

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Romosozumab (EVENTY[®])

UCB Pharma GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 10.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	24
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Frakturendpunkten in der ARCH-Studie (Studienperiode 0-12 Monate)	12
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Frakturendpunkten in der ARCH-Studie (Studienperiode 0-24 Monate bzw. Primäre Analyseperiode).....	12
Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu BMD in der ARCH-Studie	13
Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ARCH-Studie	14
Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit in der ARCH-Studie....	15
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	26

Abbildungsverzeichnis

Seite

Nicht zutreffend.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
BMD	Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>)
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
d. h.	das heißt
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated GFR</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
inkl.	inklusive
i. v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LRP	<i>Lipoprotein receptor-related protein</i>
mg	Milligramm
OR	<i>Odds Ratio</i>
OPAQ-SV	<i>Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version</i>
OPG	Osteoprotegerin
p. o.	per os
PT	<i>Preferred Term</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>
RR	<i>Risk Ratio</i>
SOC	<i>System Organ Class</i>
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
Str.	Straße
TTE	<i>Time to Event</i>
u. a.	unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
Wnt	<i>Wingless Type and Integrase</i>
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma GmbH
Anschrift:	Alfred-Nobel-Str. 10 40789 Monheim

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	UCB Pharma S.A.
Anschrift:	Allée de la Recherche 60 B-1070 Brüssel Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Romosozumab
Handelsname:	EVENITY®
ATC-Code:	M05BX06
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Romosozumab ist ein innovativer humanisierter monoklonaler Sklerostin-Antikörper, der zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen ist. Der Wirkstoff führt sowohl zu einer Steigerung des Knochenaufbaus als auch zu einer Verminderung der Knochenresorption.

Steigerung des Knochenaufbaus: Romosozumab bindet an Sklerostin und inhibiert damit dessen Bindung an den Co-Rezeptor LRP5/-6. Dadurch bleibt der Wnt/ β -Catenin-Signalweg in Osteoblasten aktiv. Der Signalweg führt summarisch zu einer Umwandlung von ruhenden zu aktiven (knochenbildenden) Osteoblasten, erhöht die Aktivität dieser Zellen und stimuliert anschließend die Rekrutierung von neuen Knochen-Vorläuferzellen (Osteoprogenitorzellen).

Verminderung der Knochenresorption: Die Hemmung von Sklerostin inhibiert zusätzlich die Knochenresorption, indem sie mit den Mediatoren OPG und RANKL interferiert, die für die Aktivierung und Differenzierung der (knochenabbauenden) Osteoklasten bedeutsam sind.

Die simultane Steigerung des Knochenaufbaus und Verminderung der Knochenresorption durch Romosozumab führt zu einer schnellen Zunahme der Knochenmineraldichte und der Knochenmasse, sowohl in trabekulären als auch in kortikalen Knochen. Zusätzlich wird, unter Erhalt der Knochenqualität, die Knochenstruktur und -stabilität verbessert.

Romosozumab verfügt somit über einen neuartigen, dualen Wirkmechanismus und stellt im Anwendungsgebiet der Osteoporose den einzigen verfügbaren Wirkstoff dar, der den Knochenaufbau erhöht und gleichzeitig die Knochenresorption vermindert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Romosozumab wird als Impulstherapie monatlich über einen Zeitraum von 12 Monaten verabreicht, um möglichst schnell eine erhöhte Knochenmasse, -struktur- und -stabilität zu erzielen. 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 (Folgetherapie).

Das Studienkonzept der pivotalen ARCH-Studie war insbesondere darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impulstherapie mit dem monoklonalen Antikörper Romosozumab, gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie (sequenzielles Therapieregime) zu zeigen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	09.12.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	<u>Alendronsäure</u> oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) hat am 27. September 2017 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattgefunden (Beratungsanforderung 2017-B-133). Ein ergänzendes, zweites Beratungsgespräch wurde am 17. Dezember 2018 ebenfalls in der Geschäftsstelle des G-BA abgehalten (Beratungsanforderung 2018-B-225).

Der G-BA hat für Romosozumab folgende Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt:

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab.

Für das vorliegende AWG wählt die UCB Pharma GmbH aus den vom G-BA genannten Wirkstoffen Alendronsäure als zVT aus. Alendronsäure zählt zu den in der deutschen Versorgungsrealität am häufigsten verordneten Präparaten zur Therapie der Osteoporose. Die Überlegenheit von Alendronsäure gegenüber Placebo wurde in zahlreichen Studien bestätigt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der **medizinische Nutzen** von Romosozumab hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde im Rahmen des europäischen Zulassungsprozesses für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko von der *European Medicines Agency* (EMA) festgestellt und bestätigt.

Zur Bewertung und Quantifizierung des **medizinischen Zusatznutzens** wurden Ergebnisse bezüglich Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit aus der randomisierten, doppelt-verblindeten, Alendronsäure-kontrollierten Zulassungsstudie ARCH herangezogen. Diese Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Mortalität

Die Inzidenzen von Todesfällen waren in beiden Behandlungsgruppen (Behandlung mit Romosozumab gefolgt von Alendronsäure oder Behandlung mit ausschließlich Alendronsäure) nicht signifikant unterschiedlich (Tabelle 1-11).

