisen, sondern es geht um Patientinnen, die schon osteoporotische Knochenbrüche erlitten haben. Es geht auch bei denen nicht um vermeintliche Bagatellen, sondern um Hüftfrakturen oder um immer wieder auftretende Brüche der Wirbelsäule. Das sind Ereignisse, deren Bedeutung für die einzelnen Patientinnen und deren Familien vielen von uns bewusst ist. In diesem Zusammenhang möchte ich aber auch die hohen indirekten Kosten dieser Frakturen erwähnen.

Die bisher zur Therapie der Osteoporose verwendeten Präparate konzentrieren sich im Wesentlichen auf ein Wirkprinzip: Entweder hemmen sie den Knochenabbau oder verstärken den Knochenaufbau. Im deutschen Versorgungskontext ist hier insbesondere die Alendronsäure von Bedeutung. Dieser Wirkstoff wird am häufigsten verordnet, und er gilt als absoluter Goldstandard bei der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, weil Alendronsäure an sich bereits eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Placebo nachweisen konnte.

Bei Romosozumab handelt es sich dagegen um einen molekularen Sclerostin-Antikörper, der sehr schnell den Knochenaufbau fördert und gleichzeitig den Knochenabbau hemmt. Romosozumab wird als Impulstherapie über nur zwölf Monate verabreicht. Anschließend wird mit einer konventionellen antiresorptiven Therapie der Nutzen von Romosozumab aufrechterhalten. Dieses Wirkprinzip ist in einem großen Entwicklungsprogramm an rund 12 000 Patientinnen untersucht und bestätigt worden. Allein die ARCH-Studie, die unserem Dossier zugrunde liegt und die das Anwendungsgebiet von Romosozumab vollumfänglich abdeckt, hat das Präparat an über 4 000 Patientinnen im direkten Vergleich mit Alendronsäure untersucht. Hieraus resultierte eine Vielzahl von Daten, die entsprechend der Vorgaben im Dossier dargestellt wurden. Auf die verbleibenden Wünsche des IQWiG aus der Bewertung wie zum Beispiel hinsichtlich der nicht majoren nicht vertebraalen Frakturen sind wir in unserer Stellungnahme gerne eingegangen, und wir stehen für weitere Erörterungen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese einführenden Worte.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Entschuldigung, ein, zwei Abschnitte würden noch dazugehören.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen Sie es. Entschuldigung. Das habe ich nicht registriert. Bitte.

**Herr Dr. Häck (UCB):** In ARCH hat sich gezeigt, dass Romosozumab das Risiko eines ganzen Spektrums von Knochenbrüchen gegenüber Alendronsäure nochmals substanziell senken konnte. Im Ergebnis der Nutzenbewertung hat das IQWiG folgerichtig einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen in patientenrelevanten Frakturrendpunkten attestiert.

Darüber hinaus fanden sich weitere signifikante Vorteile, zum Beispiel bei Hüftfrakturen, klinischen Frakturen, auch die geringere frakturbedingte Hospitalisierungsrate im Romosozumab-Arm reiht sich in die durchweg robusten und belastbaren Daten ein. Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat UCB im Rahmen dieser Studie umfangreich

untersucht, wobei sowohl generische als auch krankheitsspezifische Instrumente angewendet wurden. Die Veränderung der Lebensqualität durch eine Verhinderung von Frakturen ist aufgrund methodischer Herausforderungen schwer messbar. Trotzdem konnte nach unserer Auffassung der vorhandene Zusatznutzen im Bereich der Frakturdektion durch einen Zusatznutzen in der Dimension physischer Funktionalität unterstrichen werden. Das dafür genutzte krankheitsspezifische Instrument des OPAQ-SV stellt eine valide reproduzierbare und gut geeignete Messmethode dar, auch weil sie die anfangs erwähnten Einschränkungen der Patientinnen im täglichen Leben – Sie erinnern sich: nach vorn überbeugend, über den Kopf greifen – detailliert abfragt.

Abschließend möchte ich kurz einige Worte zum Verlauf des Zulassungsprozesses anfügen. Die Wirksamkeit des Präparates ist umfangreich und umfassend positiv bewertet worden. Bekanntermaßen haben im Hinblick auf die Verträglichkeit im Rahmen der ARCH-Studie kardiovaskuläre UE den Zulassungsprozess eine Zeitlang begleitet. Vor diesem Hintergrund wurde eine Vielzahl weiterer Analysen und Studien durchgeführt, bei denen wirklich jeder Stein umgedreht worden ist. Letztendlich wurde auch aus Sicht der EMA keine biologische plausible Rationale für einen Zusammenhang mit einer Sclerostin-Hemmung gefunden. Gemeinsam mit der EMA ist an einem umfangreichen Informationspaket gearbeitet worden, das die bestmögliche Verträglichkeit in der praktischen Anwendung gewährleistet. Darauf aufbauend hat das CHMP mit großer Mehrheit abschließend ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt, worauf die Zulassung erteilt worden ist.

Damit lässt sich zusammenfassend sagen: Mit Romosozumab steht schwer erkrankten Patientinnen, die bereits osteoporotische Knochenbrüche erlitten und ein deutliches Risiko haben, weitere Frakturen zu erleiden, nun eine neue, wirksame Therapie zur Verfügung. Der Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber dem bisherigen Standard konnte in einer großen Vergleichsstudie belegt werden – und das anhand von Endpunkten, die für die Patientinnen unmittelbar relevant und erlebbar sind. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und freue mich auf einen interessanten Dialog.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nochmals ganz herzlichen Dank für diese einleitenden Bemerkungen. Dann steigen wir jetzt in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Als Erstes Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage – Sie haben es kurz erwähnt – zum OPAQ-SV, dem Instrument zur Erhebung der Lebensqualität. Das IQWiG kritisiert an einer Stelle, dass nicht klar ist, dass bei der Short Form eventuell patientenrelevante Aspekte nicht abgebildet worden sind. Vielleicht können Sie zu diesem Instrument noch etwas sagen, ob das aus Ihrer Sicht nicht richtig ist oder ob es dazu Daten gibt, die das unterlegen könnten. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte antworten? – Frau Nau, bitte.

**Frau Dr. Nau (UCB):** Unseres Erachtens ist der OPAQ-SV ein in der internationalen Literatur als valide beschriebener Fragebogen. Alle Fragen, die in der Langversion des Fragebogens als patientenrelevant bewertet sind, sind noch in der Kurzversion des Fragebogens enthalten. Herr Dunkel kann bestimmt noch näher auf die Validierung eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dunkel.

**Herr Dunkel (UCB):** Ich kann dazu gerne Stellung nehmen. – Ich möchte jetzt nicht ausführlich darauf eingehen, dass die im Vergleich zur Version 1.0 und 2.0 weggefallenen Fragen sozusagen weggefallen sind, weil sie psychometrisch überflüssig waren. Ich möchte vielmehr, wie auch gefragt worden ist, auf die Validierung näher eingehen.

Ein Validierungsstatement für den OPAQ-SV ist in der Publikation von Shen 1999 für den ASBMR, der American Society for Bone and Mineral Research, enthalten. Die Validierung wurde gegen das Nottingham Health Profile in der NOR-Studie durchgeführt. Die NOR-Studie war eine Phase-III-Studie für Raloxifen. Cronbach's alpha rangierte zwischen 0,72 und 0,88. Dies zeigt eine vorteilhafte interne Konsistenz an. Die Korrelation zwischen der OPAQ-SV-Domain und der entsprechenden NHP-Domain rangierten zwischen 0,33 und 0,75, die waren alle hoch signifikant. Die Dimensionen des OPAQ-SV konnten gut zwischen prävalenten vertebralem Frakturen und nicht vorhandenen prävalenten vertebralem Frakturen unterscheiden. Auch Verschlechterungen in den Dimensionen des OPAQ-SV waren hoch assoziiert mit inzidenten vertebralem Frakturen. Frakturbezogene Differenzen in den OPAQ-SV-Scores waren größer als die altersbezogenen Differenzen. Dies ist ein großer Vorteil, zeigt er doch, dass frakturbezogene Differenzen als Signal im Vergleich zur alterlichen Entwicklung des OPAQ-SV hervorstechen. In der Publikation von Silverman wird erwähnt, dass diese Features des OPAQ-SV hinsichtlich aller psychometrischen Frakturen gleich oder besser sind.

Ich möchte schließen mit dem Schlussstatement in der Shen-Publikation: „The OPAQ-SV reduces the length of the original OPAQ by one-half. It is shown to be highly reliable, valid, and responsive to clinical change. OPAQ-SV provides a valuable and convenient health outcome measure in future osteoporosis clinical studies and potentially as a screening tool in the physician setting.”

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Dunkel. – Frau Teupen, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Teupen:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann habe ich jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, dann Frau Biester, IQWiG.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zu der OPAQ-Short Version. Sie sind 2017 dazu beraten worden. Damals wurde die psychometrische Güte in Bezug auf Validität und Reproduzierbarkeit mehrfach untersucht und als insgesamt gut und valide reproduzierbar und daher grundsätzlich geeignet beurteilt. So wurden Sie beraten. Sie wurden aber auch bezüglich der individuellen Relevanzschwellen, Minimal clinically important differences, beraten, dass da bisher noch nichts ableitbar wäre. Könnten Sie hierzu bitte noch ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Wer möchte? – pU? Herr Dunkel, bitte.

**Herr Dunkel (UCB):** Ich kann gerne kurz zur Herleitung der OPAQ-Responderanalysen Stellung nehmen. Zunächst muss man sagen, dass es bezüglich der MCIDs des OPAQ-SV keinerlei Literatur gibt. Für die Herleitung der Responderanalysen zum OPAQ-SV haben wir uns an der Herleitung des MID für den EQ-5D-5L orientiert. Unsere Analyse ist diesbezüglich

konservativer, weil wir, um einmal ins Detail zu gehen, Quartile bzw. Terzile anstatt der Quintile bei den OPAQ-SV-Responderanalysen benutzt haben. Wir erzielen damit eine größere Änderung in den Dimensionen. Die ermittelten Schwellenwerte lagen deutlich über 15 % gemäß dem Entwurf des neuen IQWiG-Methodenpapiers. Für die physische Funktionalität lagen sie beispielsweise bei 19,7 Punkten für Quartile und für Terzile bei circa 26 Punkten. Wir glauben damit, dass die von uns gewählten Kriterien zur Responderanalyse die Patientenrelevanz sehr gut abbilden.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das war sehr ausführlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich habe zu dem letzten Aspekt einen Punkt und auch dazu, ob wirklich alle patientenrelevanten Aspekte eingebunden sind. Wir haben uns die Literatur, auch die, die Sie nachgeliefert haben, angeschaut. Aus unserer Sicht gehen daraus keine weiteren Informationen hervor, die weiterhelfen würden. Sie haben jetzt eine Anzahl von statistischen Maßnahmen berichtet. Grundsätzlich bleibt aber unklar, ob bei der Validierung Patienten eingebunden wurden, was ein zentraler Aspekt ist. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Das haben wir in keiner Literaturstelle gefunden.

Ich möchte noch einmal auf Ihre Stellungnahme eingehen. Da haben Sie die Punkte beschrieben, die wohl bei der Short Version herausgenommen wurden. Das sind zentrale Aspekte, die zur Lebensqualität dazugehören, zum Beispiel soziale Interaktion, Fragen zur allgemeinen Lebensqualität, sodass diese kurze Version des Fragebogens dies aus unserer Sicht nicht abbildet und Sie in Ihrem Dossier ausschließlich auf der physischen Komponente etwas ableiten und das dann aber der Lebensqualität zuordnen. Das reicht natürlich überhaupt nicht.

Also, einmal die Frage zu den Patienten, ob die eingebunden sind, und der andere Punkt zu den Relevanzschwellen. Das Vorgehen, das Sie gewählt haben, basiert erst einmal auf Daten, die Sie in der Studie an den Patienten erhoben haben, und Sie haben auf unterschiedliche Arten und Weisen Mittelwertdifferenzen gebildet. Prinzipiell halten wir das erst einmal nicht für adäquat. Der Verweis auf das Methodenpapier: Diese Methoden sind noch nicht in Kraft getreten – das wissen Sie –, sodass Ihr Vorgehen infrage zu stellen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester, für diese Anmerkungen und Fragen. – Pharmazeutischer Unternehmer bitte. Wer möchte? – Frau Nau.

**Frau Dr. Nau (UCB):** Ich will einmal auf die Dimension bzw. die Domänen, die nicht mehr in der Kurzversion im Vergleich in der Vollversion enthalten sind, eingehen. Diese Domänen wurden aufgrund fehlender statistischer Diskriminanz oder fehlender interner Konsistenz herausgenommen. Wenn man sich zum Beispiel die physische Funktionalität anschaut, ist im Vergleich zu der Vollversion die Kurzversion in weniger Dimensionen unterteilt, weil manche kombiniert wurden. Sie sind nicht herausgefallen, sondern sie wurden anders kombiniert bzw. wenn sie herausgefallen sind, dann aufgrund statistischer Erhebungen, die man gemacht hat.

**Herr Dunkel (UCB):** Ich kann gerne zu den anderen Punkten Stellung nehmen. Zunächst: Ich bin mir nicht sicher, ob ich den Punkt richtig verstanden habe, dass Patienten eingebunden waren. Deshalb möchte ich den außen vorlassen, vielleicht können Sie später noch genauer

erläutern, was gemeint war. Ich kann aber gern zu dem Thema der Relevanzschwellen Stellung nehmen. Natürlich ist uns bewusst, dass wir Daten aus unseren eigenen Studien hernehmen, um diese Relevanzschwellen zu definieren. Wie ich schon gesagt habe, in der Literatur gibt es keinerlei Herleitung für den MCID. Insofern schien es uns plausibel, zu sagen, okay, wir nehmen die Baseline-Daten, und eine Veränderung, ein Sprung von einem Quartil ins nächste, von einem Terzil ins nächste usw. stellt eine patientenrelevante Änderung dar. Ja, richtig, das ist ein holistischer Approach. Ich denke aber, das war der beste Approach, den wir uns angesichts der vorhandenen Informationen und Datenlage vorstellen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dunkel. – Frau Biester, das beantwortet Ihre Frage oder Ihre Anmerkung nicht so ganz.

**Frau Biester:** Nicht so ganz, da haben Sie Recht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn Sie noch einmal nachstoßen möchten? Dann Frau Grell.

**Frau Biester:** Das müsste dann validiert werden. Natürlich muss man irgendeinen Approach über Daten machen. Aber validiert sind diese Schwellen dann immer noch nicht. Zu Ihrer Rückfrage, was ich mit den Patienten meine: Natürlich müssen Patienten eingebunden werden, um mitzubekommen, ob man das erfasst, was erfasst werden soll, ob alle relevanten Aspekte Teil des Instruments sind. Dahin geht die Frage, wie Sie es gerade beschrieben haben, ob Fragen aus dem Fragebogen herausgeworfen wurden, weil sie irgendwie statistisch nicht hineinpassten, oder weil Patienten gesagt haben: Die sind für uns gar nicht so relevant. Das reicht mit den anderen Fragen – jetzt mal ganz salopp gesagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biester. – Herr Dunkel, noch mal Ergänzung?

**Herr Dunkel (UCB):** Ich kann dazu noch etwas sagen. Natürlich sind die Änderungen im OPAQ-SV nicht vom Himmel gefallen. Wir haben entsprechende Phase-III-Studien durchgeführt, in denen die OPAQ-Versionen 1.0 oder 2.0 angewendet wurden. Auf der Basis der Resultate dieser Studie hat man gefunden, dass zum Beispiel bestimmte Dimensionen zwischen Frakturen und Nichtfrakturen nicht geeignet trennen konnten. Für mich ist das zum Beispiel ein relativ plausibler Grund, eine Dimension auszuschließen. Wenn Sie danach fragen, ob Patienten direkt befragt wurden, ob diese Bögen patientenrelevant sind oder nicht, das ist mir nicht bekannt. Ich denke, die Publikation geht an der Stelle nicht genügend ins Detail.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dunkel. – Frau Grell, bitte.

**Frau Grell:** Mir geht es um die vaskulären unerwünschten Ereignisse. Das ist sehr ausführlich diskutiert worden. Kardiovaskuläre Ereignisse wie zum Beispiel Herzinfarkt oder zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfall sind in der Studie innerhalb der ersten zwölf Monate signifikant häufiger aufgetreten und bei den zerebrovaskulären Ereignissen bleibt das so. Die Zulassungsbehörden haben noch den kombinierten Endpunkt MACE ausgewertet, hier insbesondere MACE 2 mit Tod, schwerem Schlaganfall und Apoplex. Ich habe das in Ihrem Modul 4 nicht gefunden. Sie schreiben aber, dass Sie einen umfangreichen Bericht hierzu beigefügt haben. Ist der im Modul 5 vorhanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grell. – Wer möchte?

**Frau Dr. Nau (UCB):** Das kann ich gern übernehmen. – Es ist richtig, dass kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse in verschiedene Composite-Endpunkte zusammengefasst werden können; Einmal MACE 2, die Sie genannt haben. Wir haben uns entschieden, im Dossier darzustellen, wie es im Protokoll präspezifiziert war, nämlich jegliches schwerwiegendes kardiovaskuläres unerwünschtes Ereignis. Wir haben hier dann die jeweiligen Kategorien dargestellt, also zum Beispiel die chemischen Ereignisse, dann Myokardinfakte und auch der Schlaganfall. Wir haben das im Dossier so dargestellt, wie es im Protokoll präspezifiziert war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, reicht Ihnen das? – Sie haben Ihr Mikrofon nicht an, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung. Danke. – Zu den vaskulären Ereignissen, die sehr beunruhigend sind: Ihr Produkt ist eigentlich sowohl knochenaufbauend als auch knochenabbauhemmend. Im Grunde genommen versteht man nicht, wieso Sie dann eine Nachfolgetherapie mit Alendronat machen, wo Sie doch das gesamte Spektrum abdecken. Ist das schon den vaskulären Endpunkten oder Nebenwirkungen geschuldet, die hier aufgetreten sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grell. – Frau Nau.

**Frau Dr. Nau (UCB):** Die Behandlungsdauer mit Romosozumab wurde in den Dosisfindungsstudien evaluiert, und es ging hier nicht darum, dass kardiovaskuläre Probleme im Vordergrund stehen. Es ist so, dass nach zwölf Monaten unter Romosozumab die Knochenmineraldichte weiter aufgebaut wird, aber in einem geringeren Umfang. Dieser Aufbau der Knochenmineraldichte ist dann mit dem Aufbau vergleichbar, der unter antiresorptiver Therapie erfolgt. Deshalb kann die Umstellung nach zwölf Monaten folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Grell, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Dr. Grell:** Wenn man sich die Daten anschaut, kommt es insbesondere in diesem ersten Zwölf-Monats-Zeitraum, in dem mit Romosozumab behandelt wird, zu den vaskulären Ereignissen. Wenn ich nachher Alendronat gebe, ist Alendronat gegen Alendronat im Grunde genommen im zweiten Jahr, wenn man sich das anschaut. Wenn ich mir die Efficacy-Endpunkte anschau, dann sind die nicht vertebraalen Frakturen nicht signifikant. Bei den schweren nicht vertebraalen Frakturen gibt es zwar eine Signifikanz, aber die Hüftfrakturen, die gerade im Hinblick auf die Mortalität so wichtig sind, sind nicht signifikant. Insofern frage ich mich klinisch, ob nicht insbesondere in dem ersten Jahr, in dem mit Ihrer Substanz behandelt wird, der Patient im Wesentlichen eigentlich der Gefahr von Nebenwirkungen ausgesetzt wird. Das sind auch keine Petitesen, hier reden wir von Schlaganfällen und TIAs. In diesem ersten Behandlungsjahr profitiert er kaum. Oder sehen Sie das anders?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Grell. – Wer macht das? Frau Nau wieder? – Bitte, Herr Häck.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Ich glaube, ich würde den Kontext dieser Aspekte noch einmal kurz darstellen. Zunächst ist das Präparat in einem Entwicklungsprogramm mit etwa 12 000 Patientinnen untersucht worden, und in der ARCH-Studie wurde, wie Sie es sagten,

zwischen den Behandlungsrahmen ein Ungleichgewicht beobachtet. Die Inzidenzen betragen 1,9 bzw. 2,5 %. Das war nicht signifikant. Mir ist noch wichtig, zu erläutern, dass in der FRAME-Studie mit über 7 000 Patientinnen dieses Ungleichgewicht nicht gesehen worden ist. Die gesamte Datenlage ist Ihnen detailliert beschrieben worden. Natürlich kann man sich vorstellen, dass man versucht hat, eine Erklärung für diese Beobachtung zu finden. Dazu wurde ein wirklich umfangreiches Forschungsprogramm durchgeführt. Es wurde die gesamte wissenschaftliche Literatur analysiert, Subgruppenanalysen vorgenommen, epidemiologische Daten analysiert und ein riesiges präklinisches Programm an verschiedenen Modellen mit und ohne Arteriosklerose durchgeführt.

Letztendlich konnte auch aus Sicht der EMA keine biologisch plausible Rationale für einen Zusammenhang zwischen Sclerostinhemmung und dem kardiovaskulären System gefunden werden. Dementsprechend wurde das im Zulassungsprozess mit der EMA behandelt und konstruktiv an einem Risk-Management gearbeitet, um die Thematik weiterverfolgen zu können. Dementsprechend ist eine ganze Reihe von Post Authorization Safety-Studys aufgesetzt worden. Wir haben Kontraindikationen in der Fach- und Gebrauchsinformation. Es gibt einen Facharztvorbehalt für die Behandlung, und darüber hinaus gibt es eine individuelle Risikoabwägung zwischen Arzt und Patient, in der das Risiko für eine Fraktur gegenüber einem kardiovaskulären Risiko des einzelnen Patienten analysiert und abgewogen wird. Damit scheint die Thematik in der Versorgung hinreichend adressiert. Darauf aufbauend hat das CHMP abschließend mit großer Mehrheit ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt, worauf die Zulassung erteilt worden ist.

