

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Romosozumab (D-516)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2020
von 11:27 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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, einfühend 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 sturzanfällig 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 vertebrealen 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 Frakturreduktion durch einen Zusatznutzen in der Dimension physischer Funktionalität unterstrichen werden. Das dafür ge-

nutzte 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 vertebraalen Frakturen und nicht vorhandenen prävalenten vertebraalen Frakturen unterscheiden. Auch Verschlechterungen in den Dimensionen des OPAQ-SV waren hoch assoziiert mit inzidenten vertebraalen 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 Mikroskop 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 da bleibt 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 Patientengruppe 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