Es gibt inzwischen Daten zur Langzeitbeobachtung, die ich kurz darstelle, um den Bereich abschließend abdecken zu können. Es sieht so aus, dass wir inzwischen aus den beiden großen Zulassungsstudien Langzeitdaten von etwa vier Jahren haben, wobei zu berücksichtigen ist, wie Sie schon sagten, Frau Grell, dass das Präparat nur ein Jahr gegeben wird und von daher die drei Jahre on top kommen. Die weltweit erste Zulassung hatten wir im Januar 2019. Inzwischen ist das Präparat in allen relevanten Märkten der Welt zugelassen. Schon im Oktober vorigen Jahres sind inzwischen weltweit mehr als 45 000 Patienten im Jahr beobachtet worden. Basierend auf allen verfügbaren Daten bleibt das Nutzen-Risiko-Verhältnis der zugelassenen Indikation positiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Häck. – Jetzt habe ich Frau Biester, Frau Boldt und Frau Witt. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Ich habe zu dem Themenkomplex auch eine Frage. Sie haben zwar beschrieben, dass das für die Versorgung durch die Zulassung abgedeckt ist, allerdings geht es hier um die Bewertung und Interpretation der Daten, die zur Zulassung geführt haben. Ich habe explizit eine Frage zu den Schlaganfällen. Nach zwölf Monaten zeigt sich bereits eine Tendenz von mehr Ereignissen unter Romosozumab als im Vergleichsarm, nach 24 Monaten – der Zeitraum, der für uns für die Nutzenbewertung relevant war –, zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Romosozumab. Darauf beruht die Zulassung. Was aus den von Ihnen aufbereiteten Daten im Modul 4 nicht hervorgeht, ist: Wie viele der beobachteten Ereignisse der Schlaganfälle sind bei den Patientinnen aufgetreten, die in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall hatten? Können Sie dazu bitte etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Nau.

**Frau Dr. Nau (UCB):** Im Modul 5 haben wir eine Sensitivitätsanalyse zur Verfügung gestellt, in der die Patienten mit einem Myokardinfarkt und Schlaganfall aus der herausgerechnet wurden. Das waren 6,1 %, aber wir haben die Daten trotzdem aus Transparenzgründen und zur Vollständigkeit vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Biester, okay?

**Frau Biester:** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Boldt und dann Frau Witt.

**Frau Dr. Boldt:** Uns würde interessieren – eine Frage an die Experten –, in welcher Linie Romosozumab gesehen wird vor dem Hintergrund, wie die Studie hier konzipiert wurde. Würde man Romosozumab in der Versorgung so einsetzen, wie das in der Studie erfolgt ist, also mit anschließender Alendronsäure?

Zweite Frage an die Experten: Wie viele der Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen kämen hier für die Therapie nicht infrage? Gibt es dazu eine Einschätzung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Boldt. – Leider haben wir keine Experten. Wir haben zwar eine schriftliche Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, aber heute ist keine Fachgesellschaft anwesend. – Wer möchte dazu? Herr Häck hat sich gemeldet, bitte.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Wir sind natürlich nicht die Experten für Osteoporose, aber einige Insides haben wir auch und können, Frau Boldt, aus unserer Sicht kurz dazu Stellung nehmen, wie sich Ihre Fragen aus unserer Sicht darstellen.

**Herr Gille (UCB):** Genau, das würde ich gern übernehmen. – Das sieht so aus, dass, wenn man sich das Anwendungsgebiet anschaut, für das Romosozumab zugelassen ist - nämlich für die manifeste Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen – Wenn man sich dann aber anschaut, wo Romosozumab voraussichtlich eingesetzt wird, so kann man auch auf eine Population fokussieren, die ein nicht nur deutlich erhöhtes Risiko aufweist, sondern das höchste Risiko in der Population. Das sind Patienten, die in der Vergangenheit eine schwerwiegende osteoporotische Fraktur erlitten haben und hier insbesondere die Femurfraktur und auch die vertebrale Fraktur. Hier ist auch die Zeitkomponente relevant, sodass wir von drei Jahren in der Vergangenheit sprechen, wobei das höchste Risiko insbesondere in dem ersten Jahr nach vorhergegangenen Ereignis auftritt.

Wenn man sich darauf fokussiert, sieht man und so wird relativ schnell und eindrücklich klar, das sehen wir auch bei den bisherigen Patientendaten, dass die Patienten erst jüngst eine schwerwiegende vertebrale oder femurale Fraktur aufwiesen. Wenn es um die Frage geht, wie viele Patienten aufgrund der kardiovaskulären Kontraindikation nicht mit Romosozumab behandelt werden können, so haben wir eine Routinedatenanalyse durchgeführt und sehen dort, dass es knapp 7 % der Patienten sind, die aufgrund der Kontraindikation nicht mit Romosozumab behandelt wurden. – Ich hoffe, dass das ein wenig Licht ins Dunkel gebracht

hat. Wie Herr Dr. Häck gerade sagte: Wir sind keine medizinischen Experten, können uns nur auf die Daten fokussieren, die uns vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt, ist das okay?

**Frau Dr. Boldt:** Die eine Frage nach dem Anteil der Patienten mit kardiovaskulären Problemen ist beantwortet. Aber die erste Frage – ich weiß nicht, ob ich es richtig verstanden habe, es war schlecht zu verstehen –: Sie sagen, im ersten Jahr nach der ersten Fraktur ist das höchste Risiko. Deshalb haben Sie die Studie so konzipiert. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Gille (UCB):** Nein, zu der Studie können Frau Nau oder Herr Dunkel etwas mehr erklären. Die Studie wurde so konzipiert, dass Patienten eingeschlossen wurden, die nicht das höchste Risiko, sondern ein deutlich erhöhtes Risiko aufwiesen. Wenn man sich jedoch den Wirkmechanismus und das Wirkprinzip der Substanz und letztendlich diesen schnellen Wirkeintritt anschaut, so ist abseits der Studie ersichtlich, dass die Population, die behandelt wird, nicht nur ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko aufweist, sondern wirklich das höchste Frakturrisiko. Also werden Patienten behandelt, die aufgrund der desolaten Knochenstruktur und Knochensubstanz einen schnellen Wirkeintritt benötigen und Osteoanabolika bekommen müssen. Das sind die Patienten, die nicht nur ein deutlich höheres Frakturrisiko haben, sondern das höchste Frakturrisiko, und die jüngst eine vertebrale oder femurale Fraktur erlitten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ist das okay, Frau Boldt?

**Frau Dr. Boldt:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Jetzt Frau Witt, dann Frau Afraz, dann Frau Grell.

**Frau Dr. Witt:** Ich muss noch einmal auf die Zulassung zurückkommen. Es war so, dass es im zweiten Anlauf bei der Reexamination acht dissente Voten gab. Vielleicht können Sie noch einmal kurz auf die Gründe eingehen. Ursprünglich war geplant, Männer im Anwendungsgebiet mit zu umfassen. Warum ist das nicht mehr der Fall? Was war da speziell das Problem?

Dann habe ich noch eine Verständnisfrage, zu dem, was Frau Dr. Grell angesprochen hat: Wir haben zwölf Monate Behandlung mit Romosozumab. Sie sagten, weiter darüber hinaus findet kein Knochenaufbau durch Romosozumab mehr statt, deshalb dann die antiresorptive Folgetherapie. Meine Frage ist: Was würde passieren, wenn man diese antiresorptive Therapie nicht anschließt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das? Bitte schön, Herr Dr. Häck.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Frau Witt, ich gehe zunächst auf die ersten beiden Punkte ein. Ich fange mit dem CHMP an. Wir wissen nicht, wer in welcher Form abgestimmt hat. Sie haben Recht, dass es im ersten Verfahren zu einer anderen Bewertung gekommen ist. Ich glaube, es ist wichtig, zu wissen, dass, wie ich schon angedeutet hatte, eine enorme Menge an Daten und zusätzlichen Auswertungen vorgelegen hat, die das CHMP erneut gesichtet hat. Nach eigenen

Aussagen hat das CHMP zusätzliche Datenanalysen vorgenommen und darüber hinaus noch mit einer Reihe von medizinischen Experten und betroffenen Patientenvertretern gesprochen. Darauf aufbauend hat das CHMP zunächst – ich zitiere – einen „convincing evidence of benefit“ festgestellt und auf der anderen Seite den Risk-Management-Plänen angepasst. Darauf aufbauend ist es zu diesem abschließenden positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis mit der anschließenden Zulassung gekommen.

Zu dem Aspekt der Männer: Ja, das ist richtig, UCB hatte mit dem initialen Zulassungsantrag auch eine Studie an Männern eingereicht. Das war die sogenannte BRIDGE-Studie. Im Rahmen dieser BRIDGE-Studie wurde als Parameter die Knochenmineraldichte adressiert und untersucht. Es wurden keine Frakturendpunkte untersucht, wie wir das in der ARCH-Studie vorliegen haben. Man muss sagen, dass die Evidenz aus dieser Studie an Männern für die EMA nicht ausreichend war, um die Zulassung zu erteilen. Von daher hat die UCB diesen Zulassungsantrag für die Population der Männer in der Folge zurückgezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Witt, okay?

**Frau Dr. Witt:** Ja, vielen Dank. Die Gründe der acht dissidenten Voten haben Sie jetzt nicht benannt, aber die kann ich nachlesen, da haben Sie recht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Afraz, Frau Grell, Frau Boldt. – Frau Afraz, bitte.

**Frau Afraz:** Ich habe eine Frage an den pU, einmal zu den atypischen Oberschenkelfrakturen. Das IQWiG hat bemängelt, dass nicht ganz klar ist, inwiefern es sich um symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen handelt. Da wollte ich den pU fragen, ob er dazu noch einmal ausführen kann, inwiefern er das für gleichwertig hält. Danach würde ich gerne noch eine Frage zum LAD stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frage eins, pU, wer möchte? – Herr Häck, bitte.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Zu den atypischen Oberschenkelfrakturen und inwieweit die klinisch oder nicht klinisch sind: Die Frage ist einfach zu beantworten. So etwas merkt jeder. Die sind einfach klinisch. Die Frage nach nicht klinisch oder nicht bemerkt, stellt sich bei den Frakturen nicht. Das ist so ein furchtbares Ereignis, das bleibt nicht unbemerkt. Außerdem wurden die im Rahmen der UE aufgenommen, das ist alles relevant und klinisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Afraz.

**Frau Afraz:** Dann habe ich noch eine Frage zu dem LAD. Das haben Sie als Lebensqualitätsfragebogen eingereicht. Das IQWiG hat gesagt, dass es eher als Morbidität informativ sein könnte. Aber dableibt trotzdem die Fragen zur Auswertungsmethode offen. Ich wollte Sie fragen, ob Sie noch ein wenig Licht ins Dunkel bringen können, wie das tatsächlich gemacht wurde, damit man diese Auswertung vielleicht als Morbidität nutzen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Afraz. – Wer macht das? – Bitte schön, Frau Dr. Nau.

**Frau Dr. Nau (UCB):** Mittels LAD wurde der Patient befragt, ob er in den letzten 30 Tagen verschiedene Einschränkungen hatte. Das war einmal, ob der Patient hospitalisiert war, ob er bettlägerig war oder ob er sonstige Aktivitätseinschränkungen hatte. Dieser Fragebogen wurde alle sechs Monate zu den jeweiligen Visiten erhoben. Ausgewertet wurde, wie viele Tage der Patient von diesen Einschränkungen betroffen war. Es gab noch eine weitere Frage. Es wurde noch abgefragt, an wie vielen Tagen dies auf eine Fraktur zurückzuführen ist. Im Dossier haben wir dargestellt, an wie vielen Tagen der Patient von den Einschränkungen betroffen war und auch, inwieweit sich das gegenüber der Baseline verändert hat. Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue mal in Richtung Frau Afraz. Ist das okay?

**Frau Afraz:** Ich würde diese Frage letztendlich ans IQWiG weitergeben, die diese Kritik geäußert haben, ob die vielleicht noch weitere Rückfragen haben, ob diesbezüglich noch offene Fragen übriggeblieben sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Biester.

**Frau Biester:** Vielen Dank. Ich hätte mich sonst direkt gleich gemeldet. – Das reicht aus unserer Sicht nicht, weil Sie zu dem LAD ein zweistufiges Fragesystem beschrieben haben. Da bleibt offen, wie das dann ausgewertet worden ist. Es geht nicht darum, wie oft die Frauen befragt oder Mittelwertdifferenzen gebildet wurden, sondern wie diese Fragen miteinander verknüpft wurden. Das bleibt in Ihrer Stellungnahme nach wie vor offen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Dr. Nau vielleicht, oder wer möchte? – Herr Dunkel, bitte.

**Herr Dunkel (UCB):** Um die Frage direkt zu beantworten: Was den kontinuierlichen Endpunkt angeht, haben wir die Anzahl der Tage pro Patient ausgewertet und die Mittelwerte und Standardabweichung präsentiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Biester.

**Frau Biester:** Ja, da kommen wir, glaube ich, nicht weiter, das klärt es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Afraz. Okay? – Dann Frau Grell, dann Frau Boldt und dann würde ich gern einen Cut machen.

**Frau Dr. Grell:** Ich verstehe nicht richtig, dass Sie sagen, es gibt keine Rationale für die vaskulären Ereignisse, denn im EPAR findet sich beispielsweise das Sclerostin, auch wurde eine Expression auf der Aorta und noch viel schlimmer auf Kalzifikation von Gefäßen gefunden. Aber meine eigentliche Frage geht dahin: Sie haben zu Recht geschildert, dass eine Vielzahl von Subgruppenanalysen gemacht wurde, um diesem Phänomen der vaskulären Ereignisse näherzukommen und dass es – so hatte ich das zumindest verstanden, und da bitte ich Sie um Korrektur –, keine Subgruppe gab, die man identifizieren konnte. Insofern fragt man sich: Die Kontraindikation ist gesetzt worden, aber inwieweit wirkt sie überhaupt? Unglücklicherweise sind wir – Sie hatten gesagt, ungefähr 7 % kämen bei 75-Jährigen nicht infrage, die in Ihrer Studie waren. Es ist das unglückliche Phänomen, dass viele Frauen einen

stummen Herzinfarkt haben, aber davon ganz unabhängig: Gab es einen Subgruppeneffekt für Myokardinfarkt und Schlaganfall, was jetzt Kontraindikation ist, oder gab es das nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Grell. – Wer möchte? – Herr Häck.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Frau Grell, ich gehe zunächst mal auf den Punkt ein. Ich denke, es ist enorm wichtig zu verstehen, dass das individuelle Risiko, für das erneute Auftreten eines Myokardinfarkts oder eines Schlaganfalls bei den Patientinnen extrem erhöht ist, die so ein Ereignis schon einmal erlebt haben; das ist einfach so. Anhand der Daten aller Zulassungsstudien konnte gezeigt werden, dass der Ausschluss dieser Patientinnen in der Historie zu einer deutlichen Senkung der absoluten Risikodifferenz für Herzinfarkt, Schlaganfall und damit vaskulären Ereignissen geführt hat. Darüber hinaus sind diese beiden Aspekte auch spezifisch; sie sind allgemein verständlich, gut definiert, jeder Arzt und jeder Patient versteht das auch. Mit dem Ausschluss dieser Entitäten und zusammen mit den unheimlich vielfältigen Komponenten des Risk-Management-Plans ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv. – Das vorab bemerkt, und zu den Subgruppenanalysen wird Herr Dunkel noch einen kurzen Aspekt beitragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dunkel.

**Herr Dunkel (UCB):** Zu den Subgruppenanalysen gibt es eigentlich nicht viel hinzuzufügen. Wie Herr Häck ausgeführt hat, wurden sehr viele Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Grunde genommen litten all diese Subgruppenanalysen dadurch, dass wir über eine geringe Fallzahl reden. Dadurch waren die Subgruppenanalysen nicht sinnvoll interpretierbar. Das hat dazu geführt, dass man diese biologische Rationale, wie Herr Dr. Häck sie beschrieben hat, verwendet hat, um die Kontraindikationen zu bestimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dunkel. – Frau Grell, unbefriedigend, aber ausreichend. Okay? – Dann haben wir Frau Boldt.

**Frau Dr. Boldt:** Uns würde noch interessieren, inwiefern ausgeschlossen werden kann, dass sich die positiven Effekte, die man sehen kann, nicht vielleicht durch Alendronat-Vorbehandlung oder durch begleitende orale Steroidtherapie gezeigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Boldt. – Wer möchte? – Frau Dr. Nau, bitte.

**Frau Dr. Nau (UCB):** In der ARCH-Studie, wurden wenige Patienten in die Studie eingeschlossen, die bereits eine Vortherapie hatten. Das waren 9 % für spezifische Osteoporosetherapeutika und 6 % für Bisphosphonate. In der ARCH-Studie kann das ausgeschlossen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt?

**Frau Dr. Boldt:** Und die Steroidtherapie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Häck, bitte.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Ich bin mir nicht hundertprozentig sicher, aber ich meine, dass Patienten mit einer relevanten Steroidtherapie – das waren, glaube ich, über die Cushing-Schwelle, 7,5 mg – ohnehin ausgeschlossen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Boldt, ist okay? – Frau Müller, Sie hatten eben noch geschrieben, es ging um die Methodik. Was bedeutet das?

**Frau Dr. Müller:** Es war nur die Frage, die an den pU gerichtet ist, es wurde vom IQWiG schon klargestellt, dass die Frage eigentlich nicht so beantwortet wurde, zur Auswertungsmethodik. Das war nur ein Kommentar an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 47 Minuten zusammenzufassen. Wer möchte? – Herr Häck.

**Herr Dr. Häck (UCB):** Ich werde mich kurzfassen. – Mit Romosozumab steht schwer betroffenen Patientinnen mit manifester Osteoporose eine neue und überlegene Therapie zur Verfügung. Die Daten sind anhand einer großen Studie überzeugend dargelegt worden. Diese Studie bildet die Patientenpopulation vollständig ab. Wir haben heute sehr gern die Möglichkeit zur Erörterung genutzt und sehen auch weiterhin in Übereinstimmung mit dem IQWiG einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen hinsichtlich einer Reihe ausgesprochen patientenrelevanter Endpunkte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ich bedanke mich bei Ihnen, dem pharmazeutischen Unternehmer, dafür, dass Sie uns doch sehr ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was in den letzten 47, 48 Minuten besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren, auch an alle anderen Gäste.

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird eingefügt*

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-285-z Romosozumab**

Stand: Februar 2020

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Romosozumab Therapie der Osteoporose

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe II.: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

AM-RL Anlage I (OTC-Liste):  
11. Calciumverbindungen (mind. 300 mg Calcium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sowie Vitamin D als Monopräparat bei ausreichender Calciumzufuhr über die Nahrung  
- nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose,  
- nur zeitgleich zur Steroidtherapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens sechsmonatigen Steroidtherapie in einer Dosis von wenigstens 7,5 mg Prednisolonäquivalent bedürfen,  
- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.  
12. Calciumverbindungen als Monopräparate nur  
- bei Pseudohypo- und Hypoparathyreodismus,  
- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Romosozumab Evenity™	Behandlung einer schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko.
Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:	
Bisphosphonate (auch in Kombination mit Colecalciferol)	
Zoledronsäure 5 mg i.v. M05BA08 z.B. Aclasta®	Behandlung der Osteoporose <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei postmenopausalen Frauen</li> <li>• bei erwachsenen Männern mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur.</li> </ul>
Risedronsäure 35 / 75 mg oral M05BA07 z.B. Actonel® einmal wöchentlich	Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1). Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).
Ibandronsäure 3 mg i.v. / 150 mg oral M05BA06 z.B. Bonviva®	Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.
Alendronsäure 10 / 70 mg oral M05BA04 z.B. Alendronsäure	70 mg: Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen 10 mg: - Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. - Behandlung der Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Ein Effekt auf vertebrale, aber nicht auf nicht-vertebrale

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Heumann 10 / 70 mg Tabletten®	Frakturen wurde festgestellt.
Etidronsäure 200 mg oral M05BA01 z.B. Etidronat 200 mg Jenapharm®	1. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose 2. Verhinderung des Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei solchen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind und bei denen eine Estrogentherapie nicht angezeigt ist
Andere Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:	
Strontiumranelat M05BX03 Protelos®	Behandlung der <u>schweren</u> Osteoporose: - bei postmenopausalen Frauen - bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Bei postmenopausalen Frauen reduziert das Arzneimittel das Risiko für Wirbelsäulen und Hüftfrakturen. Hinweis: Bei einer Entscheidung Strontiumranelat zu verschreiben sollte das individuelle Patientenrisiko berücksichtigt werden.
Denosumab 60 mg i.v. M05BX04 Prolia®	1. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Denosumab signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. - Zusätzlich müssen die Patienten angemessen mit Calcium und Vitamin D versorgt werden. - Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt werden, müssen die Packungsbeilage und die Patientenerinnerungskarte ausgehändigt bekommen.
Natriumfluorid A12CD01 z.B. Natriumfluorid 25 Baer®	Präsenile (postmenopausische) Osteoporose sowie Altersosteoporose mit rascher Progredienz bzw. Frakturneigung.
Nebenschilddrüsenhormone und -Analoge, Nebenschilddrüsen-Antagonisten:	
Teriparatid H05AA02 Forsteo®	FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.
Calcitonin H05BA01	Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Ostostabil®

Colecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) und Analoga:

Colecalciferol A11CC05 z.B. ac- Colecalciferol mibe 400 I.E. Tabletten®	Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose bei Erwachsenen
--	--

Alfalcidol A11CC03 z.B. Alfalcidol – 1 A Pharma®	Alfalcidol wird angewendet bei Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels aufgrund beeinträchtigter 1-alpha-Hydroxylierung in den Nieren. Die Hauptindikationen sind: [...] zur unterstützenden Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der glukokortikoid-induzierten Osteoporose
---	---

Calcifediol A11CC06 z.B. Calcifediol Faes	Bei Erwachsenen: Behandlung von Vitamin-D-Mangel in Fällen, in denen zu Beginn hohe Dosisgaben erforderlich sind oder bei denen die Gabe bevorzugt in regelmäßigen zeitlichen Abständen erfolgen soll, wie etwa in folgenden Situationen: - Als Adjuvans bei der Behandlung von Osteoporose.
--	--

Calcitriol A11CC04 z.B. Calcitriol- GRY®	0,25 µg: Außerdem sind sie zur Behandlung einer bestehenden postmenopausalen Osteoporose indiziert.
---	--

Calcium Monopräparate und -Kombinationen:

Calcium A12AX01 z.B. Calcium- ratiopharm®	Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose.
--	---

Calcium + D <sub>3</sub> A12AX01 z.B. CalciAPS D3®	Zur Unterstützung einer spezifischen Osteoporose- Behandlung bei Patienten mit nachgewiesenem oder hohem Risiko eines gleichzeitigen Calcium- und Vitamin D-Mangels.
--	--

Calcium + Fluorid	Primäre Osteoporosen (z. B. postmenopausale, senile oder idiopathische Osteoporosen).
-------------------	---

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

A12CD51 z.B. Tridin®	
Calcium+D <sub>3</sub> , Fluorid A12AX01+A12CD 01 z.B. Ossofortin plus®	Zur Behandlung der Osteoporose
Hormonelle Therapie:	
Estrogene (natürliche, halbsynthetische und andere Estrogene) als Monopräparat:	
Konjugierte Estrogene (G03CA57) z.B. Presomen®  Estradiol (oral/transdermal) (G03CA03) z.B. Estradiol 50 TTS -1 A Pharma®	Beispielhaft: Estradiol dermal [...]. Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation ggü. anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Die alleinige Anwendung dieses Arzneimittels (ohne regelmäßigen Zusatz von Gestagenen) darf nur bei hysterektomierten Frauen erfolgen. [...] Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.
Estrogene und Gestagene in Kombination:	
in fixer Kombination mit ... Drospirenon (G03FA17) z.B. Angeliq® ...Medroxyprogest eron (G03FA12) z.B. Climopax 0,625/2,5mg®	Beispielhaft: Estradiol + Norethisteron Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahre vor.

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>... Norethisteron (G03FA01) z.B. Activelle®</p> <p>als Sequenzialpräpara t mit ...</p> <p>... Levonorgestrel (G03FB09) z.B. Östronara®</p> <p>... Dydrogesteron (G03FB08) z.B. Femoston®</p> <p>... Medrogeston (G03FB07) z.B. Presomen®</p> <p>28 compositum ...</p> <p>... Norethisteron (G03FB05) z.B. Novofem®</p>	
<p>Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren:</p>	
<p>Bazedoxifen<sup>1</sup> G03XC02 Conbriza®</p>	<p>CONBRIZA ist zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko indiziert. Gezeigt wurde eine signifikante Verminderung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen; die Wirksamkeit gegen Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen. Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen CONBRIZA und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Estrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).</p>
<p>Raloxifen G03XC01 z.B. Raloxifen Teva 60 mg®</p>	<p>Raloxifen ist angezeigt zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebraalen Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen Raloxifen und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).</p>

<sup>1</sup> Aktuell nicht auf deutschen Markt verfügbar

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

### **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2019-B-285-z (Romosozumab)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 14. Januar 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	6
3.3 Systematische Reviews.....	7
3.4 Leitlinien.....	25
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	59
Referenzen .....	61
Anhang .....	62

## Abkürzungsverzeichnis

ACP	American College of Physicians
AFF	Atypical Femur Fracture
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone mineral density
CI	Confidence interval
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EULAR	European League Against Rheumatism
EFORT	European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular filtration rate
GI	Gastrointestinal
GIN	Guidelines International Network
GIO	Glucocorticoid-induced osteoporosis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PO	Post-menopausal osteoporosis
PTH	Parathyroid hormone
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
SERM	Selective estrogen receptor modulators
SMD	Standardized mean difference
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPTD	Teriparatid
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

## 1 Indikation

Behandlung einer schweren Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko

## 2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Osteoporose* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 11.12.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ERCI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 1137 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstrakt nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 11 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte**

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

## **3.2 Cochrane Reviews**

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Yuan F et al., 2019 [11].**

Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis

#### **Fragestellung**

This meta-analysis aims to compare the efficacy of teriparatide and bisphosphonates for reducing vertebral fracture risk and bone mineral density (BMD) in lumbar spine and femoral neck in postmenopausal women with osteoporosis.

#### **Methodik**

##### Population:

- postmenopausal women with osteoporosis

##### Intervention:

- teriparatide

##### Komparator:

- bisphosphonates

##### Endpunkte:

- vertebral fracture
- non-vertebral fracture
- mean bone mineral density (BMD) change in lumbar spine in different duration
- mean BMD change in femoral neck in different duration
- adverse events (AEs)

##### Recherche/Suchzeitraum:

- electronic search in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science and Google database from inception through April 2018

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE

#### **Ergebnisse**

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=11 von 493 Studien

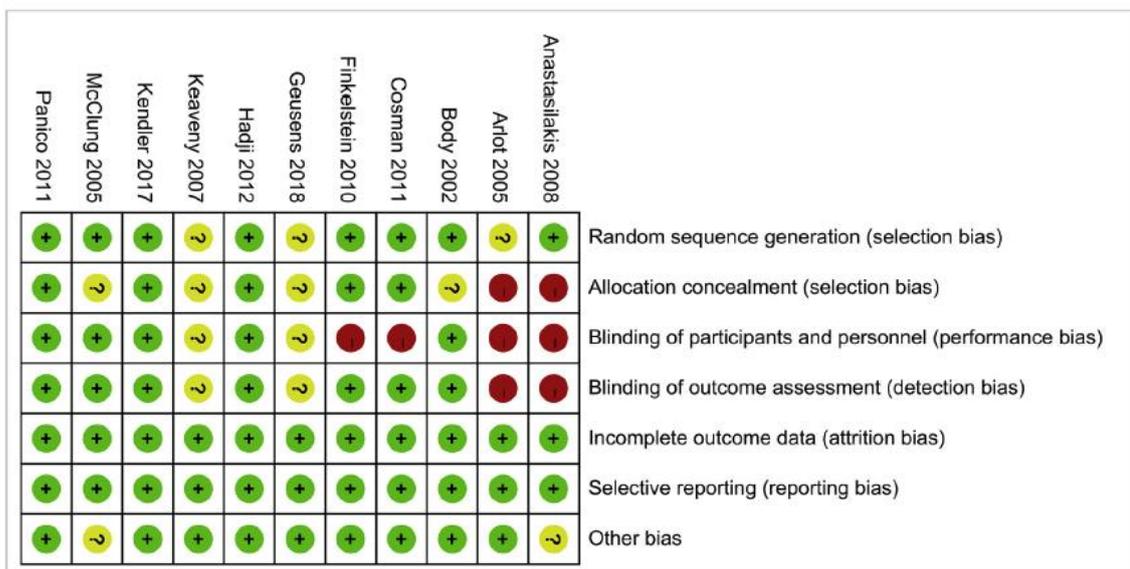
## Charakteristika der Population:

General characteristic of the included studies.

Author	Country	Sample		Age		Dose and interval		Adjuvant	Follow-up
		Teriparatide	Other treatments	Teriparatide	Other treatments	Teriparatide	Other treatments		
Anastasilakis 2008	Greece	22	risedronate(n = 22)	65.4	64.7	20 µg SC daily	35 mg once weekly	Calcium/Vit D	12 months
Arlot 2005	France	21	alendronate (n = 21)	60.9	65.5	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months
Body 2002	India	73	alendronate (n = 73)	66	65	40 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	12 months
Cosman 2011	USA	138	zoledronic acid n = 137	63.8	66.1	20 µg SC daily	zoledronic acid 5 mg	Calcium/Vit D	12 months
Finkelstein 2010	USA	20	alendronate (n = 29)	65	64	40 µg SC daily	alendronate 10 mg daily	Calcium/Vit D	30 months
Geusens 2018	Netherlands	680	risedronate (n = 680)	NS	NS	20 µg SC daily	risedronate 35 mg	Calcium/Vit D	24 months
Hadji 2012	Germany	360	risedronate (n = 350)	70.5	71.6	20 µg SC daily	risedronate 35 mg	Calcium/Vit D	6 months
Keaveny 2007	USA	28	alendronate (n = 25)	64.5	62.5	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months
Kendler 2017	Canada	680	680	72.6	71.6	20 µg SC daily	risedronate 35 mg	Calcium/Vit D	24 months
McClung 2005	Brazil	102	alendronate (n = 101)	65.3	66.6	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months
Panico 2011	Italy	42	alendronate n(n = 39)	65	60	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months

## Qualität der Studien:

Fig. 2. Risk of bias graph: review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



## Studienergebnisse:

### Incidence of vertebral fracture

- teriparatide therapy demonstrated a significant advantage over bisphosphonates in incidence of vertebral fracture (RR=0.57, 95% CI: 0.35, 0.93, P=0.024, Fig. 4).

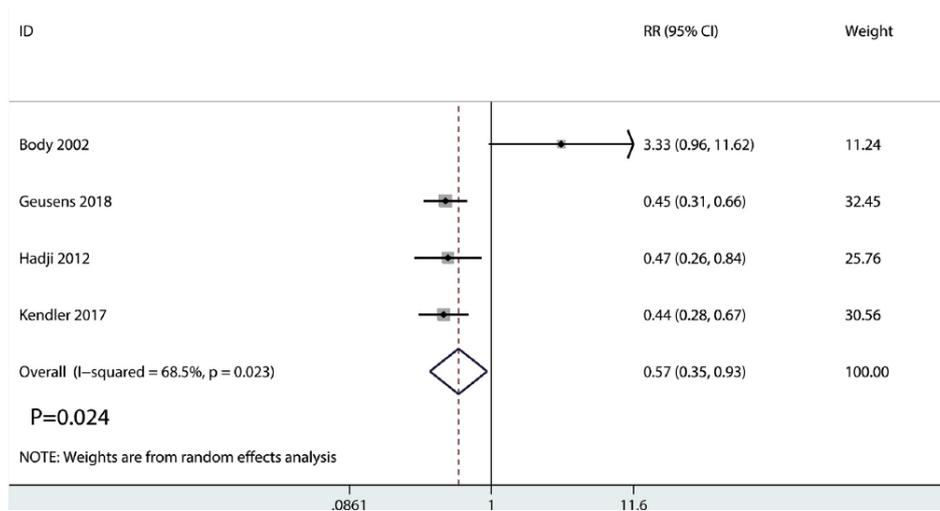


Fig. 4. Forest plot for comparing teriparatide versus bisphosphonates in terms of incidence of vertebral fracture.

- Subgruppenanalysen: consistent in all subgroup analyses except for the drug of bisphosphonates and follow-up duration

**Table 2**

Subgroup analysis for teriparatide compared with bisphosphonates for vertebral fracture.

Subgroup	Risk ratio (95% CI)	P value	I <sup>2</sup> (%)	Test of interaction, P
<b>Total</b>				
<b>Dose of teriparatide</b>				
20 µg	0.45(0.35,0.58)	0.000	15.7	0.104
40 µg	0.57(0.42,0.93)	0.000	68.5	
<b>Drug of bisphosphonates</b>				
T vs ALE	3.33(0.96,11.62)	0.059	12.5	0.008
T vs RIS	0.45(0.35,0.58)	0.000	25.9	
<b>Risk of bias</b>				
Low	0.52(0.39,0.83)	0.015	39.4	0.063
Unclear/high	0.59(0.45,0.73)	0.027	52.1	
<b>Follow-up</b>				
≤ 18 months	0.71(0.43,1.15)	0.163	87.2	0.000
> 18 months	0.45(0.39, 0.63)	0.000	0.0	

### Incidence of non-vertebral fracture

- This analysis involved four trials [11–16] with a total of 2419 patients.
- Kein stat. Sign. Unterschied zw. Teriparatid und Bisphosphonaten: RR=0.66, 95% CI: 0.37, 1.17, P=0.153, Fig. 5

### Mean percent changes in BMD in lumbar spine of 6 months duration

- Six trials [15–18] with 768 patients
- Compared with the bisphosphonates therapy, teriparatide therapy improve the BMD at the lumbar spine (WMD=1.35, 95% CI: 0.46, 2.24, P=0.003, Fig. 6)

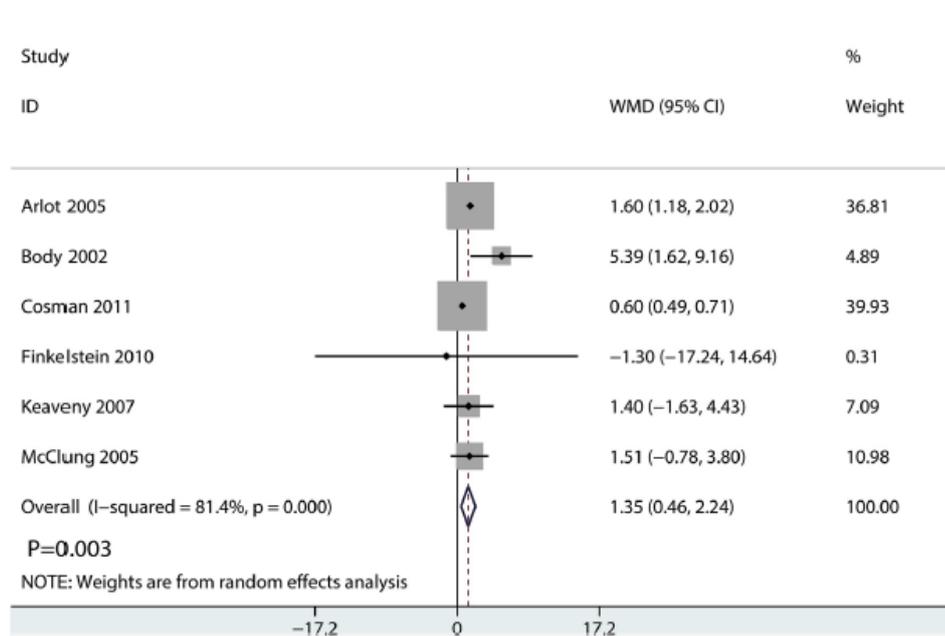


Fig. 6. Forest plot for comparing teriparatide versus bisphosphonates in terms of mean percent changes in BMD in lumbar spine of 6 months duration.

### Mean percent changes in BMD in lumbar spine of 12 months duration

- Five trials [16–18] with 726 patients
- Compared with the bisphosphonates therapy, teriparatide therapy improve the BMD at the lumbar spine (WMD=3.51, 95% CI: 1.99, 5.03, P=0.000, Fig. 7).

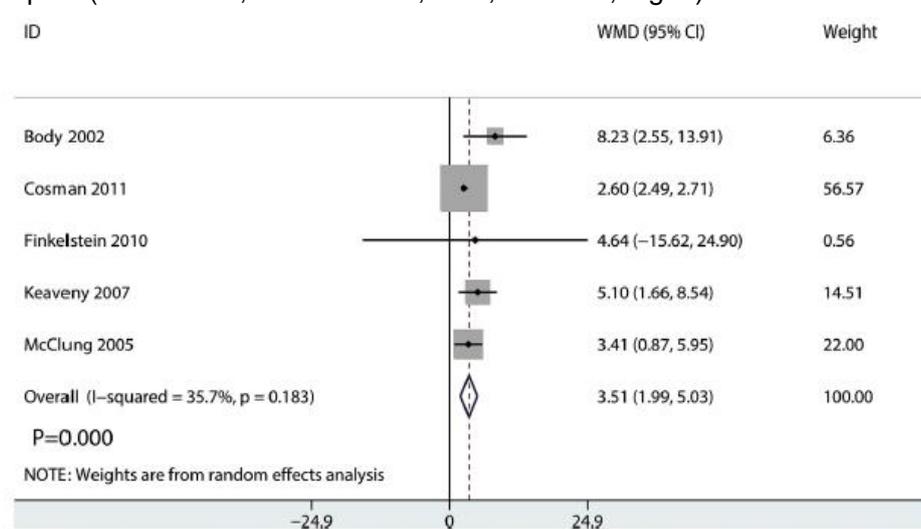


Fig. 7. Forest plot for comparing teriparatide versus bisphosphonates in terms of mean percent changes in BMD in lumbar spine of 12 months duration.

### Mean percent changes in BMD in lumbar spine of 18 months duration

- Four trials [18–20] with 1015 patients
- Compared with the bisphosphonates therapy, teriparatide therapy improve the BMD at the lumbar spine of 18 months (WMD=5.10, 95% CI: 5.07, 5.13, P=0.000, Fig. 8)

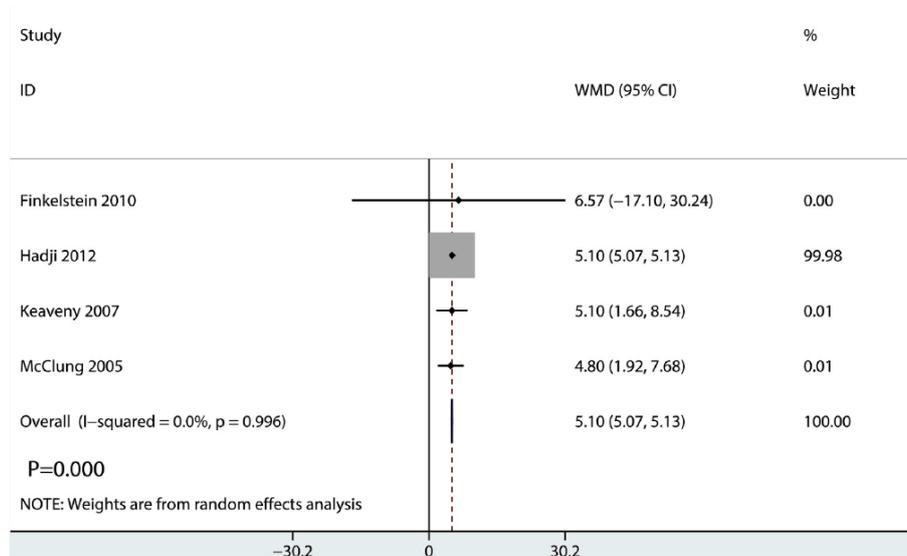


Fig. 8. Forest plot for comparing teriparatide versus bisphosphonates in terms of mean percent changes in BMD in lumbar spine of 18 months duration.

### Mean percent changes in BMD in femoral neck of 12 months duration

- Three studies [16–18] with 398 patients
- Kein stat. Sign. Unterschied

### Mean percent changes in BMD in femoral neck of 18 months duration

- Five studies with 398 patients
- Patients treated with teriparatide has a beneficial role in improving mean percent changes in BMD in femoral neck of 18 months duration than bisphosphonates (WMD=1.07, 95% CI: 0.06, 2.08, P=0.038 Fig. 10).

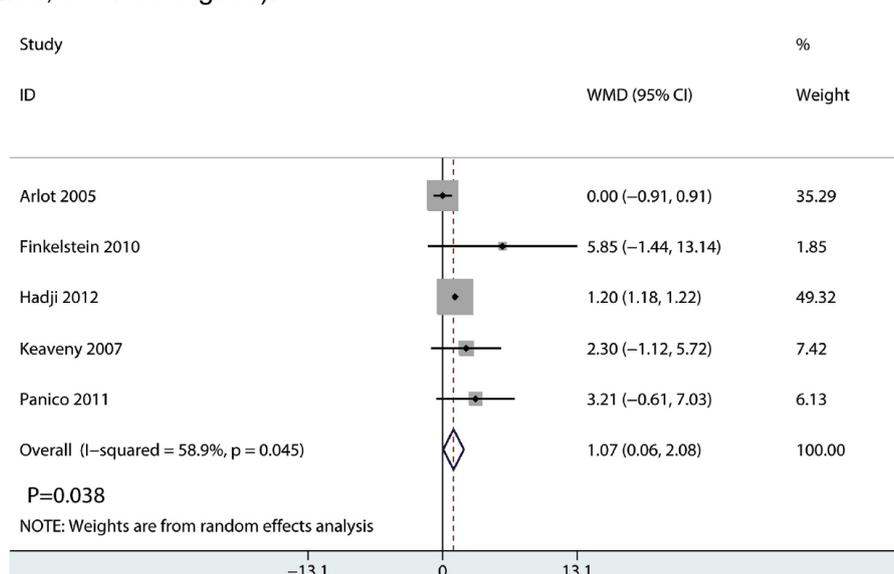


Fig. 10. Forest plot for comparing teriparatide versus bisphosphonates in terms of mean percent changes in BMD in femoral neck of 18 months duration.

### AEs

- Seven studies with patients reported the AEs.
- no significant difference between the teriparatide and bisphosphonates (RR=1.09, 95% CI 0.89, 1.33, P=0.424, Fig. 11).

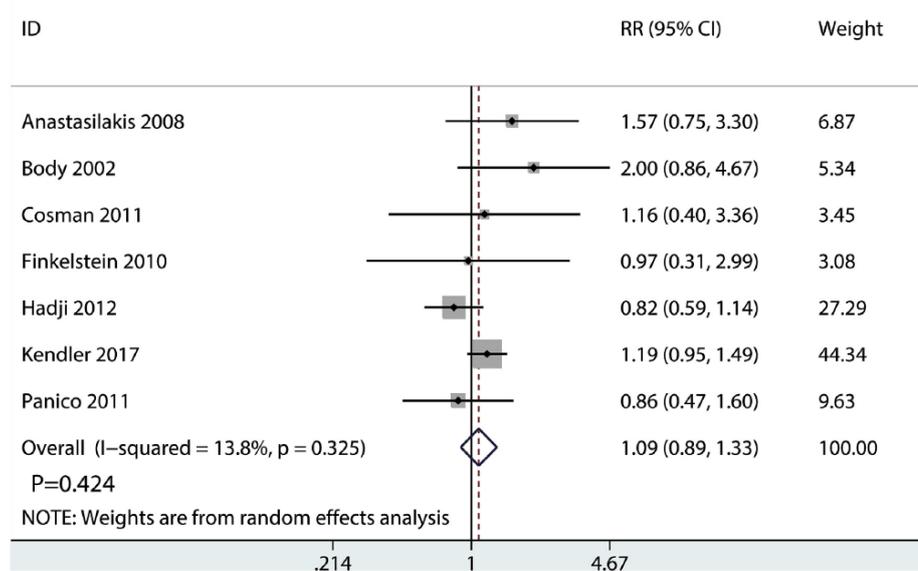


Fig. 11. Forest plot for comparing teriparatide versus bisphosphonates in terms of adverse events.

### GRADE profile evidence and publication bias

The GRADE Working Group level of evidence is low for the incidence of vertebral fracture, incidence of non-vertebral fracture, mean percent changes in BMD in lumbar spine of 12 months duration and AEs. The GRADE Working Group level of evidence is high for the mean percent changes in BMD in lumbar spine of 18 months duration and moderate for Mean percent changes in BMD in femoral neck of 12 and 18 months duration.

For the meta-analysis of the effects of teriparatide versus bisphosphonates on the incidence of vertebral fracture, there was no evidence of publication bias.

### Fazit der Autoren

Teriparatide is an effective agent in reducing the risk of vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis. Furthermore, teriparatide can increase the BMD in lumbar spine and femoral neck in long-terms duration.

*Kommentare zum Review: Subgruppenanalysen nach Präparat zeigen unterschiedliche Präzision aufgrund der unterschiedlichen Stichprobengrößen*

---

### Liu CL et al., 2017 [6].

Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis

### Fragestellung

This meta-analysis aimed to compare the efficacy and safety of teriparatide vs. bisphosphonates in the management of osteoporosis

## **Methodik**

### Population:

- patients with osteoporosis (post-menopausal osteoporosis = PO or Glucocorticoid-induced osteoporosis = GIO)

### Intervention:

- Teriparatide

### Komparator:

- Bisphosphonates (risedronate, alendronate, zoledronic acid)

### Endpunkte:

- mean changes from baseline (%) of lumbar spine BMD, total hip BMD and femoral neck BMD,
- the risk of vertebral fractures
- the risk of nonvertebral fractures
- adverse events

### Recherche/Suchzeitraum:

- May 4, 2016 (English publications)
- EMBASE, PubMed and Cochrane databases

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6/8 studies for PO (1967 patients)

### Charakteristika der Population:

- These eight RCTs evaluated 1,967 subjects (average number of subjects, 243; median, 175; range, 44–710) and average patient age ranged from 55.1 to 71.6 years.
- two studies included patients with GIO, and the remaining six involved patients with PO.

follow-up period ranged from 12 to 36 months

TABLE 1. Summary of patient characteristics from the included studies

First author (year)	Study design	Type of subjects	Interventions	Number of subjects	Age (year), mean (SD)	Gender (F/M)	Time of final visit (months)
Glüer (2013)	Open label RCT	GIO in men	Teriparatide	45	57.5 (12.8)	0/45	18
			Risedronate	47	55.1 (15.5)	0/47	
Hadji (2012)	Double blind RCT	Women ≥ 45 years of age and at least 2 years post-menopausal PO	Teriparatide	360	70.5 (8.8)	360/0	18
			Risedronate	350	71.6 (8.1)	350/0	
Cosman (2011)	Partial double-blinded RCT	Postmenopausal women PO	Teriparatide	138	63.8 (9.1)	138/0	12
			Zoledronic acid	137	66.1 (9.0)	137/0	
Finkelstein (2010)	Unblinded RCT	Postmenopausal women PO	Teriparatide	20	65 (7)	20/0	30
			Alendronate	29	64 (6)	29/0	
			Both	20	62 (7)	20/0	
Saag (2009)	Double blind RCT*	277 postmenopausal women, 68 pre-menopausal women, 83 men GIO	Teriparatide	214	56.1 (13.4)	172/42	36
			Alendronate	214	57.3 (14.0)	173/41	
Anastasilakis (2008)	Open label RCT	Postmenopausal women PO	Teriparatide	22	65.4 (SE: 1.6)	22/0	12
			Risedronate	22	64.7 (SE: 1.5)	22/0	
McClung (2005)	Double-blind RCT	Postmenopausal women PO	Teriparatide	102	65.3 (SE 8.4)	0/203	18
			Alendronate	101	66.6 (SE 8.5)		
Body (2002)	Double-blind RCT	Postmenopausal women PO	Teriparatide	73	66 (8)	146/0	12
			Alendronate	73	65 (9)		

Abbreviations: GIO, glucocorticoid-induced osteoporosis; PO, postmenopausal osteoporosis; SD, standard deviation; SE, standard error; RCT, randomized controlled trial

### Qualität der Studien:

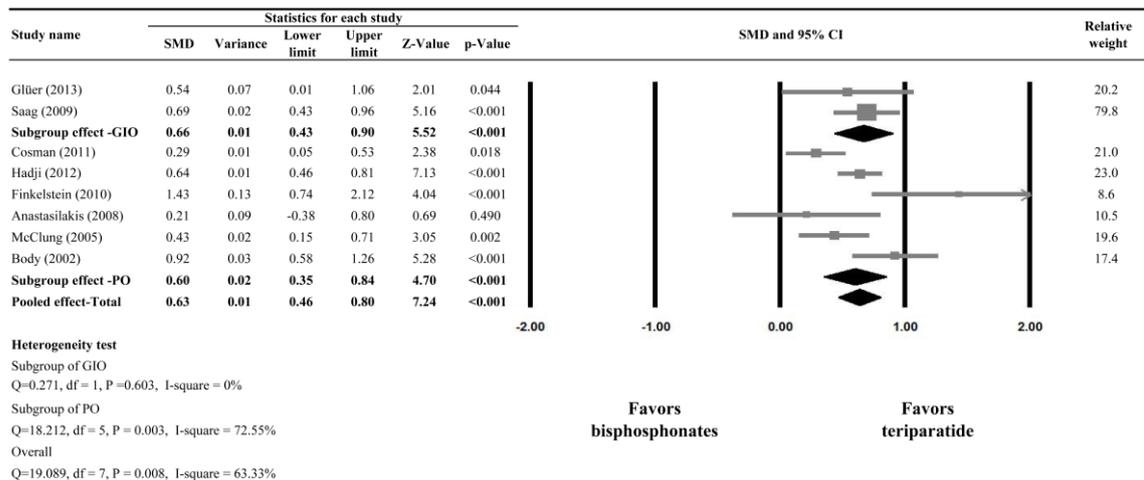
	Glüer 2013	Hadji 2012	Cosman 2011	Finkelstein 2010	Saag 2009	Anastasilakis 2008	McClung 2005	Body 2002	
Random sequence generation (selection bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	
Allocation concealment (selection bias)	+	+	+	+	+	-	?	?	
Blinding of participants and personnel (performance bias)	+	+	-	-	+	-	+	+	
Blinding of outcome assessment (detection bias)	+	+	+	+	+	-	+	+	
Incomplete outcome data (attrition bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	
Selective reporting (reporting bias)	+	+	+	+	+	+	+	+	
Did the analysis include an intention-to-treat analysis	?	+	+	+	?	?	?	?	

## Studienergebnisse: (Subgruppe postmenopausale Frauen)

### Bone mineral density

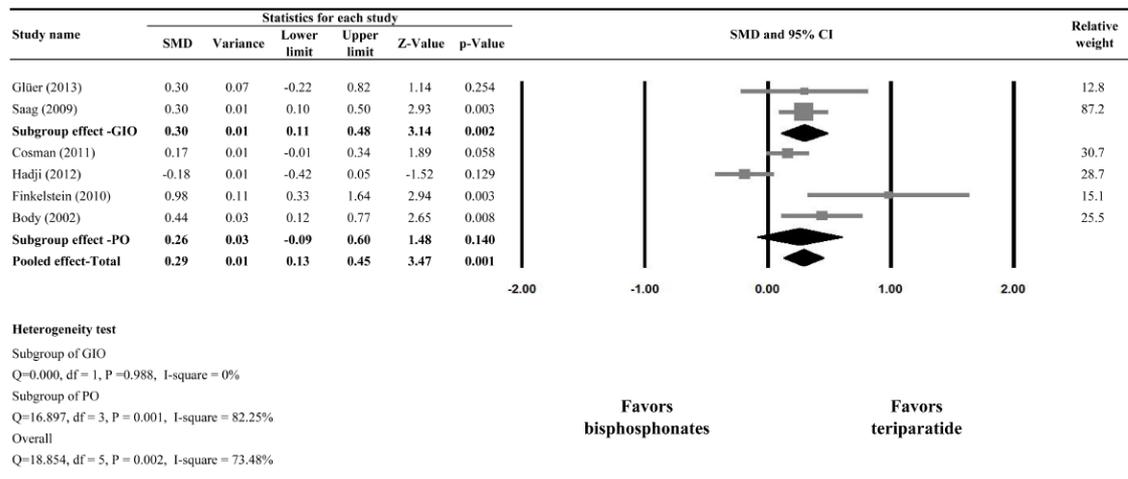
- [...] Patients in the PO subgroup with teriparatide demonstrated a larger increase in lumbar spine BMD compared with those treated with bisphosphonates (pooled SMD = 0.60, 95% CI: 0.35 to 0.81, P <0.001), n=6; Heterogeneity: Q: 18.121, df:5, I<sup>2</sup>: 72.55 %

#### A. Lumbar spine BMD



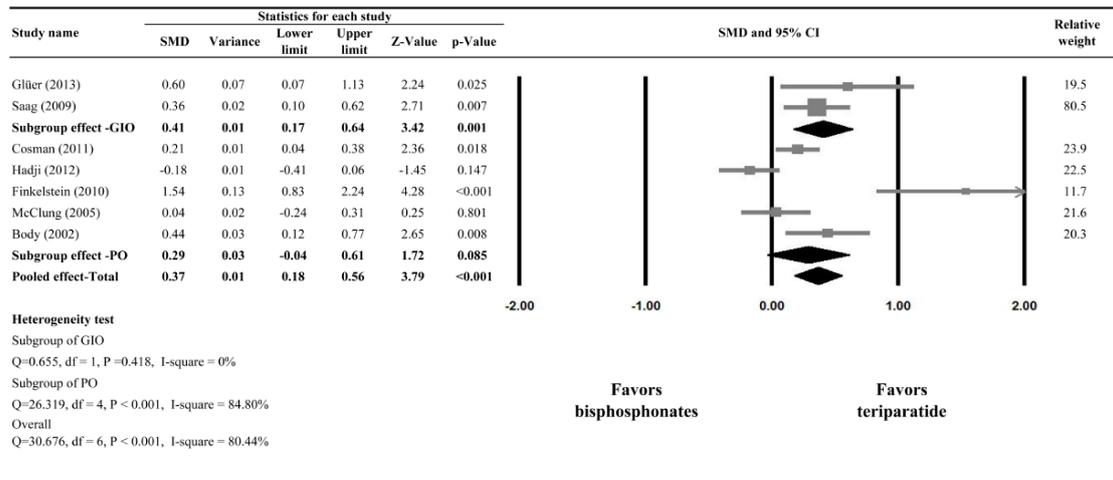
- There was no significant difference in total hip BMD between the two treatments (pooled SMD = 0.26, 95% CI: -0.09 to 0.60, P=0.140), n=4; Heterogeneity: Q: 16.897, df: 3, p=0.001, I<sup>2</sup>:82.25%

#### B. Total hip BMD



- There was no significant difference in femoral neck BMD between the two groups (pooled SMD = 0.29, 95% CI: -0.04 to 0.61, P = 0.085); n=5, Heterogeneity: Q: 26.319; df: 4, p<0.001; I<sup>2</sup>: 84.80%

C. Femoral BMD



## Fractures

- Patients treated with teriparatide were less likely to suffer vertebral fractures compared with those treated with bisphosphonates (pooled OR = 2.03, 95% CI: 1.07 to 3.84, P =0.030), n=4; Heterogeneity: Q: 4.248, df:3, I<sup>2</sup>: 29.37%
- [...] there was no significant difference in nonvertebral fractures between the two treatments (OR = 1.09, 95% CI: 0.67 to 1.76, P=0.726), n=2; Heterogeneity: Q: 0.018, df:1, p=0.084; I<sup>2</sup> 0%

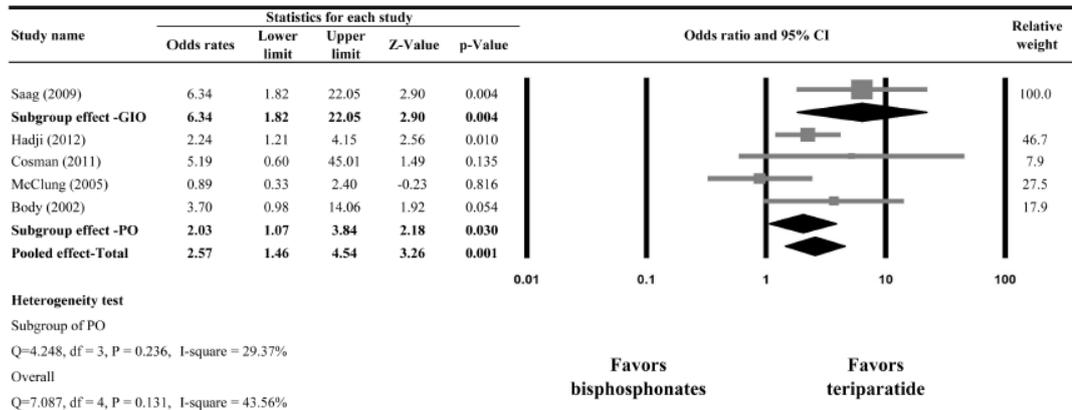
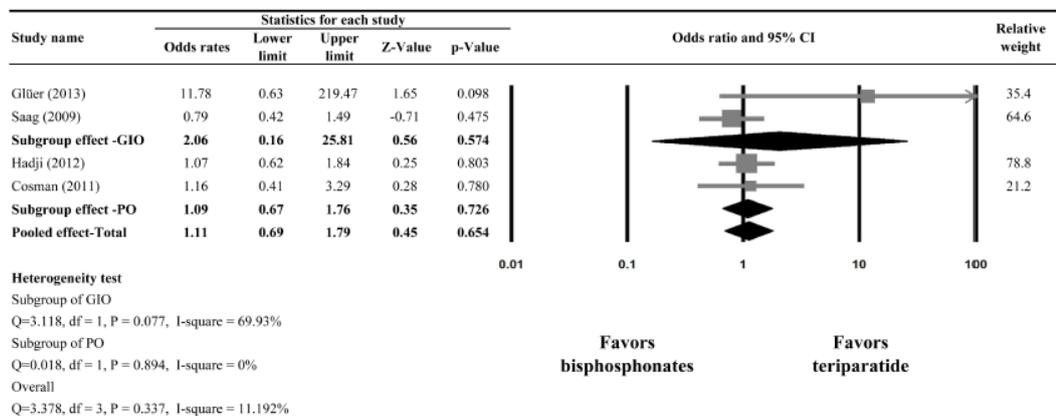
**A. Vertebral fracture**

**B. Nonvertebral fracture**


FIGURE 3. Subgroup analysis of post-menopausal osteoporosis (PO) vs. glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) for (A) vertebral fracture, (B) nonvertebral fracture and (C) any adverse event.

**Adverse events**

- The overall analysis revealed the risk of any adverse event did not significantly differ between the two treatments (pooled OR = 1.15, 95% CI: 0.71 to 1.85, P=0.570); Heterogeneity: Q statistic = 9.502, I<sup>2</sup> = 57.90%
- Adverse events reported for bisphosphonates and teriparatide were similar, and included both treatment-emergent and serious adverse events such as peripheral edema, arthralgia, dyspnea, nausea, weight gain, intervertebral disc protrusion, exacerbation of Crohn's disease and falls.

**Literatur zur Subgruppe PO**

- Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, Neer RM. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1838–45.
- Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2012;23(8):2141–50.
- McClung MR, San Martin J, Miller PD, Civitelli R, Bandeira F, Omizo M, Donley DW, Dalsky GP, Eriksen EF. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1762-8.
- Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):503-11.
- Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Koukoulis GN, Efstathiadou Z, Kita M, Avramidis A. Head-to-head comparison of risedronate vs. teriparatide on bone turnover markers in women with postmenopausal osteoporosis: a randomised trial. *Int J Clin Pract.* 2008;62(6):919–24.

27. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, Dore RK, Correa-Rotter R, Papaioannou A, Cumming DC, Hodsman AB. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(10):4528-35

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

In conclusion, teriparatide significantly increased the BMD of lumbar spine, total hip and femoral neck, particularly in GIO-induced osteoporosis. Teriparatide did not lower the risk of nonvertebral fractures when compared with bisphosphonates. More studies evaluating safety and treatment holidays are needed, as well as studies examining combination therapies

### *Kommentare zum Review*

Darstellung auf Population der postmenopausalen Patientinnen beschränkt; Endpunkt AE: zu AEs: Abbildung zu AEs wird erwähnt, findet sich nicht im Volltext. Unklar, welche Patientenpopulation untersucht wurde

---

### **Wang YK et al., 2017 [10].**

Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials

### **Fragestellung**

To evaluate the safety and efficacy of teriparatide versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis

### **Methodik**

#### Population:

- Postmenopausal adult osteoporosis patients treated (for at least 6 months)

#### Intervention:

- Teriparatide

#### Komparator:

- Alendronate

#### Endpunkte:

- Changes in lumbar spine and femoral neck BMD,
- incidence of vertebral and non-vertebral fractures
- adverse effects of treatment

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Inception - March 1, 2015 in PubMed, EMBASE, the Cochrane Controlled Trials Registry, the China Academic Journal Network Publishing Database

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 (n=618)

### Charakteristika der Population:

- Among the 6 included trials, 4 were multicentre trials<sup>[13–16]</sup> and 2 were single-center trials.<sup>[17,18]</sup> 20 µg teriparatide administered in 3 trials,<sup>[14,15,18]</sup> 40 µg teriparatide administered in 3 trials,<sup>[13,16,17]</sup> 10mg/d alendronate administered in 5 trials,<sup>[13–17]</sup> and 70mg/wk alendronate administered in 1 trial. [...] Trial duration ranged from 18 to 30 months.

**Table 2**

Study characteristics.

Study	Design	Mean age, y (alendronate/ teriparatide)	Mean BMI, kg/m <sup>2</sup> (alendronate/ teriparatide)	Type of population studied (teriparatide/alendronate)	Teriparatide, µg/d	Alendronate, mg/d	Duration, mo	Jadad scores
Body 2002	RCT	65/66	24.4/23.9	12 study sites (73/73)	40	10	24	4
Arlot 2005	RCT	66/61	25.3/25.7	6 clinical sites (21/21)	20	10	18	5
McClung 2005	RCT	67/65	24.7/26.6	19 clinical trial sites (102/101)	20	10	18	3
Keaveny 2007	RCT	63/65	26.3/26.5	19 clinical trial sites (28/25)	40	10	18	5
Finkelstein 2010	RCT	64/65	25.6/24.9	Single university hospital (20/29)	40	10	30	3
Panico 2011	RCT	60/65	22.8/24.5	Single university hospital (42/39)	20	70 mg/wk	18	4

BMD=body mass index, RCT=randomized controlled trial.

### Qualität der Studien:

- Siehe Tabelle 2 Patientencharakteristika (siehe oben)
- For publication bias, the shape of the funnel plot showed obvious asymmetry for trials investigating percentage change in lumbar spine BMD [...], but slight asymmetry for trials investigating percentage change in femoral neck BMD [...] and incidence of vertebral and non-vertebral fractures [...].

### Studienergebnisse:

#### **Vertebral and non-vertebral fractures**

- The meta-analysis demonstrated no significant difference in the incidence of vertebral and/or nonvertebral fractures in postmenopausal osteoporosis patients administered teriparatide compared to those administered alendronate (overall OR: -0.03, 95% CI: -0.12 to 0.07; P=.52; Fig. 4). There was evidence of significant heterogeneity between trials (P=.0006, I<sup>2</sup>=76%).

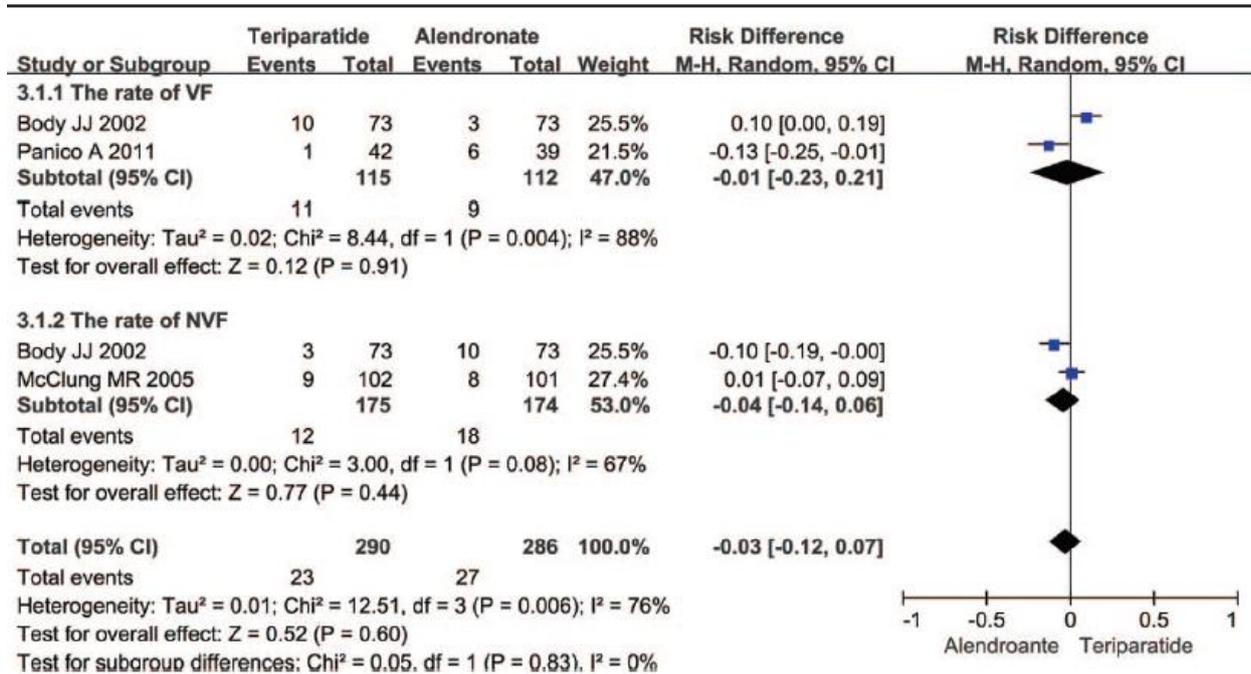
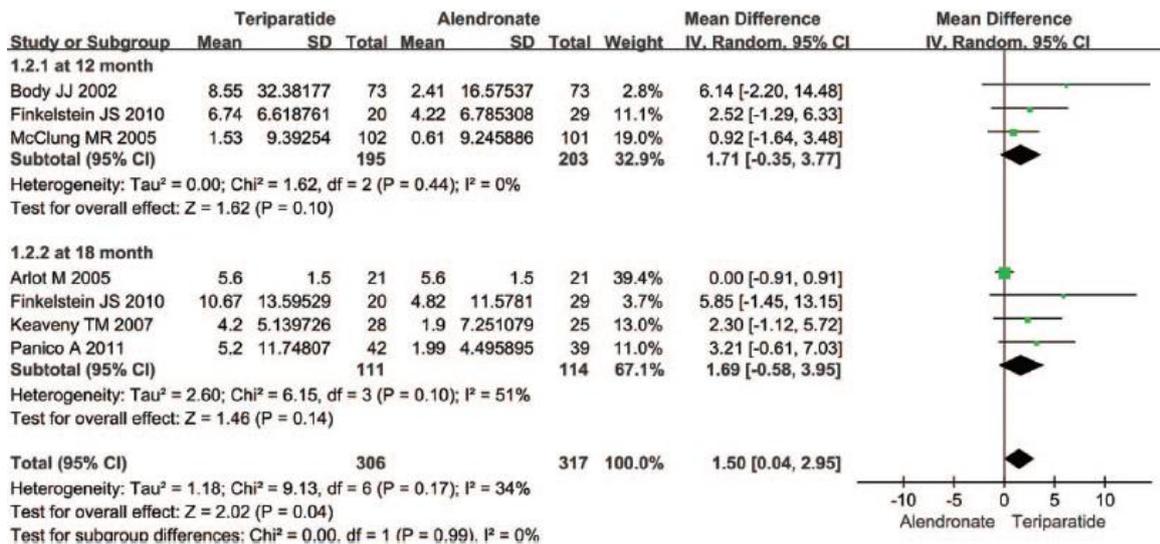


Figure 4. Teriparatide versus alendronate: Vertebral and nonvertebral fracture incidence.

## Femoral neck BMD

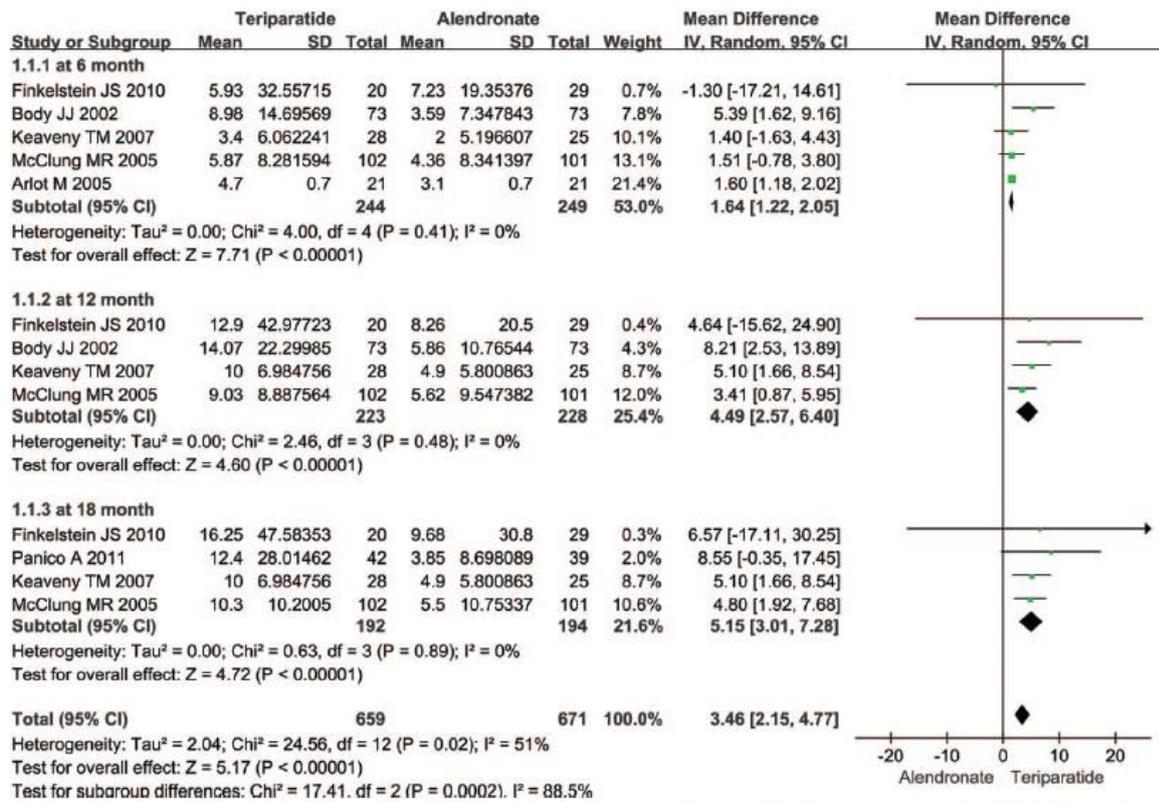
- Über beide Messzeitpunkte hinweg stat. signifikanter Unterschied (MWD: 1,5 [0,04-2,95]) zugunsten Teriparatide mit geringer/moderater Heterogenität, jedoch zu Monat 12 und 18 kein statistisch sign. Unterschied



Teriparatide versus alendronate for femoral neck BMD: Overall and subgroup analyses stratified by treatment duration. BMD=bone mineral density.

## Lumbar spine BMD

- The meta-analysis demonstrated that the percentage change in lumbar spine BMD was significantly greater in postmenopausal osteoporosis patients administered teriparatid compared to those administered alendronate (WMD: 3.46, 95% CI: 2.15–4.77, P<.00001; Fig. 2). There was evidence of significant heterogeneity between trials (P=.02, I<sup>2</sup>=51%).



Teriparatide versus alendronate for **lumbar spine BMD**. Overall and subgroup analyses stratified by treatment duration. BMD = bone mineral density.

## Sensitivitätsanalysen:

We performed a sensitivity analysis, excluding 1 study at a time. Results showed that the overall findings of the meta-analysis were not affected by the inclusion/exclusion of any one particular study

## Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of this meta-analysis suggest that teriparatide may be superior to alendronate for increasing lumbar spine BMD in postmenopausal osteoporosis. The efficacy and safety of long-term teriparatide and alendronate treatment in postmenopausal osteoporosis should be further investigated in clinical trials.

*Kommentare zum Review: Anzahl der Studien zu gering, um Publikationsbias verlässlich zu untersuchen*

## Beaudoin C et al., 2016 [2].

Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis

## Fragestellung

This study was conducted to compare the efficacy and safety of denosumab over other pharmacological treatments for osteoporosis in individuals at risk of fracture

## **Methodik**

### Population:

- study population included at least 80 % of men or women aged 40 years and older and if at least 80 % of participants were at risk of fracture or suffered from osteoporosis. (Anmerkung: die eingeschlossenen Studien beziehen sich auf postmenopausale Frauen)

### Intervention:

- Denosumab

### Komparator:

- another pharmacological treatment for osteoporosis

### Endpunkte:

- fractures (vertebral, hip or at all skeletal sites)
- adverse events (all adverse events, withdrawals due to adverse events, death).
- changes in areal BMD from baseline at the total hip, lumbar spine, femoral neck and one-third distal radius

### Recherche/Suchzeitraum:

- through May 2015 (not restricted to English) in MEDLINE and other databases

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool, I<sup>2</sup> für Heterogenität

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 13 [articles] satisfied the eligibility criteria (Fig. 1). These articles refer to 9 different studies which included a total of 4890 postmenopausal women

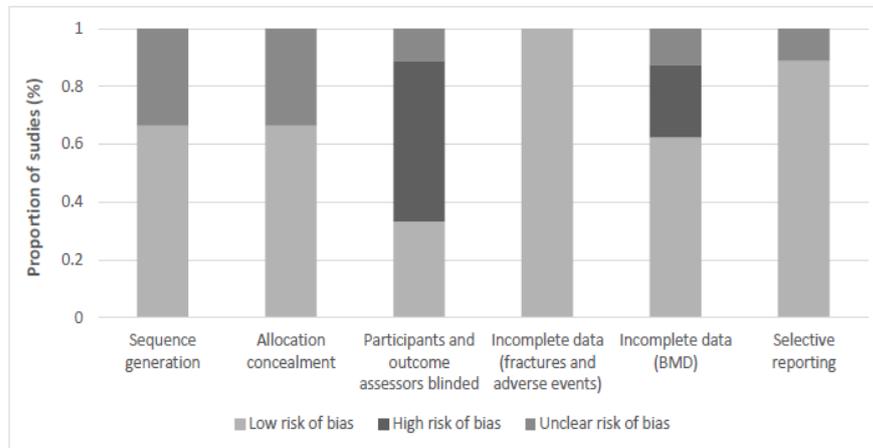
### Charakteristika der Population:

- 9 different studies which included a total of 4890 postmenopausal women [...]
- The effect of denosumab was compared to alendronate in five studies [12–16, 22–24] and to zoledronic acid, risedronate, ibandronate or teriparatide in four individual studies [17–21].
- Follow-up duration varied from 12 to 24 months
- Detaillierte Charakteristika siehe Anhang

### Qualität der Studien:

- A high, unclear and low overall risk of bias was respectively adjudicated to five [15–20, 22–24], one [21] and three [12–14] studies. [...]
- Participants and assessors were blinded to treatments in three studies [12–14].
- In only one study [18, 19], AMGEN had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation or writing of the report. All studies were funded by AMGEN

## APPENDIX B: Risk of bias assessment



BMD: bone mineral density

### Studienergebnisse:

#### Fracture risk

- No statistically significant difference was detected between the fracture risk of participants who received denosumab and those who received a bisphosphonate (n = 4602, RR[95 % CI]= 1.15 [0.84–1.58], I<sup>2</sup>=0 %, Fig. 2)
- N=7 Studien, wenige oder gar keine Ereignisse in den Studien

#### Adverse events

- n=9 Studien
- the risk of adverse events was not significantly different between participants who received denosumab and those who received a bisphosphonate (n = 4766, RR[95 % CI] = 0.99 [0.96–1.02], I<sup>2</sup>=0 %,
- The risk of withdrawals due to adverse events was lower in participants treated with denosumab than in those randomised to another treatment, but the difference did not reach statistical significance (n =4887, OR [95 % CI]=0.68 [0.45–1.04], I<sup>2</sup>=57%, Fig
- In the six studies included in the meta-analysis on death [12, 13, 17, 20–24], the comparator treatment was a bisphosphonate. The risk of death was not statistically different between denosumab and bisphosphonate groups (n=4360, OR[95 % CI]=0.58 [0.12–2.71], I<sup>2</sup>=0 %; No significant association was detected in any of the subgroups examined.

•

#### Changes in total hip bone BMD

- N=9 Studien
- The percent changes in BMD measured at all of these sites were statistically higher in participants randomised to denosumab than in other treatment groups (n, mean difference [95 % CI]; total hip 4434, 1.06 [0.86–1.25], lumbar spine 4415, 1.46 [0.97–1.95], femoral neck 4153, 1.06 [0.81–1.30], one-third radius 2571, 1.12 [0.47–1.78]
- Results of the meta-analyses comparing the effect of denosumab to bisphosphonates were similar (mean difference [95 % CI]; total hip 1.05 [0.85–1.26], lumbar spine 1.55 [1.09–2.02], femoral neck 1.06 [0.79–1.32], one-third radius 0.83 [0.34–1.31]

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

The results of this meta-analysis do not offer evidence of the differential safety of denosumab compared to bisphosphonates in treating individuals at risk for osteoporosis. While denosumab was significantly more effective in increasing BMD, its use did not lead to a significant reduction in fracture risk. In real-world clinical practice, denosumab may, however, be more effective given its higher persistence and compliance.

[...] this research suggests that denosumab could be a good alternative to other antifracture medications. When choosing a patient's medication, patient particularities (tolerance, adherence, comorbidities, etc.) should be considered. More studies on the comparative efficacy and safety of denosumab should be performed, particularly in men, on longer follow-up periods and using fracture as the primary outcome

These results suggest that, after 12 to 24 months, the safety and efficacy of denosumab for reducing fracture risk is not significantly different from bisphosphonates despite higher gains in bone mineral density. In a clinical setting, denosumab may demonstrate greater effectiveness

*Kommentare zum Review: Death as SAE: Unterschiedliche Angaben zu OR [95% CI] für alle Studien in Publikation und im Supplement (Subgruppen- /Sensitivitätsanalyse)*

## 3.4 Leitlinien

---

### **Dachverband Osteologie (DVO), 2017 [4].**

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

Gegenstand der Leitlinie sind Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Männern und bei postmenopausalen Frauen.

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie

- Aktualisierung der LL von 2014
- Repräsentatives Gremium unter Beteiligung unterschiedlicher Berufsgruppen und Betroffener
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt
- Formulierung von Schlüsselfragen basierend auf der SIGN LL
- systematische Suche
- systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz
- Formulierung von Empfehlungen, Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- LL-Report: Darlegung der Methodik nach DELBI-Kriterien

##### Recherche/Suchzeitraum:

- LL: 01.01.2013 – 23.05.2016 als Update der vorangegangenen Suche der LL 2014
- Andere Literatur: bis Juni/Juli 2016 in Pubmed und Cochrane DB

**LoE:**

Evidenzgrade	
1 <sup>++</sup>	Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit sehr guter Qualität
1 <sup>+</sup>	Gut durchgeführte Meta-Analysen <i>oder</i> systematische Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit sehr niedrigem Risiko für Verzerrung (Bias)
1	Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit hohem Risiko für Bias der Studienergebnisse
2 <sup>++</sup>	Guter systematischer Überblick von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
2 <sup>+</sup>	Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
2	Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem hohen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
3	Nicht-analytische Beobachtungsstudien wie z.B. Fallserien, Fallbeschreibungen
4	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz

**GoR: SIGN und Oxford**

Empfehlungsgrad SIGN	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	Mindestens eine Studie des Evidenzgrad 1 <sup>++</sup> mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> mehrere Studien des Evidenz-Levels 1 <sup>+</sup> mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation.
B	Studien bis zum Evidenzgrad 2 <sup>++</sup> mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit Evidenz-Level 1 <sup>++</sup> oder 1 <sup>+</sup>
C	Studien bis zum Evidenzgrad 2 <sup>+</sup> mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2 <sup>++</sup>
D	Evidenzgrad 3 oder 4 <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2 <sup>+</sup>

Empfehlungsgrad Oxford	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	Konsistente Studien des Evidenzgrads 1
B	Konsistente Studien des Evidenzgrads 2 oder 3 <i>oder</i> Extrapolationen von Studien des Evidenzgrads 1
C	Studien des Evidenzgrads 4 <i>oder</i> Extrapolationen von Studien des Evidenzgrads 2 oder 3
D	Studien des Evidenzgrads 5 <i>oder</i> sehr inkonsistente oder widersprüchliche Studien jeden Evidenzgrads



Evidenzgrad	Therapie/Prävention/Ätiologie/Schaden	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/Symptom Prävalenz
1a	Systematischer Review von RCTs  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von Kohortenstudien mit Validierung in verschiedenen Populationen  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien des Evidenzgrads 1; Klinische Entscheidungsregeln von 1b-Studien aus verschiedenen klinischen Zentren  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von prospektiven Kohortenstudien  (mit Homogenität der Studienergebnisse)
1b	Individuelle RCTs (mit kleinem Konfidenzintervall)	Individuelle prospektive Kohortenstudien mit $\geq 80\%$ Follow-up; Klinische Entscheidungsregeln, die in nur in einer Population validiert wurden	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln, die nur innerhalb eines klinischen Zentrums evaluiert wurden	Prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-Up
1c	Alles oder Nichts	Alles oder Nichts Fallserien	Absolute SpPins and SnNouts††	Alles oder Nichts Fallserien
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen aus RCTs  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit einem Evidenzgrad $> 2$  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 2b und besseren Studien  (mit Homogenität der Studienergebnisse)
2b	Einzelne Kohortenstudien (einschließlich RCTs mit niedriger Studienqualität, z.B. $< 80\%$ Follow-up)	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-Up von unbehandelten Patienten einer RCT, Ableitung von klinischen Entscheidungsregeln oder Validierung nur aufgrund von „Split-Sample“	Explorative Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln unter Ableitung oder Validierung aus „Split-Sample“ oder	Retrospektive Kohortenstudien mit schlechtem Follow-up
2c	„Outcomes“ Forschung,  Ökologische Studien	„Outcomes“ Forschung		Ökologische Studien
3a	Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien  (mit Homogenität der Studienergebnisse)		Systematischer Review von 3b und besseren Studien  (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 3b und besseren Studien  (mit Homogenität der Studienergebnisse)
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudien		Nicht-konsequente Studien, oder ohne konsistente Anwendung eines Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudien, oder sehr limitierte Population

4	Fallserien (und Kohorten und Fall-Kontrollstudien von schlechter Studienqualität)	Fallserien (und prognostische Kohortenstudien von schlechter Studienqualität)	Fall-Kontrollstudie mit schlechtem oder nicht-unabhängigem Referenzstandard	Fall-Serien odr abgelöste Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen	Expertenmeinung ohne explizite kritische Bewertung, oder basierend auf Physiologie oder Laborergebnissen

Die Inhalte der Leitlinie von 2014 wurden geprüft und, wenn möglich, als Grundlage für die Überarbeitung der Kapitel genutzt. Die in diesen Kapiteln verwendete Literatur wurde, sofern sie noch gültig war, in die überarbeitete Leitlinienversion 2017 übernommen. In der Version 2014 wurde die Evidenz teilweise nach SIGN und teilweise nach Oxford bewertet, weswegen in der vorliegenden überarbeiteten Leitlinienversion 2017 beide Bewertungsweisen zu finden sind.

## 10.2 Basistherapie

Für Osteoporosepatienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie wird von der Leitliniengruppe eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung als Basistherapie empfohlen. Nur, wenn die empfohlene Kalziumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden. [...] Eine Supplementierung mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D3 täglich wird empfohlen.

In vielen Therapiestudien wurde eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter einer antiresorptiven Therapie der Osteoporose ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bei allen Patienten mit einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie besonders wichtig.

Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva empfiehlt die Leitliniengruppe vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D sicherzustellen.

Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung (1) und bei Bisphosphonaten (2) sind selten Fälle von schweren Hypokalzämien bei Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben. Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation (s. auch Kapitel 10.5.4)

Die Sicherstellung der Vitamin-D-Versorgung erfordert auch eine entsprechende Ernährungsberatung beziehungsweise Überprüfung der Adhärenz bezüglich der Umsetzung einschließlich verordneter Medikamente.

Die 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentration war in zwei Beobachtungsstudien auch mit der Frakturrate bzw. Änderungen der Knochendichte unter einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie assoziiert (3, 4).

Avenell und Mitarbeiter konnten in einem systematischen Review und Metaanalyse mit 91.791 eingeschlossenen Patienten zeigen, dass die isolierte Einnahme von Vitamin D keine signifikante Reduzierung des Frakturrisikos bei älteren Patienten bewirkt (5). Die gleichzeitige Einnahme von Kalzium und Vitamin D kann das Frakturrisiko für Hüftfrakturen und auch alle anderen Frakturen senken. Die Vorteile der Therapie sollten gegenüber den möglichen Risiken,

wie z.B. Nierensteine oder Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen oder auch Herzerkrankungen, abgewogen werden.

<b>Empfehlung</b>	
Bei Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll die Versorgung mit 1000 mg Kalzium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden. Bei der Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist eine Versorgung mit mindestens 1000 mg Kalzium täglich obligat.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens
<b>Statement</b>	
Dabei hat eine Kombination von Kalzium und Vitamin D einen positiven Effekt auf das Risiko von Hüftfrakturen, aber auch andere Frakturen.	

<b>Statement</b>
Eine bereits vor Therapiebeginn vorhandene Hypokalzämie stellt eine Kontraindikation zur Anwendung von antiresorptiven Medikamenten dar.

Referenzen aus Leitlinien

(1) <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/>

(3) Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is  $\geq 33$  ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012; Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. Epub 2012 Jan 12. Evidenzgrad 3+ SIGN

(4) Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón J, Pérez-Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey J, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012; Apr;27(4):817-24. doi: 10.1002/jbmr.1496. Evidenzgrad 3+ SIGN

#### **10.4. Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männer**

Grundlage für die medikamentöse Therapie der Osteoporose sind die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, das Fehlen von Kontraindikationen und die Beachtung der aktuellen Fachinformation.

<b>Empfehlung</b>	
Bei allen Konstellationen einer Osteoporose, bei denen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko gegeben ist, soll den Patienten eine medikamentöse Therapie empfohlen werden, für die eine Reduktion des Frakturrisikos gezeigt wurde.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> Expertenkonsens
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

## 10.5 Präparate

### 10.5.1. Präparate, deren frakturreduzierende Wirkung am besten belegt ist

#### 10.5.1.1. Bei postmenopausalen Frauen

Die in Bezug auf eine Frakturreduktion bei der postmenopausalen Frau am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen sind nach Ansicht der Leitliniengruppe Alendronat (1-10), Bazedoxifen (11, 90), Denosumab (12-17), Ibandronat (18-24), Östrogene (25-33), Teriparatid (rhPTH 1-34) (34-50), Raloxifen (51-63), Risedronat (64-81), und Zoledronat (82-89).

Für alle genannten Substanzen ist eine Reduktion von Frakturen über 3-5 Jahre nachgewiesen. Für einzelne Substanzen (Raloxifen und Bazedoxifen) gibt es RCTs mit einer Studiendauer von 8 bzw. 7 Jahren mit einer signifikanten Frakturreduktion (54, 88). Für alle anderen Substanzen liegen zwar Hinweise für eine frakturreduzierende Wirkung auch über den Zeitraum von 3-5 Jahren hinaus. Die Studienqualität erlaubt hier nach Ansicht der Leitliniengruppe aber keine verlässlichen Aussagen zur Langzeiteffektivität der Frakturreduktion. Die Effizienz der Reduktion vertebraler Frakturen ist bei postmenopausalen Frauen auch im hohen Lebensalter unvermindert.

Für Alendronat (A), Bazedoxifen (B für Daten aus einer Subgruppenanalyse), Denosumab (A), Ibandronat (B für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), Östrogene (A), Teriparatid (B), Risedronat (A), und Zoledronat (A) ist auch eine Reduktion peripherer Frakturen nachgewiesen.

<b>Empfehlung</b>	
Für die spezifische Therapie soll ein Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden (siehe Tabelle).	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

<b>Empfehlung</b>	
Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollen die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, Kontraindikationen, die Kosten und die Einnahmemodalitäten berücksichtigt werden.	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b>
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

	Weniger Wirbel- körper Frakturen	Wenig er periph ere Fraktur en	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	-
Östrogene*	A	A	A

\*Für einige der oben genannten Präparate bestehen Zulassungsbeschränkungen:

Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

Außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome wird eine Therapie mit Östrogenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko nur ausnahmsweise von der Leitliniengruppe zur Frakturprävention empfohlen. Östrogene sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen. Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch.

<b>Empfehlung</b>	
Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt werden.	<b>Empfehlungs- grad A</b>
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur empfiehlt die Leitliniengruppe, Zoledronat erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur zu verabreichen, da erst dann eine signifikante Reduktion der Frakturrate und der Mortalität nachgewiesen ist (83).

<b>Empfehlung</b>	
<b>Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur soll Zoledronat erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur verabreicht werden, da erst dann eine signifikante Reduktion der Frakturrate und der Mortalität nachgewiesen ist</b>	<b>Empfehlungsgrad</b> A
	<b>Evidenzgrad</b> 1+
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Referenzen aus Leitlinien  
Referenzen sind einsehbar: LL S. 166-177

### 10.5.2 Differenzial-Therapie

In einer Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit einer schweren Osteoporose war Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosetherapeutika, überwiegend Bisphosphonaten, in Hinblick auf die Reduktion vertebraler Frakturen, nicht aber nicht-vertebraler Frakturen, überlegen (1). Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bezüglich der Verringerung von Rückenschmerzen bei Patienten mit manifester Osteoporose und Z. n. vertebralen Frakturen hatte eine effektivere Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat gezeigt (2). Eine effektivere Reduktion des nicht-vertebralen Frakturrisikos ließ sich bei geringer Power nicht nachweisen. Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt.

Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass, zusammen mit den erwähnten Studien bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie (siehe Kapitel 10.5.3) eine effektivere Frakturrate durch Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten angenommen werden kann

<b>Statement</b>	
<b>Zusammen mit den erwähnten Studien bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie (siehe Kapitel 10.5.1) kann eine effektivere Frakturrate durch Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten angenommen werden.</b>	<b>Evidenzgrad</b> 1++
	<b>Konsensstärke</b> Starker Konsens

Für intravenöse Bisphosphonate und Denosumab gibt es keine vollständig publizierten RCTs im Vergleich zu anderen Therapeutika mit dem primären Endpunkt von Frakturen. Eine "Mixed Treatment Comparison-Analyse" zeigt eine höhere Effektivität von Denosumab bezüglich der Reduktion vertebraler Frakturen bei Frauen gegenüber den oralen Bisphosphonaten und Raloxifen (3). Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass sich aus dieser Studie und einer vergleichenden Netzwerk-Metaanalyse von Murad et al. (4) keine eindeutige Schlussfolgerung ableiten lässt, da sich die zum Vergleich herangezogenen Studien zum Teil sehr deutlich in der Kalzium- und Vitamin D-Versorgung unterscheiden und sich der Vergleich mit der FIT-Studie auf eine Anfangsdosis von 5 mg Alendronat täglich bezieht, so dass hier deshalb eine geringere Effektivität vorliegen könnte. Auch die Studie von Nakumara et al. aus Japan war nicht designed,

Unterschiede in der Frakturinzidenz zwischen Denosumab und Alendronat zu zeigen, zudem die verwendete Dosis von 35 mg Alendronat wöchentlich nicht der in den deutschsprachigen Ländern zugelassenen Therapien entspricht (siehe Kap. 10.5.1.1 Lit. 16).

Die einzelnen Präparate zeigen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik sowie im Preis. Sie sind auch unterschiedlich gut bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Frakturrisikoreduktion bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Anwendung belegt. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten nach Empfehlung der Leitliniengruppe die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die nachgewiesene Wirkungsdauer auch nach Absetzen des Präparates, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.

Referenzen aus Leitlinien

- (1) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Clinical Trials Express: Fracture Risk Reduction With Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men With Osteoporosis: Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7):2599-2607. doi:10.1210/jc.2013-4175.
- (2) Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide Treatment of Severe Osteoporosis Reduces the Risk of Vertebral Fractures Compared with Standard Care in Routine Clinical Practice. *Calcif Tissue Int*. 2014; Feb;94(2):176-82. doi: 10.1007/s00223-013-9788-5. Epub 2013 Sep 13. Evidenzgrad 2+ SIGN
- (3) Hadji P1, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; Aug;23(8):2141-50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y. Epub 2011 Dec 13. Evidenzgrad 1+ SIGN
- (4) Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2013; Jan;24(1):209-17. doi: 10.1007/s00198-012-2068-9. Epub 2012 Jul 26. Evidenzgrad 1++ SIG
- (3) Murad MH1, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhan MA, Li T, Montori VM. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; Jun;97(6):1871-80. doi: 10.1210/jc.2011-3060. Evidenzgrad 1+ SIGN
- (4) McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res*. 2012; Jul;27(7):1480-6. doi: 10.1002/jbmr.1606. Evidenzgrad 1- SIGN

Anmerkung: Unter Referenz 3 werden zwei unterschiedliche Quellen aufgeführt

---

## **SIGN, 2015 [9].**

*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures

### **Fragestellung**

This guideline provides recommendations based on current evidence for best practice in the management of osteoporosis and prevention of fractures.

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Gremium beschrieben: unterschiedliche Disziplinen vertreten, Einbindung Betroffener
- Formulierung von 11 Schlüsselfragen
- Systematische Suche nach patientenrelevanten Aspekten: Qualitative und quantitative Studien aus den Datenbanken Medline, Embase, Cinahl und PsycINFO. Ergebnisse durch „SIGN Patient Involvement Officer“ der Leitlinienentwicklungsgruppe präsentiert;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Verwendung formaler Konsenstechniken nicht beschrieben
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- This guideline was issued in 2015 and will be considered for review in three years.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2003-2013

LoE

	Beschreibung
1 ++	Qualitativ hochwertige Metaanalysen, systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit sehr geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 +	Gut durchgeführte Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit geringem Risiko systematischer Fehler (Bias)
1 -	Metaanalysen, Systematische Übersichten von RCTs, oder RCTs mit hohem Risiko systematischer Fehler (Bias)
2 ++	Qualitativ hochwertige systematische Übersichten von Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien oder  Qualitativ hochwertige Fall-Kontroll- oder Kohortenstudien mit sehr niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und hoher Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 +	Gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit niedrigem Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und moderater Wahrscheinlichkeit, dass die Beziehung ursächlich ist
2 -	Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien mit einem hohen Risiko systematischer Verzerrungen (Confounding, Bias, „Chance“) und signifikantem Risiko, dass die Beziehung nicht ursächlich ist
3	Nicht-analytische Studien, z. B. Fallberichte, Fallserien
4	Expertenmeinung

GoR

<b>R</b>	For 'strong' recommendations on interventions that 'should' be used, the guideline development group is confident that, for the vast majority of people, the intervention (or interventions) will do more good than harm.
<b>R</b>	For 'conditional' recommendations on interventions that should be 'considered', the guideline development group is confident that the intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention is therefore more likely to vary depending on a person's values and preferences, and so the healthcare professional should spend more time discussing the options with the patient.
<b>GOOD PRACTICE POINTS</b>	
<input checked="" type="checkbox"/>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

### Sonstige methodische Hinweise

- Evidenzbasierte Leitlinie entsprechend deutscher S2e-Klassifikation.
- Keine Evidenztabelle verfügbar.

## **6 Management of osteoporosis in postmenopausal women**

### 6.4 Pharmacological management

#### Empfehlung 1

**R** Alendronic acid is recommended to prevent vertebral fractures, non-vertebral fractures and hip fractures in postmenopausal women with pre-existing vertebral fractures and/or DXA-proven osteoporosis.

LoE 1++, 1+, 4

- Evidenztyp: Meta-Analyse<sup>228</sup> mit statistisch signifikantem Vorteil für Alendronic Acid gegenüber Placebo/ keine Therapie für postmenopausale Frauen (Vertebrale Frakturen: RR = 0.55, 95% CI 0.45 - 0.67, 6 Studien, 7.361 Frauen; nicht-vertebrale Frakturen: RR = 0.84, 95% CI 0.74 - 0.94, 6 Studien, 9.625 Frauen; Hüftfrakturen: RR = 0.61, 95% CI 0.40 - 0.92, 7 Studien, 9.952 Frauen)
- Meta-Analyse mit direktem Vergleich mit anderen Wirkstoffen zur Osteoporose-Prophylaxe mit unzureichender Power<sup>230</sup>
- Indirekte Vergleiche deuten auf Vorteil bei Prävention nicht-vertebraler, Hüft- und Handgelenksfrakturen<sup>231</sup>
- Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale und ösophageale Beschwerden, Vorhofflimmern, Osteonekrose des Kiefers und atypische Stressfrakturen<sup>228, 232, 233, 234, 235</sup>

#### Referenzen aus Leitlinien

228. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1.
229. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, Nevitt MC, Black DM, Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. Mayo Clin Proc 2005;80(3):343-9.
230. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London: NICE; 2008. [cited 04 Dec 2014]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/documents/osteoporosisevidence-reviews2>
231. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. BMC Musculoskelet Disord 2011;12:209.
232. Medicines Health Regulatory Agency. Oral bisphosphonates: oesophageal cancer risk - insufficient evidence of a link. [cited 5 Dec 2014]. Available from url: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON099870>
233. Bhuriya R, Singh M, Molnar J, Arora R, Khosla S. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2010;142(3):213-7.
234. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. Drug Saf 2009;32(3):219-28.
235. Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. BMC Musculoskelet Disord 2009;10:113.

#### Empfehlung 2

**R** Risedronate is recommended to prevent vertebral fractures, non-vertebral fractures and hip fractures in postmenopausal women with pre-existing vertebral fractures and/or DXA-proven osteoporosis.

LoE 1++, 4

- 2 Meta-Analysen mit 5 RCT<sup>230</sup> und 3 RCT<sup>236</sup> mit statistisch signifikantem Vorteil für Risedronate gegenüber Placebo/ keine Therapie für postmenopausale Frauen in der Prävention von vertebrealen, nicht-vertebralen und Hüftfrakturen
- Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden<sup>133, 134</sup>
- Aussagen zur Häufigkeit von Osteonekrosen des Kiefers und atypischen Stressfrakturen ohne Beleg

Referenzen aus Leitlinien

133. National Institute for Health and Care Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). London: NICE; 2011. (NICE TA161). [cited 03 Dec 2014]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta161/resources/guidancealendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-strontiumranelate-and-teriparatide-for-the-secondary-prevention-of-osteoporotic-fragility-fractures-in-postmenopausal-women-amended-pdf>

134. National Institute for Health and Care Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amendment). London: NICE; 2011. (NICE TA160). [cited 03 Dec 2014]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta160/resources/guidance-alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-and-strontium-ranelate-for-the-primary-prevention-of-osteoporotic-fragility-fractures-in-postmenopausal-women-amended-pdf>

230. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London: NICE; 2008. [cited 04 Dec 2014]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/documents/osteoporosis-evidence-reviews2>

236. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1.

### Empfehlung 3

**R** | Zoledronic acid is recommended to prevent vertebral, non-vertebral and hip fractures in postmenopausal women with pre-existing vertebral fractures or DXA-proven osteoporosis. It should be considered in those who are intolerant of oral therapy and those in whom adherence with oral therapy may be difficult.

**R** | Zoledronic acid may be considered to prevent clinical fractures and reduce mortality in selected postmenopausal women who have suffered a hip fracture. It should be considered in those who are intolerant of oral therapy and those in whom adherence with oral therapy may be difficult.

LoE 1++, 1+

- Evidenztyp: 2 RCTs mit statistisch signifikantem Vorteil für Zoledronic acid bzgl. Prävention von vertebrealen, nicht-vertebralen und Hüftfrakturen im Vergleich zu Placebo

Referenzen aus Leitlinien

138. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med 2007;357(18):1799-809.

238. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007;356(18):1809-22.

### Empfehlung 4

**R** | Oral ibandronic acid (150 mg monthly) may be considered to prevent vertebral fractures in postmenopausal women with DXA-proven osteoporosis.

**R** | Intravenous ibandronic acid (3 mg every three months) may be considered to prevent vertebral fractures in postmenopausal women with DXA-proven osteoporosis who are intolerant of oral therapy or those in whom adherence to oral therapy may be difficult.

LoE 1++, 1+, 2+

- Evidenztyp: 3 Meta-Analysen und systematische Reviews zeigen signifikante Reduktion für das Risiko vertebraler Frakturen bei täglicher Einnahme im Vergleich zu Placebo/ keine Therapie<sup>230, 239, 240</sup>

- Nachweis für Äquivalenz monatlicher gegenüber täglicher Dosierung aus Non-inferiority Studie abgeleitet<sup>242</sup>

Referenzen aus Leitlinien

230. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London: NICE; 2008. [cited 04 Dec 2014]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/documents/osteoporosisevidence-reviews2>
239. Bianchi G, Sambrook P. Oral nitrogen-containing bisphosphonates: a systematic review of randomized clinical trials and vertebral fractures. *Curr Med Res Opin* 2008;24(9):2669-77.
240. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148(3):197-213.
241. Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1023-31.
242. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):654-61.
243. Harris ST, Blumentals WA, Miller PD. Ibandronate and the risk of nonvertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):237-45

### Empfehlung 5

**R** Cyclical etidronate may be considered to prevent vertebral fractures in postmenopausal women when other drugs are poorly tolerated or contraindicated.

LoE 1++

Evidenztyp: 2 Systematische Reviews/ Meta-Analysen mit signifikanten Vorteil für Etidronate gegenüber Placebo in der Prävention vertebraler Frakturen und keinem signifikanten Unterschied für nicht-vertebrale Frakturen

Referenzen aus Leitlinien

230. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London: NICE; 2008. [cited 04 Dec 2014]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/documents/osteoporosisevidence-reviews2>
244. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Welch V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1.

### Empfehlung 6

**R** Teriparatide (parathyroid hormone 1-34) is recommended to prevent vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis and may be of particular value in patients at high risk of vertebral fracture.

LoE 1+, 2-

Evidenztyp: 1 RCT mit 2.532 postmenopausalen Frauen mit signifikanten Vorteil gegenüber Placebo in der Prävention vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen<sup>265</sup> und 1 Beobachtungsstudie

Referenzen aus Leitlinien

265. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41.

*Anmerkung: zur Beobachtungsstudie fehlt die Quellenangabe.*

## Empfehlung 7

- R** Denosumab is recommended to prevent vertebral, non-vertebral and hip fractures in postmenopausal women with DXA-proven osteoporosis for whom oral bisphosphonates are unsuitable due to contraindication, intolerance or inability to comply with the special administration instructions.
- ✓ Denosumab is contraindicated in patients with hypocalcaemia and should be used with caution in patients with renal impairment. Patients who are treated with denosumab should be given calcium and vitamin D supplementation unless their dietary intake is adequate.

LoE 1++, 1+, 4

Referenzen aus Leitlinien

266. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361(8):756-65.
267. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride JE, et al. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):178-86.
268. National Institute for Health and Care Excellence. Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. London: NICE; 2010. (NICE TA204). [cited 05 Dec 2014]. Available from url: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta204/resources/guidance-denosumab-for-the-prevention-of-osteoporotic-fractures-in-postmenopausal-women-pdf>
269. Medicines Health Regulatory Agency. Denosumab: minimising the risk of osteonecrosis of the jaw; monitoring for hypocalcaemia -updated recommendations. [cited 05 Dec 2014]. Available from url: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON452540>

## Empfehlung 8

- R** Hormone replacement therapy may be considered for the prevention of vertebral, non-vertebral and hip fractures in younger postmenopausal women.
- ✓ Before initiating HRT healthcare professionals should assess every woman's overall risk, including cardiovascular risk, particularly in those aged over 60 who have increased baseline risk of serious adverse events.
- ✓ For all women, the lowest effective dose of HRT should be used for the shortest time.

LoE 1++

- Evidenztyp: 1 Systematisches Review mit 19 Studien (n=42.830) zu Langzeiteffekten mit signifikanter Reduktion von Hüftfrakturen nach 7,1 Jahren, jedoch nicht nach 10,7 Jahren<sup>271</sup>
- Risiko von unerwünschten Wirkungen (Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs) bei älteren Frauen und bei längerfristiger Therapie erhöht

Referenzen aus Leitlinien

271. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 7.
272. Medicines Health Regulatory Agency. Hormone-replacement therapy: updated advice. [cited 05 Dec 2014]. Available from url: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON079153>

## Empfehlung 9

- R** Raloxifene may be considered as a treatment option for the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women when other treatments are contraindicated or unsuitable.

LoE 1++, 1+

- Evidenztyp: 2 Meta-Analysen (mit 2 RCT mit postmenopausalen Frauen und mit 9 RCT mit 24.523 postmenopausalen Frauen)<sup>230, 276</sup> und 1 RCT<sup>275</sup>

- Signifikanter Vorteil in der Prävention vertebraler Frakturen gegenüber Placebo, aber nicht für nicht-vertebrale Frakturen<sup>230</sup>
- Erhöhtes Risiko für Tiefe Venenthrombose, Lungenembolie<sup>276</sup> und tödliche Schlaganfälle<sup>275</sup>

Referenzen aus Leitlinien

230. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. London: NICE; 2008. [cited 04 Dec 2014]. Available from url: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/documents/osteoporosisevidence-reviews2>

275. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 006;355(2):125-37.

276. Adomaityte J, Farooq M, Qayyum R. Effect of raloxifene therapy on venous thromboembolism in postmenopausal women: a metaanalysis. *Thromb Haemost* 2008;99(2):338-42

### Empfehlung 10

- R** | Calcium and vitamin D supplements may be considered to reduce the risk of non-vertebral fractures in patients who are at risk of deficiency due to insufficient dietary intake or limited sunlight exposure.
- ✓ | People who have low or no exposure to the sun, for example those who cover their skin for cultural reasons, who are housebound or confined indoors for long periods should be considered at risk of vitamin D deficiency.
  - ✓ | Calcium supplements should not be taken within two hours of bisphosphonates.
  - ✓ | If dietary calcium intake is adequate (700 mg/day) vitamin D only may be preferred as the osteoporosis treatment adjunct.

### LoE 1++, 1+, 1-, 2+

- Evidenztyp: 9 Meta-Analysen identifiziert, 2 davon beschrieben<sup>282, 291</sup>
- Statistisch signifikante Reduktion von Hüftfrakturen unter Vitamin D + Calcium (8 RCT, 46.658 Patienten, RR = 0.84, 95% CI 0.73 - 0.96)<sup>282</sup>
- Keine Veränderung des Frakturrisikos unter Vitamin D allein<sup>282</sup>
- Uneinheitliche Studienergebnisse bzgl. Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse<sup>292-301</sup>

Referenzen aus Leitlinien

282. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.

291. O'Donnell S, Moher D, Thomas K, Hanley DA, Cranney A. Systematic review of the benefits and harms of calcitriol and alfacalcidol for fractures and falls. *J Bone Miner Metab* 2008;26(6):531-42.

292. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.

293. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation* 2007;115(7):846-54.

294. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354(7):669-83.

295. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.

296. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, Wactawski-Wende J, Lacroix AZ, Anderson GL, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: Women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24(2):567-80.

297. Li K, Kaaks R, Linseisen J, Rohrmann S. Associations of dietary calcium intake and calcium supplementation with myocardial infarction and stroke risk and overall cardiovascular mortality in the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study (EPIC-Heidelberg). *Heart* 2012;98(12):920-5.

298. Xiao Q, Murphy RA, Houston DK, Harris TB, Chow WH, Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med* 2013;173(8):639-46.

299. Al-Delaimy WK, Rimm E, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. A prospective study of calcium intake from diet and supplements and risk of ischemic heart disease among men. *Am J Clin Nutr* 2003;77(4):814-8.

300. Shah SM, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Cook DG. Calcium supplementation, cardiovascular disease and mortality in older women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010;19(1):59-64.

301. Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, Sandini L, Kroger H, Alhava E, et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52-62-year-old women: the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009;63(1):73-8.

#### 6.4.15 Comparisons between different drugs

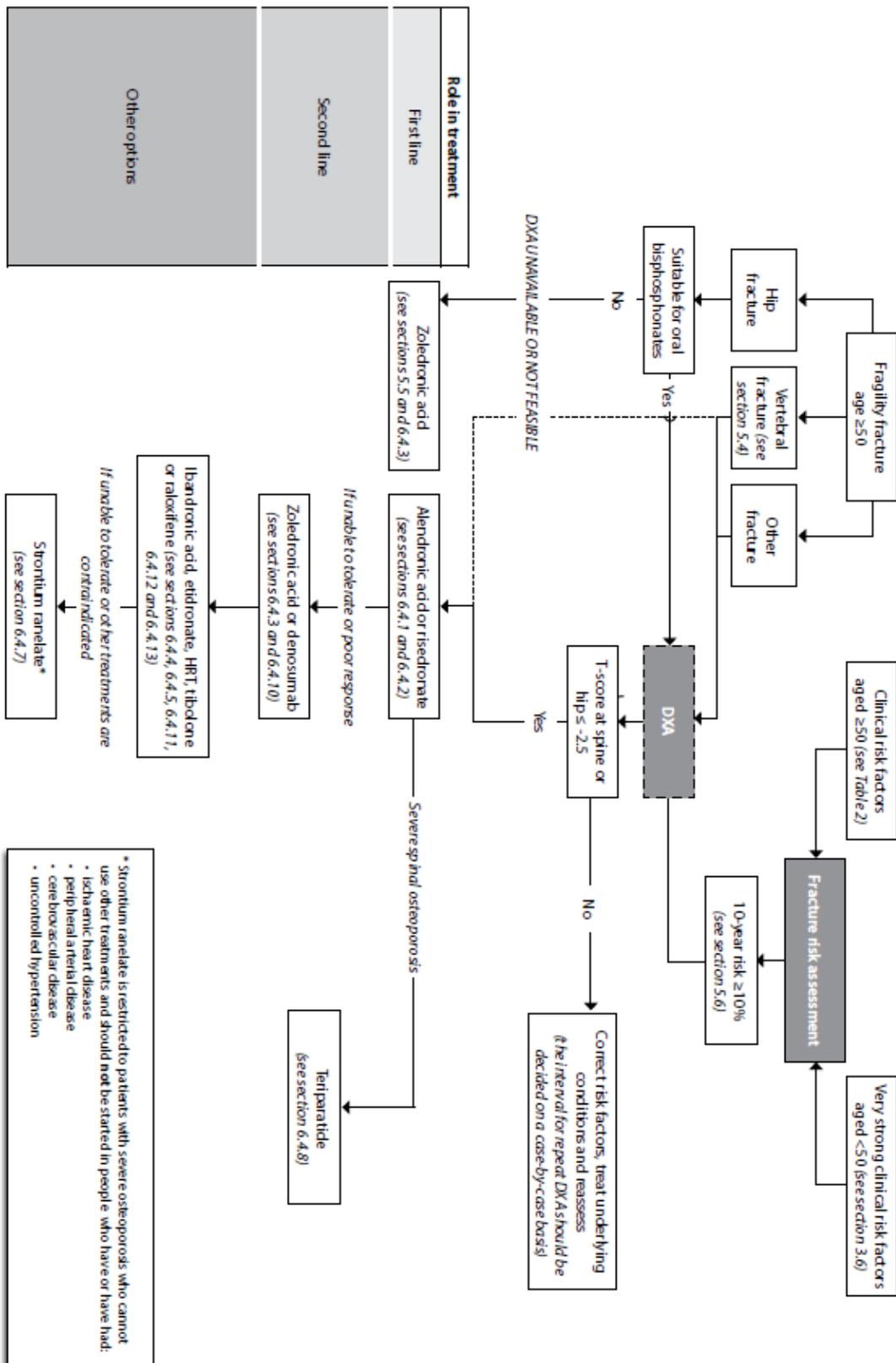
##### Direct comparisons

A meta-analysis of RCTs reported on a range of comparisons between different drugs.<sup>230</sup> Meta-analysis of two trials in 1,978 patients compared alendronic acid with risedronate and showed no difference in the fracture rates after one year of therapy (RR 1.15, 95% CI 0.75 to 1.76). One study compared alendronic acid to ibandronic acid in 1,733 patients. There was no difference in fracture rates but wide confidence intervals. Alendronic acid was compared to raloxifene in a meta-analysis of three studies (2,304 patients) which showed no significant difference in the rate of all fractures (RR 0.99, 95% CI 0.62 to 1.60). Meta-analysis of two trials comparing the effects of teriparatide plus HRT with HRT alone showed that the relative risk for vertebral fracture was 0.11 (95% CI 0.01 to 0.91) in the combination treatment group compared with the HRT group alone. There was some potential for bias in both studies because of large differences between groups in missing data, which may have confounded the results, and because of the lack of blinding.

A meta-analysis compared the clinical effectiveness and safety of subcutaneous denosumab at 60 mg every six months to alendronic acid at 70 mg once weekly. Four suitable studies with vertebral fracture outcomes of at least one year duration were included. Two of these compared denosumab directly with alendronic acid while the other two also included a placebo group. Overall, the studies were of low methodological quality. There was a non-significant trend favouring denosumab in preventing vertebral fractures (OR 1.42, 95% CI 0.84 to 2.40). There was no significant heterogeneity between these studies. The safety data were derived from four studies graded as very low quality and showed similar rates of serious adverse effects between denosumab and alendronic acid (OR 0.91).<sup>302</sup>

An RCT compared the effects of 20 micrograms teriparatide daily with 35 mg of oral risedronate weekly in 710 women with postmenopausal osteoporosis and chronic back pain due to vertebral fractures. The primary outcome was reduction in back pain. The teriparatide group had significantly fewer new vertebral fractures over an 18 month treatment period (9.4% v 4.4%,  $p=0.01$ ). There was no difference in the incidence of nonvertebral fractures (8.3% v 7.8%,  $p=0.89$ ).<sup>303</sup> A suggested pathway for treatment selection is provided in Figure 3.

Figure 3: Pathway from risk factors to pharmacological treatment selection in postmenopausal women



---

**Lems WF et al., 2017 [5].**

*EULAR/EFORT - The European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT)*

EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures

**Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The European League Against Rheumatism (EULAR) and the European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology (EFORT) have recognised the importance of optimal acute care for the patients aged 50 years and over with a recent fragility fracture and the prevention of subsequent fractures in high-risk patients [...]. Therefore, the aim was to establish for the first time collaborative recommendations for these patients.

**Methodik**

Grundlage der Leitlinie

- Developed according to the EULAR standardised operating procedures for the elaboration and implementation of evidence-based recommendations<sup>3</sup>
- Executive committee comprised the convenors by EFFORT and EULAR, a senior advisor, a clinical epidemiologist and 3 research fellows
- Executive committee invited 7 rheumatologists from 7 countries and 10 orthopaedic surgeons from 10 countries
- Agreements reached following formal consensus technique: Delphi technique
- Recherche in PubMed und Cochrane Library
- Interessenkonflikte dargelegt
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

3 Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. Ann Rheum Dis 2004;63:1172–6.

Recherche/Suchzeitraum:

- 2008-2014

## LoE

**Table S1: Level of Evidence**

	Categories of evidence
<b>1A</b>	From meta-analysis of randomised controlled trials
<b>1B</b>	From at least one randomised controlled trial
<b>2A</b>	From at least one controlled study without randomisation
<b>2B</b>	From at least one type of quasi-experimental study
<b>3</b>	From descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, or case-control studies
<b>4</b>	From expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities

## GoR

**Table S2: Strength of recommendations**

	Strength of recommendations
<b>A</b>	Category I evidence
<b>B</b>	Category II evidence, or extrapolated recommendations from category I evidence
<b>C</b>	Category III evidence, or extrapolated recommendation from category I or II evidence
<b>D</b>	Category IV evidence or extrapolated recommendation from category II or III evidence

## Sonstige methodische Hinweise

- Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie entsprechend deutscher S3-Klassifikation.
- Ein- und Ausschlussgründe und Prozess der Literaturlauswahl nicht beschrieben.
- Keine Evidenztabelle verfügbar.

## Empfehlungen

9	Non-pharmacological treatment is important in the prevention of fractures in high-risk patients; it includes at least an adequate intake of calcium and vitamin D, stopping smoking and limitation of alcohol intake	IV	D	9.3 10 6-10
10	Pharmacological treatment should preferably use drugs that have been demonstrated to reduce the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures, and should be regularly monitored for tolerance and adherence	IB	A	9.9 10 9-10

- Calcium alone has no demonstrated effect on fracture reduction, and is associated with gastrointestinal side effects, while there is uncertainty whether high calcium intake is associated with cardiovascular events.<sup>90</sup>
- Vitamin D supplementation (800 IU/day), with adequate calcium intake, is associated with a 15%–20% reduction in non-vertebral fractures, and also with a 20% reduction in falls.<sup>92–95</sup>

## High pulse dosages of vitamin D seem to be associated with increased fall risk and fracture risk.<sup>96 97</sup>

### Referenzen aus Leitlinien

- 90 Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med* 2015;278:354–68.
- 92 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- 93 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367:40–9.
- 94 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551–61.
- 95 Bruyere O, Cavalier E, Souberbielle JC, et al. Effects of vitamin D in the elderly population: current status and perspectives. *Arch Public Health* 2014;72:32.
- 96 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815–22.
- 97 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016;176:175–83.

- Alendronate<sup>99</sup> and risedronate<sup>102</sup> are first-choice agents, because these drugs are usually well tolerated, have a low cost (generic forms are available) and physicians may have a lot of experience with oral bisphosphonates.
- For patients with oral intolerance, dementia, malabsorption and non-compliance zoledronic acid (intravenous)<sup>100</sup> or denosumab (subcutaneous)<sup>101</sup> are alternatives.
- For patients with very severe osteoporosis, the use of anabolic agents such as teriparatide is an option.<sup>103</sup>

### Referenzen aus Leitlinien

- 99 Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535–41.
- 100 Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22.
- 101 Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
- 102 McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333–40.
- 103 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41.

---

## **Compston J et al., 2017 [3].**

*National Osteoporosis Guideline Group ggf. Organisation (NOGG)*

Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

The scope of the guideline is to review the assessment and diagnosis of osteoporosis, the therapeutic interventions available and the manner in which these can be used to develop management strategies for the prevention of osteoporotic fracture in postmenopausal women and in men age 50 years or over

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- Guideline updates those previously developed by the Royal College of Physicians [RCP 1999, 2000] and the National Osteoporosis Guideline Group [Compston et al 2009, Compston et al 2013].
- Evidence base updated using PubMed to identify systematic reviews and meta-analyses.

- Quality of systematic reviews and meta-analyses assessed using AMSTAR
- Involved Medical societies: Bone Research Society, British Geriatrics Society, British Orthopaedic Association, British Orthopaedic Research Society, International Osteoporosis Foundation, National Osteoporosis Society, Osteoporosis 2000, Osteoporosis Dorset, Primary Care Rheumatology Society, Royal College of General Practitioners, Royal Pharmaceutical Society, Society for Endocrinology
- Recommendations were agreed unanimously by the National Osteoporosis Guideline Development Group
- Interessenkonflikte dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

#### Recherche/Suchzeitraum:

- from January 2009 to June 2016

#### LoE

*The quality of the guideline recommendations is similarly graded to indicate the levels of evidence on which they are based:*

**Grade A** evidence levels Ia and Ib

**Grade B** evidence levels IIa, IIb and III

**Grade C** evidence level IV

#### GoR

##### Grading of Recommendations

*Levels of evidence for studies of intervention are defined as follows:*

Ia from meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs)

Ib from at least one RCT

IIa from at least one well designed controlled study without randomisation

IIb from at least one other type of well-designed quasi-experimental study

III from well-designed non-experimental descriptive studies, e.g. comparative studies, correlation studies, case-control studies

IV from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of authorities

---

#### Sonstige methodische Hinweise

- Evidenzbasierte Leitlinie entsprechend deutscher S2e-Klassifikation (keine Beschreibung formaler Konsenstechniken)
- Keine Suche nach und Bewertung von RCT beschrieben, aber später als Evidenzbasis verwendet
- Nur ein Systematisches Review für pharmakologische Intervention berücksichtigt (Crandall et al. 2014), jedoch nur allgemein erwähnt und nicht als Empfehlungsgrundlage verwendet. Zitierte Literatur teilweise älter als 10 Jahre
- Pharmacological interventions in postmenopausal women
- Pharmacological interventions in postmenopausal women
- Pharmacological interventions in postmenopausal women

## Pharmacological interventions in postmenopausal women

- Alendronate or risedronate are first line treatments in the majority of cases. In women who are intolerant of oral bisphosphonates or in whom they are contraindicated, intravenous bisphosphonates or denosumab provide the most appropriate alternatives, with raloxifene or hormone replacement therapy as additional options. [...]
- Treatment review should be performed after 3 years of zoledronic acid therapy and 5 years of oral bisphosphonate treatment. Continuation of bisphosphonate treatment beyond 3-5 years can generally be recommended in individuals age  $\geq 75$  years, those with a history of hip or vertebral fracture, those who sustain a fracture while on treatment, and those taking oral glucocorticoids.
- If treatment is discontinued, fracture risk should be reassessed after a new fracture, regardless of when this occurs. If no new fracture occurs, assessment of fracture risk should be performed again after 18 months to 3 years.
- There is no evidence to guide decisions beyond 10 years of treatment and management options in such patients should be considered on an individual basis.

**Table 2. Anti-fracture efficacy of approved treatments for postmenopausal women with osteoporosis when given with calcium and vitamin D.**

Intervention	Vertebral fracture	Non-vertebral fracture	Hip fracture
Alendronate	A	A	A
Ibandronate	A	A*	NAE
Risedronate	A	A	A
Zoledronic acid	A	A	A
Calcitriol	A	NAE	NAE
Denosumab	A	A	A
HRT	A	A	A
Raloxifene	A	NAE	NAE
Teriparatide	A	A	NAE

A; grade A recommendation

NAE: not adequately evaluated

\* In subsets of patients only (post-hoc analysis)

### Belege:

- In postmenopausal women with osteoporosis, **alendronate** 10 mg daily has been shown to reduce vertebral, non-vertebral and hip fractures [Black et al 1996].
- **Ibandronate**: In a dose of 2.5 mg daily by mouth a significant reduction in vertebral fractures was demonstrated [Delmas et al 2004]. In a post hoc analysis of high fracture risk women (femoral neck BMD T-score below -3.0), a significant reduction in non-vertebral fractures was shown [Chesnut et al 2004]. No data are available for hip fracture.
- In postmenopausal women with osteoporosis **risedronate** 5 mg daily has been shown to reduce vertebral and non-vertebral fractures [Harris et al 1999, Reginster et al 2000]. In a large population of older women, risedronate significantly decreased the risk of hip fractures, an effect that was greater in osteoporotic women [McClung et al 2001].
- **Zoledronic acid** has been shown to reduce the incidence of vertebral, non-vertebral and hip fractures in postmenopausal women with osteoporosis [Black et al 2007] and to reduce the risk of clinical fracture and attendant mortality when given to patients shortly after their first hip fracture [Lyles et al 2007].

- **Denosumab** has been shown to reduce the incidence of vertebral, non-vertebral and hip fractures in postmenopausal women with osteoporosis [Cummings et al 2009].
- **Raloxifene** has been shown to reduce vertebral fracture risk [Ettinger et al 1999] but reduction in non-vertebral and hip fractures has not been demonstrated.
- **Teriparatide** has been shown to reduce vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis [Neer et al 2001]. No data are available for hip fractures.
- **[Calcitriol]** has been shown to reduce vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis but effects on non-vertebral and hip fractures have not been demonstrated [Gallagher & Goldgar 1990].
- **HRT:** Conjugated equine oestrogens 0.625 mg daily  $\pm$ 2.5 mg/ day of medroxyprogesterone acetate has been shown to reduce vertebral, non-vertebral and hip fractures in postmenopausal women not selected on the basis of low bone density or high fracture risk [Rossouw et al 2002, Marjoribanks et al 2012]. Because of the unfavourable risk/benefit balance in older postmenopausal women, the use of HRT for osteoporosis is generally restricted to younger postmenopausal women who are at high risk of fracture and also have menopausal symptoms [NICE 2015].

Referenzen aus Leitlinien

- Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014;161:711-23.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH 3rd et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 5:792-8.
- Chesnut CH 3rd, Skag A, Christiansen C et al; Oral ibandronate osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *PG. JAMA* 1999;282:1344-52.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000;11: 83-91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N Engl J Med* 2001;344: 333-40.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357: :nihpa40967.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
- Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1990;113:649-55.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jul 11;(7):CD004143. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub4.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.

### Weitere Empfehlungen im Text:

„In women who are intolerant of oral bisphosphonates or in whom they are contraindicated, intravenous bisphosphonates or denosumab provide appropriate [...] treatment options with hormone replacement therapy or raloxifene as additional options (Grade A recommendation)

- Anmerkung: Empfehlung ohne Evidenz

“Although further studies are required, in patients who stop denosumab, switching to an alternative therapy such as a bisphosphonate should be considered (Grade C recommendation)”

- Following **cessation of denosumab therapy** rapid bone loss occurs [Bone et al 2011]. Whether this results in an increase in fracture risk is unclear but there are case reports of vertebral fractures, often multiple, occurring within 18 months after stopping treatment [Popp et al 2016, Aubry-Rozier et al 2016, Anastasilakis & Makras 2016].

Referenzen aus Leitlinien

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-80.

Popp AW, Zysset PK, Lippuner K. Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab-from clinic and biomechanics. *Osteoporos Int* 2016;27:1917-21.

Aubry-Rozier B, Gonzalez-Rodriguez E, Stoll D, Lamy O. Severe spontaneous vertebral fractures after denosumab discontinuation: three case reports. *Osteoporos Int* 2016 ;27:1923-5.

Anastasilakis AD, Makras P. Multiple clinical vertebral fractures following denosumab discontinuation. *Osteoporos Int* 2016;27:1929-30.

---

### The Royal Australian College of General Practitioners and Osteoporosis Australia, 2017 [8].

Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age: 2nd edition

#### Fragestellung

To provide clear, evidence-based recommendations to assist general practitioners and other health professionals in managing older patients with osteoporosis. To support clinical judgement, not to replace it.

Identification, diagnosis, treatment and management of osteoporosis in the following populations:

- Postmenopausal women and men older than 50 years of age who may be at risk of minimal trauma fracture.
- Postmenopausal women and men older than 50 years of age diagnosed as having at least one fracture following minimal trauma (equivalent to a fall from standing height or less).
- Postmenopausal women and men older than 50 years of age diagnosed with osteoporosis, defined as a T-score of  $-2.5$  or less, but without evidence of a minimal trauma fracture.

#### Methodik

##### Grundlage der Leitlinie

- This guideline is an evidence update of Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men, published in 2010 by The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) and approved by the National Health and Medical Research Council (NHMRC).

- The majority of the recommendations are based on critical analysis of the body of published, peer-reviewed evidence that has accumulated from September 2006 to February 2016 (searched databases: Ovid Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews and Cochrane Central Register of Controlled Trials), following a systematic review of the available evidence to support these recommendations.
- As far as possible, evidence used to support recommendations covering pharmacologic [...] treatment was restricted to studies with fracture as a primary outcome.
- Where insufficient evidence is available, or where the quality of the evidence does not meet minimum requirements, recommendations have been developed through Working Group consensus.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

Recherche/Suchzeitraum:

- September 2006 to February 2016

LoE

Study type	Description
Level I	A systematic review of level II studies
Level II	An RCT or prospective cohort study
Level III	A pseudo-RCT, case-control study, retrospective cohort study, comparative study with concurrent controls or comparative study without concurrent controls
Level IV	Case series, study of diagnostic yield, cohort study of persons at different stages of disease or cross-sectional study

Adapted from National Health and Medical Research Council levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: NHMRC, 2009.



**Table 6. NHMRC body of evidence matrix<sup>3</sup>**

Component	A	B	C	D
	Excellent	Good	Satisfactory	Poor
Evidence base	One or more level I studies with a low risk of bias or several level II studies with a low risk of bias	One or two level II studies with a low risk of bias or a SR/several level III studies with a low risk of bias	One or two level III studies with a low risk of bias, or level I or II studies with a moderate risk of bias	Level IV studies, or level I to III studies/SRs with a high risk of bias
Consistency	All studies consistent	Most studies consistent, and inconsistency may be explained	Some inconsistency reflecting genuine uncertainty around clinical question	Evidence is inconsistent
Clinical Impact	Very large	Substantial	Moderate	Slight or restricted
Generalisability	Population(s) studied in body of evidence are the same as the target population for the guideline	Population(s) studied in the body of evidence are similar to the target population for the guideline	Population(s) studied in body of evidence differ from target population for guideline but it is clinically sensible to apply this evidence to target population	Population(s) studied in body of evidence differ from target population and hard to judge whether it is sensible to generalise to target population
Applicability	Directly applicable to Australian healthcare context	Applicable to Australian healthcare context with few caveats	Probably applicable to Australian healthcare context with some caveats	Not applicable to Australian healthcare context

Adapted from National Health and Medical Research Council additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: NHMRC, 2009.

## GoR

**Table 7. NHMRC grades of recommendations<sup>3</sup>**

Grade	Description
A	Body of evidence can be trusted to guide practice
B	Body of evidence can be trusted to guide practice in most situations
C	Body of evidence provides some support for recommendation(s) but care should be taken in its application
D	Body of evidence is weak and recommendation must be applied with caution*

Adapted from National Health and Medical Research Council additional levels of evidence and grades for recommendations for developers of guidelines. Canberra: NHMRC, 2009.

\* The Working Group has also applied a Grade D to recommendations where there is expert consensus in the absence of a strong body of evidence.

## Sonstige methodische Hinweise

Evidenzbasierte Leitlinie entsprechend deutscher S2e-Klassifikation (keine Beschreibung formaler Konsenstechniken)

## Empfehlungen

### Bisphosphonate

Recommendation 16	Grade
Bisphosphonate therapy (alendronate, risedronate or zoledronic acid) is recommended for reducing the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women and men over the age of 50 at high risk of fracture (those with osteoporosis by bone mineral density [BMD] criteria or a prior minimal trauma fracture).	A

- Alendronate: SR2 in 2002 showed in postmenopausal women at high risk of fracture a significant reduction in the risk of vertebral fracture (RR: 0.53, 95% CI: 0.43–0.65) and non-vertebral fracture (RR: 0.49, 95% CI: 0.36–0.67) compared to placebo
- Risedronate: A Cochrane Review of RCTs<sup>18</sup> in postmenopausal Women showed statistically significant reduction in vertebral fractures (RR: 0.61, 95% CI: 0.50–0.76), non-vertebral fractures (RR: 0.80, 95% CI: 0.72–0.90) and hip fractures (RR: 0.74, 95% CI: 0.59–0.94)
- Zoledronic Acid:
  - 1 cohort study<sup>21</sup> with 7.765 patients showed a reduced risk of morphometric vertebral fracture (RR: 0.30, 95% CI: 0.24–0.38) and hip fracture (HR: 0.59, 95% CI: 0.42–0.83) compared to placebo
  - 1 RCT<sup>23</sup> in women and men after hip fracture showed reduced rates of any new clinical fracture by 35% (P = 0.001) and reduction of 28% in deaths from any cause (P = 0.01) compared to placebo

Referenzen aus Leitlinien

2. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):508–16.
18. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(1):CD004523.
21. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809–22.
23. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:nihpa40967.

Denosumab

Recommendation 18	Grade
Denosumab is recommended for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women at increased risk of minimal trauma fracture.	A

Recommendation 19	Grade
Denosumab should be considered as an alternative to bisphosphonates for the treatment of men at increased risk of minimal trauma fracture.	B

- SR nine RCTs<sup>9</sup> (n = 4.890) comparing the safety and efficacy of denosumab with bisphosphonate treatment for up to two years found no statistical difference between groups in terms of fracture risk or adverse events.

Referenzen aus Leitlinien

9. Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie LG, Brown JP. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(9):2835–44. doi: 10.1007/s00198-016-3607-6.

## Hormon replacement therapy

Recommendation 20	Grade
Consider oestrogen replacement therapy to reduce the risk of fractures in postmenopausal women. The increase in risk of adverse events associated with treatment should be weighed carefully against benefits. Long-term use is not recommended.	A

Recommendation 21	Grade
Selective oestrogen receptor modulators (SERMs) should be considered as a treatment option for postmenopausal women with osteoporosis where vertebral fractures are considered to be the major osteoporosis risk (on the basis of low spine bone mineral density and/or an existing vertebral fracture) and where other agents are poorly tolerated. SERMs may be particularly useful in younger postmenopausal women at risk of vertebral fracture and who have a prior or family history of breast cancer.	A

- A SR pooled data from 47 RCTs investigating oestrogen alone and/or oestrogen with opposed progesterone compared to placebo for postmenopausal women.<sup>5</sup> Treatment associated with significant improvement in BMD at lumbar spine (WMD: 4.86, 95% CI: 3.70–6.02), forearm (WMD: 3.01, 95% CI: 2.29–3.74) and femoral neck (WMD: 2.25, 95% CI: 0.80–3.69) at 12 months.
- SR1 presented evidence from five RCTs on the effectiveness of oestrogen in reducing vertebral, non-vertebral and/or hip fracture compared to placebo in postmenopausal women. Good evidence for decreased risk in vertebral, non-vertebral and hip fractures (OR not reported [sic!]), for groups at higher risk of fractures RR approx. 0.07 [sic!]
- In a RCT<sup>9</sup> (7.705 women) randomised to raloxifene or placebo there was a reduction of vertebral fractures (RR: 0.64, 95% CI: 0.53–0.76) and no significant reduction in non-vertebral fractures (RR: 0.93, 95% CI: 0.81–1.06).

### Referenzen aus Leitlinien

1. MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: Comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone mineral density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148(3):197–213.
5. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23(4):529–39.
9. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355(2):125–37.

## Teriparatide

Recommendation 22	Grade
Teriparatide treatment is recommended to reduce fracture risk in postmenopausal women and men over the age of 50 with osteoporosis who have sustained a subsequent fracture while on anti-resorptive therapy, or in whom anti-resorptive therapy is contraindicated.	A

- 6 RCTs reported in a SR<sup>2</sup> compared Teriparatide to placebo or an active comparator and reported significant increases ranging from 9.7–10.3% in lumbar spine BMD and increases of 2.8–3.9% for FN BMD.
- In a RCT<sup>4</sup>, men with idiopathic osteoporosis (n = 23) showed significantly increased BMD by 13.5% and 2.9% at the lumbar spine and FN respectively

### Referenzen aus Leitlinien

2. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *CMAJ* 2006;175(1):52–9.
4. Kurland E, Cosman F, McMahon D, et al. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: Effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3069–76.

## Management of osteoporosis in the elderly

Recommendation 29	Grade
Anti-resorptive therapy is recommended for reduction of fracture risk in people over 75 years of age with osteoporosis.	A

Recommendation 30	Grade
Anabolic therapy with teriparatide may be considered for reduction of vertebral fracture risk in people over 75 years of age with osteoporosis.	C

- A systematic review<sup>3</sup> in women 75 years of age and older confirms benefit of treatment
- Denosumab and strontium ranelate are the only agents in which RCTs have been specifically designed and powered to demonstrate a benefit in reduction of the risk of hip fracture in females older than 75 years of age.<sup>4,12–14</sup>
- Risedronate demonstrated to be beneficial in a mixed cohort of patients from the age of 70 to 100 years with osteoporosis, but not in those over 80 years with risk factors only.<sup>6–8</sup>
- Evidence for non-vertebral fracture risk reduction with use of strontium ranelate<sup>12,13</sup> and zoledronic acid<sup>11</sup> in the 75 years+ cohort, and for risedronate in the cohort of patients 70 to 79 years of age.<sup>6</sup>

### Referenzen aus Leitlinien

3. Inderjeeth CA, Foo AC, Lai MM, Glendenning P. Efficacy and safety of pharmacological agents in managing osteoporosis in the old old: Review of the evidence. *Bone* 2009;44(5):744–51.
4. Inderjeeth CA, Poland KE. Management of osteoporosis in older people. *J Pharm Pract Res* 2010;40(3):226–31.
6. Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: Implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1832–39.
7. McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333–40.
8. Masud T, McClung M, Geusens P. Reducing hip fracture risk with risedronate in elderly women with established osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2009;4:445–49.
12. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2816–22.
13. Seeman E, Vellas B, Benhamou C. Strontium ranelate reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res* 2006;21(7):1113–20.
14. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(6):1727–36.

---

## **Quaseem A et al., 2017 [7].**

### *American College of Physicians*

#### Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians

### **Fragestellung**

Recommendations on treatment of low bone density and osteoporosis to prevent fractures in men and women

## Methodik

### Grundlage der Leitlinie

- Update of 2008 ACP guideline based on a systematic review of randomized controlled trials; systematic reviews; large observational studies (>1000 participants for adverse events); and case reports (for rare events) by searching MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Database of Systematic Reviews, the American College of Physicians Journal Club database, the National Institute of Clinical Excellence, the NHA Technology Assessment Program, the FDA's MedWatch database, and relevant pharmacologic databases on 2 January 2005 and 3 June 2011.
- Review updated to July 2016 by using a machine-learning method, with a limited update on bazedoxifene to October 2016.
- Evidence graded using Jadad, Newcastle–Ottawa Scale, and AMSTAR, overall quality with GRADE System
- Endorsed by the American Academy of Family Physicians
- Interessenkonflikte dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

### Recherche/Suchzeitraum:

- 2 January 2005 and 3 June 2011, Review updated to July 2016

### LoE/GoR:

**Table 1.** The American College of Physicians Guideline Grading System\*

Quality of Evidence	Strength of Recommendation	
	Benefits Clearly Outweigh Risks and Burden or Risks and Burden Clearly Outweigh Benefits	Benefits Finely Balanced With Risks and Burden
High	Strong	Weak
Moderate	Strong	Weak
Low	Strong	Weak
Insufficient evidence to determine net benefits or risks		

\* Adopted from the classification developed by the GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) workgroup.

### Sonstige methodische Hinweise

Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie entsprechend deutscher S3-Klassifikation

## Empfehlungen

### Empfehlung 1

ACP recommends that clinicians offer pharmacologic treatment with alendronate, risedronate, zoledronic acid, or denosumab to reduce the risk for hip and vertebral fractures in women who have known osteoporosis. (Grade: strong recommendation; high-quality evidence)

### Empfehlung 3

ACP recommends against using menopausal estrogen therapy or menopausal estrogen plus progestogen therapy or raloxifene for the treatment of osteoporosis in women. (Grade: strong recommendation; moderate-quality evidence)

#### Belege: Bisphosphonates

- High-quality evidence showed that [...] alendronate (11–42-43–45), risedronate (34–36, 42, 46–77-78), and zoledronic acid (79–85), reduce vertebral, nonvertebral, and hip fractures compared with placebo in postmenopausal osteoporotic women.
- High-quality evidence showed that ibandronate reduces the risk for radiographic vertebral fractures, although evidence is insufficient to determine effect on hip fractures (38, 86–94).
- Moderate-quality evidence showed that zoledronic acid reduces radiographic vertebral fractures in osteoporotic men (95).

#### Belege: Denosumab

- High-quality evidence showed reduction of radiographic vertebral, nonvertebral, and hip fractures compared with placebo in postmenopausal osteoporotic women (96–108).
- 1 Japanese trial and its 1-year open-label extension study demonstrated benefit in secondary prevention of radiographic vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women (101, 109).

#### Belege: Teriparatide

- High-quality evidence showed reduction of radiographic vertebral and nonvertebral fractures compared with placebo in postmenopausal osteoporotic women (34, 110–120).

*(Anmerkung: Teriparatid nicht in der Empfehlung enthalten)*

#### Belege: SERMs

- High-quality evidence showed reduces of vertebral fractures in osteoporotic women; but no statistically significantly decrease in risk for nonvertebral or hip fractures compared with placebo (34, 121–127).
- No RCT on bazedoxifene that had primary fracture outcomes.

#### Belege: Estrogen Therapy for Postmenopausal Women

- Moderate-quality evidence showed no difference in reduced fracture with estrogen treatment in postmenopausal women with established osteoporosis (40,41, 123, 128–130).

Referenzen aus Leitlinien:

Referenzen können in der LL eingesehen werden: LL S. 9-22

---

**Allen S et al., 2017 [1].**

*ICSI – Institute for Clinical Systems Improvement*

Diagnosis and Treatment of Osteoporosis

### **Fragestellung**

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

- The development process is based on a number of long-proven approaches and is continually being revised based on changing community standards. The ICSI staff, in consultation with the work group and a medical librarian, conduct a literature search to identify systematic reviews, randomized clinical trials, meta-analysis, other guidelines, regulatory statements and other pertinent literature. This literature is evaluated based on the GRADE methodology by work group members. When needed, an outside methodologist is consulted.
- The work group uses this information to develop or revise clinical flows and algorithms, write recommendations, and identify gaps in the literature. The work group gives consideration to the importance of many issues as they develop the guideline. These considerations include the systems of care in our community and how resources vary, the balance between benefits and harms of interventions, patient and community values, the autonomy of clinicians and patients and more. All decisions made by the work group are done using a consensus process.
- ICSI's medical group members and sponsors review each guideline as part of the revision process. They provide comment on the scientific content, recommendations and implementation strategies. This feedback is used by and responded to by the work group as part of their revision work. Final review and approval of the guideline is done by ICSI's Committee on Evidence-Based Practice. This committee is made up of practicing clinicians and nurses, drawn from ICSI member medical groups.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Keine Angabe

#### LoE/GoR:

GRADE-Methodik

## Pharmacological treatment

Recommendation	Quality of Evidence and Strength of Recommendation
<b>Bisphosphonates should be considered (unless contraindicated) for reduction of fracture risk (both vertebral and non-vertebral) in:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausal women with osteoporosis</li> <li>• Men with osteoporosis</li> </ul>	<b>Quality of Evidence:</b> Postmenopausal women with osteoporosis (High) Men with osteoporosis (Moderate) <b>Strength of Recommendation:</b> Strong
<b>Benefit:</b> Bisphosphonates have been shown to improve bone mineral density and reduce the incidence of fracture. <b>Harm:</b> As with any medication, bisphosphonates may be associated with side effects. While rare, osteonecrosis of the jaw is a serious adverse effect of bisphosphonates, as are atypical femur fractures. <b>Benefit-Harms Assessment:</b> For most patients with osteoporosis, the benefits of the medication outweigh the risks. However, the benefit-harm assessment should be done for each individual patient to evaluate whether this medication is appropriate.	
<b>Relevant Resources:</b> <b>Postmenopausal women with osteoporosis:</b> Eriksen, 2014; Miller, 2012; Eisman, 2008; Black, 2007; Chestnut, 2005; Chestnut, 2004; McClung, 2001; Black, 2000; Fogelman, 2000, Harris, 1999 <b>Men with osteoporosis:</b> Chen, 2015	

### Anti-Resorptive Agents (Bisphosphonates)

Alendronate (in both daily and weekly preparations) has been shown to increase BMD and reduce the incidence of vertebral, hip and non-vertebral fractures in postmenopausal women having existing vertebral fractures, and those with low BMD (approximately 2.1 SD below peak) compared to placebo (calcium and vitamin D). In the Fracture Intervention Trial (FIT), which evaluated 3658 women with osteoporosis, treatment with alendronate produced a 48% lower risk of new radiographic vertebral fractures and a reduction of hip fractures by 53% versus placebo. For all clinical fractures the reduction in risk was 30% (Black, 2000).

Risedronate, also available in daily and weekly preparations, has shown a 41% risk reduction in the number of new vertebral fractures after three years compared to placebo in the VERT trial. In the first year, a 65% risk reduction was seen. The trial also showed 39% fewer non-vertebral fractures in the risedronate group over three years (Fogelman, 2000; Harris, 1999). McClung, et al. showed that risedronate reduced the risk of hip fractures in women ages 70-79 with documented osteoporosis but not women greater than age 80 who entered the trial on the basis of risk fractures alone (McClung, 2001).

Daily and intermittent dosing of ibandronate has been shown to improve BMD and reduce vertebral fractures in 2,946 postmenopausal women with osteoporosis and vertebral fractures, compared with calcium and vitamin D alone. New vertebral fractures were reduced 60% with daily dosing and 54% with intermittent dosing. Non-vertebral fractures were reduced only in a subpopulation with BMD T-scores < -3.0. A non-inferiority trial indicated equivalency of effect using surrogate markers of BMD and biomarkers for a monthly 150 mg dose (Chesnut, 2005; Miller, 2005; Chesnut, 2004).

The DIVA trial comparing intravenous ibandronate 3 mg every three months with daily ibandronate showed superiority in surrogate markers of BMD and biomarkers of bone turnover. This offers an injectable bisphosphonate alternative in patients who are unable to use oral bisphosphonates (Delmas, 2006).

Excellent clinical trial data based on BMD and biomarkers supports the use of oral bisphosphonates for preventing fractures in patients diagnosed with postmenopausal low bone

density (osteopenia) or osteoporosis. The best clinical trials have been done with alendronate, risedronate and ibandronate. In 2012, a meta-analysis of 116 studies reviewed the comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures. There were 139,647 patients, and 86% of the patients were females. The median follow-up was 24 months. Alendronate, risedronate and zoledronic acid showed a 42-65% reduction in vertebral fractures and a 50-55% reduction in hip fractures. Ibandronate showed the lowest reduction in overall fracture risk, but differences were not statistically significant.

Zoledronic acid 5 mg IV infusion annually is FDA approved for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and for fracture prevention after a hip fracture as well as once every two years for prevention of first fracture. This agent improved BMD and decreased bone turnover markers for three years in the pivotal fracture trial (Black, 2007). In this trial of zoledronic acid versus placebo (calcium + vitamin D) in postmenopausal women with low bone mass with and without fracture, there was a 70% relative risk reduction (RR) in vertebral fractures, a 41% RR in hip fractures and a 25% RR in non-vertebral fractures. There was a 33% RR in clinical fractures and a 77% RR in clinical vertebral fractures. In a post-hip fracture trial, there was a 35% RR in clinical fractures and a significant 28% RR in all-cause mortality in the zoledronic acid group versus placebo (Lyles, 2007). Clinically, zoledronic acid is generally reserved for patients who cannot tolerate or have contraindication to oral bisphosphonates, or when adherence is a major issue.

#### Referenzen aus Leitlinien

- Black DM, Thompson DE, Bauer DC, et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the fracture intervention trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4118-24.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.
- Chesnut CH, Ettinger MP, Miller PD, et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Current Med Research & Opinion* 2005;21:391-401.
- Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-49.
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol* 2008;35:488-97.
- Eriksen EF, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone* 2014;58:126-35.
- Fogelman I, Ribot C, Smith R, et al. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-1900.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. for the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) study group. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Miller PD, Recker RR, Reginster JY, et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study. *Osteoporos Int* 2012;23:1747-56.

*Anmerkung: Darlegung der Evidenzbasis zu anderen Therapien, jedoch keine Empfehlungen zu den anderen medikamentösen Behandlungen formuliert*

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, October 2019) am 28.11.2019

#	Suchfrage
1	[mh Osteoporosis]
2	[mh "Osteoporotic Fractures"]
3	osteoporo*.ti,ab,kw
4	#1 OR #2 OR #3
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2014 to Nov 2019, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 28.11.2019

#	Suchfrage
1	Osteoporosis, Postmenopausal [mh]
2	Osteoporosis [majr] OR Osteoporotic Fractures[majr]
3	Osteoporo*[ti]
4	(Osteoporo*[tiab] OR fracture*[tiab] OR Osteoporosis [mh])
5	(Menopause[mh] OR menopaus*[tiab] OR climacteric[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR peri-menopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab])
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tiab] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND

#	Suchfrage
	overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))
9	(#8) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
10	((#9) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))

#### Leitlinien in Medline (PubMed) am 28.11.2019

#	Suchfrage
1	Osteoporosis, Postmenopausal [mh]
2	Osteoporosis [majr] OR Osteoporotic Fractures[majr]
3	Osteoporo*[ti]
4	(Osteoporo*[tiab] OR fracture*[tiab] OR Osteoporosis [mh])
5	(Menopause[mh] OR menopaus*[tiab] OR climacteric[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR peri-menopaus*[tiab] OR postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab])
6	#4 AND #5
7	#1 OR #2 OR #3 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
	(#8) AND ("2014/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

## Referenzen

1. **Allen S, Forney-Gorman A, Homan M, Kearns A, Kramlinger A, Sauer M.** Diagnosis and treatment of osteoporosis [online]. Bloomington (USA): Institute for Clinical Systems Improvement; 2017. [Zugriff: 11.12.2019]. URL: <https://www.icsi.org/wp-content/uploads/2019/01/Osteo.pdf>.
2. **Beaudoin C, Jean S, Bessette L, Ste-Marie LG, Moore L, Brown JP.** Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27(9):2835-2844.
3. **Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N, et al.** UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 2017;12(1):43.
4. **Dachverband Osteologie (DVO).** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern [online]. AWMF-Registernummer 183-001. 27.02.2019. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 11.12.2019]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/183-001l\\_S3\\_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie\\_2019-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf).
5. **Lems WF, Dreinhofer KE, Bischoff-Ferrari H, Blauth M, Czerwinski E, da Silva J, et al.** EULAR/EFORT recommendations for management of patients older than 50 years with a fragility fracture and prevention of subsequent fractures. *Ann Rheum Dis* 2017;76(5):802-810.
6. **Liu CL, Lee HC, Chen CC, Cho DY.** Head-to-head comparisons of bisphosphonates and teriparatide in osteoporosis: a meta-analysis. *Clin Invest Med* 2017;40(3):e146-e157.
7. **Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD.** Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(11):818-839.
8. **Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), Osteoporosis Australia.** Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age: 2nd edition [online]. East Melbourne (AUS): RACGP; 2017. [Zugriff: 11.12.2019]. URL: <http://www.racgp.org.au/download/Documents/Guidelines/Musculoskeletal/osteoporosis-guidelines.pdf>.
9. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).** Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures [online]. Edinburgh (GBR): SIGN; 2015. [Zugriff: 11.12.2019]. (SIGN Publication; Band 142). URL: <https://www.sign.ac.uk/assets/sign142.pdf>.
10. **Wang YK, Qin SQ, Ma T, Song W, Jiang RQ, Guo JB, et al.** Effects of teriparatide versus alendronate for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(21):e6970.
11. **Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J.** Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis. *Int J Surg* 2019;66:1-11.

## Anhang

Abbildung 1: Studiencharakteristika aus Beaudoin C et al, 2016 [2]

**Table 1** Characteristics of included studies

Study and sources	Age (years)	Definition of being at risk for osteoporosis	Interventions and number of participants (n)		Duration (months)	Primary and secondary outcomes	Cointerventions
			Denosumab	Other treatment			
AMG 162 Bone Loss study [22-24]	80 +	BMD T-score of -4.0 to -1.8 at the lumbar spine or -3.5 to -1.8 at the femoral neck or total hip	SC, 6 mg Q3M (n=44) 14 mg Q3M (n=44) 30 mg Q3M (n=41) 14 mg Q6M (n=54) 60 mg Q6M (n=47) 100 mg Q6M (n=42) 210 mg Q6M (n=47)	Oral alendronate, 70 mg Q1W (n=47)	24	Lumbar spine, total hip, 1/3 radius, and total body BMD percent change from baseline at months 12 and 24 Serum CTX, urinary NTX/creatinine, and BSAP percent change from baseline at months 12 and 24	1000 mg ca, 400 IU vit D QD
DECIDE trial [12]	18 + (postmenopausal)	T-score ≤ -2.0 at the total hip or lumbar spine	SC, 60 mg Q6M (n=594)	Oral alendronate, 70 mg Q1W (n=595)	12	Total hip, lumbar spine, trochanter, femoral neck, and 1/3 radius BMD percent change from baseline at month 12 Total hip and lumbar spine BMD percent change from baseline at month 12 Serum CTX percent change from baseline at month 3	≥500 mg ca, ≥400 IU vit D QD
STAND [13]	55 +	BMD T-score of -4 to -2 at the lumbar spine or total hip and have been receiving alendronate treatment equivalent to 70 mg/week for at least 6 months	SC, 60 mg Q6M (n=253)	Oral alendronate, 70 mg Q1W (n=251)	12	BMD percent change from baseline at month 12 Serum CTX percent change from baseline at month 3	1000 mg ca, ≥400 IU vit D QD
DAPS study [15, 16]	55 +	BMD T-scores of -4 to -2 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck	SC, 60 mg Q6M (n=124)	Oral alendronate, 70 mg Q1W (n=126)	12	Adherence, compliance, and persistence with treatment Overall satisfaction to treatment and beliefs about the necessity of the medication, concern with the adverse consequences of taking the medication, and preference for one medication over the other	1000 mg ca, ≥400 IU vit D QD
DATA study [18, 19]	45 +	T-score ≤ -2.5 at the spine, hip, or femoral neck; T-score ≤ -2.0 with a fracture after age 50 years, parental hip fracture after age 50 years, previous hyperthyroidism, inability to get up from a chair with arms raised, or current smoking; or T-score ≤ -1.0 with history of fragility fracture	SC, 60 mg Q6M (n=34)	SC of teriparatide, 20 mcg QD (n=36)	24	Lumbar spine, total hip, femoral neck, and 1/3 radius BMD percent change from baseline at months 12 and 24	ca, vit D
Roux et al. 2014 [20]	55 +	Had been prescribed alendronate therapy 1 month or more before screening and stopped it or was still taking it with low adherence	SC, 60 mg Q6M (n=435)	Oral risedronate, 150 mg Q1M (n=435)	12	Total hip, femoral neck, and lumbar spine BMD percent change from baseline at month 12 Serum CTX percent change from baseline at month 1	≥1000 mg ca, ≥800 IU vit D QD
Recknor et al. 2013 [17]	55 +	Had been prescribed daily or weekly bisphosphonate therapy ≥1 month before screening and stopped it or was still taking it with low adherence; and BMD T-score of -4 to -2 at the total hip or lumbar spine	SC, 60 mg Q6M (n=417)	Oral ibandronate, 150 mg Q1M (n=416)	12	Total hip, femoral neck and lumbar spine BMD percent change from baseline at month 12 Serum CTX percent change from baseline at month 1 Safety and tolerability (adverse events, antidiensumab	≥500 mg ca, ≥800 IU vit D QD

Osteoporosis Int (2016) 27:2835–2844

2839

**Table 1** (continued)

Study and sources	Age (years)	Definition of being at risk for osteoporosis	Interventions and number of participants (n)		Duration (months)	Primary and secondary outcomes	Cointerventions
			Denosumab	Other treatment			
Seeman et al. 2010 [14]	50-70	BMD T-score of -3 to -2 at the lumbar spine or total hip but had no fragility fracture after age 50 or moderate to severe vertebral deformity	SC, 60 mg Q6M (n=83)	Oral alendronate, 70 mg Q1W (n=82)	12	antibodies and laboratory analytes) over 12 months Cortical and trabecular microstructure parameters percent change from baseline Serum CTX and PINP percent change from baseline Number of adverse events and change in laboratory values and vital signs	≥500 mg ca, ≥400 IU vit D QD
Miller et al. 2015 [21]	55 +	Oral bisphosphonate treatment for ≥2 years; and T-score ≤ -2.5 at the lumbar spine, total hip, or femoral neck	SC, 60 mg Q6M (n=321)	Zoledronic acid IV, 5 mg Q12M (n=322)	12	Lumbar spine and total hip BMD percent change from baseline at month 12	≥1000 mg ca, ≥800 IU vit D QD

BMD bone mineral density, Q<sub>iM</sub> every i months (i = 1, 3, 6, 12), QD every day, Q1W every week, SC subcutaneous injection, IV intravenous, CTX C-telopeptide of type I collagen cross-links, NTX N-telopeptide, BSAP Bone Specific Alkaline Phosphatase, PINP procollagen type I N-terminal propeptide, ca calcium supplements, vit D vitamin D supplements