Morbidität

Für die folgenden in Tabelle 1-7 dargestellten Fraktarendpunkte zeigte sich bereits nach **12 Monaten** ein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zugunsten von Romosozumab gegenüber Alendronsäure:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Frakturendpunkten in der ARCH-Studie (Studienperiode 0-12 Monate)

Endpunkt	RR bzw. HR [95 %-KI]	p-Wert
Neue Vertebrale Frakturen	RR 0,64 [0,46; 0,89]	0,008
Neue oder Verschlechterte Vertebrale Frakturen	RR 0,66 [0,49; 0,89]	0,006
Schwere Nicht-Vertebrale Frakturen	HR 0,67 [0,48; 0,94]	0,019
Klinische Frakturen	HR 0,72 [0,54; 0,96]	0,027
Osteoporotische Frakturen	HR 0,71 [0,57; 0,88]	0,002
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Im Zeitraum **0-24 Monate** bzw. in der **Primären Analyseperiode** zeigte sich für die folgenden in Tabelle 1-8 dargestellten Frakturendpunkte ein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zugunsten von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber einer ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure:

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse zu Frakturendpunkten in der ARCH-Studie (Studienperiode 0-24 Monate bzw. Primäre Analyseperiode)

Endpunkt	RR bzw. HR [95 %-KI]	p-Wert
0-24 Monate		
Neue Vertebrale Frakturen	RR 0,50 [0,38; 0,66]	< 0,001
Neue oder Verschlechterte Vertebrale Frakturen	RR 0,52 [0,40; 0,66]	< 0,001
Multiple Neue oder Verschlechterte Vertebrale Frakturen	RR 0,52 [0,32; 0,85]	0,008
Klinische Vertebrale Frakturen	HR 0,41 [0,24; 0,71]	< 0,001
Primäre Analyseperiode ^a		
Nicht-Vertebrale Frakturen	HR 0,81 [0,66; 0,99]	0,037
Schwere Nicht-Vertebrale Frakturen	HR 0,73 [0,59; 0,90]	0,004
Hüftfrakturen	HR 0,62 [0,42; 0,92]	0,015
Klinische Frakturen	HR 0,73 [0,61; 0,88]	< 0,001
<i>Major Osteoporotic Fractures</i>	HR 0,68 [0,55; 0,84]	< 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	RR bzw. HR [95 %-KI]	p-Wert
0-24 Monate		
Osteoporotische Frakturen	HR 0,65 [0,56; 0,76]	< 0,001
a: Der <i>Cut off</i> der Primären Analyse war definiert als Zeitpunkt, an dem Klinische Frakturen für ≥ 330 Patienten bestätigt waren und die Studienvsiste zu Monat 24 für alle Patienten abgeschlossen war. Der Median des <i>Follow-Up</i> zur Zeit der Primären Analyse betrug ca. 33 Monate. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Darüber hinaus waren alle Behandlungseffekte für Frakturendpunkte, auch die nicht signifikanten, gleichgerichtet und zeigten in überwiegender Zahl einen Trend zugunsten von Romosozumab.

Für die prozentuale Änderung der Knochenmineraldichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals zeigte sich bereits nach 6 Monaten und darüber hinaus im Zeitraum von 0-12 Monaten und 0-24 Monaten ein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zugunsten von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber Alendronsäure.

Die Responderanalyse zur BMD bestätigte den zum 5 %-Niveau signifikanten Unterschied zugunsten von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber einer ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure (Tabelle 1-9).

Tabelle 1-9: Zusammenfassung der Ergebnisse zu BMD in der ARCH-Studie

Endpunkt/Erhebungszeitpunkt	RR [95 %-KI]	p-Wert
Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung der BMD an Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals, definiert als eine Zunahme der BMD um mindestens 3 % im Vergleich zu Baseline an allen drei Lokalisationen		
Monat 12	0,36 [0,32; 0,4]	< 0,001
Monat 24	0,46 [0,42; 0,5]	< 0,001
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Änderung der Dimension „Physische Funktionalität“ des *Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version* (OPAQ-SV) zeigte die Responderanalyse „Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung des OPAQ-SV“ zu Monat 12 und zu Monat 24 unter Verwendung des auf Basis von Quartilsdifferenzen hergeleiteten Thresholds von 19,7 Punkten einen zum 5 %-Niveau signifikanten Unterschied zugunsten von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber einer ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure (Tabelle 1-10).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der ARCH-Studie

Dimension/Erhebungszeitpunkt	RR [95 %-KI]	p-Wert
OPAQ-SV		
Patienten mit klinisch bedeutsamer Veränderung der drei Dimensionen des OPAQ-SV im Vergleich zu Baseline		
Physische Funktionalität		
Monat 12	0,73 [0,60; 0,88]	< 0,001
Monat 24	0,85 [0,74; 0,97]	0,006
Emotionaler Status		
Monat 12	0,89 [0,75; 1,06]	0,074
Monat 24	0,94 [0,82; 1,07]	0,138
Rückenschmerz		
Monat 12	0,98 [0,83; 1,16]	0,860
Monat 24	0,94 [0,82; 1,07]	0,335
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Verträglichkeit

In Tabelle 1-11 wird die Übersicht der Unerwünschten Ereignisse (UE) gezeigt.

Zusätzlich werden diejenigen

- UE nach *System Organ Class* (SOC) und nach *Preferred Term* (PT) mit ≥ 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm,
- Schwerwiegenden Unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und nach PT mit ≥ 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm,
- UE von besonderem Interesse

dargestellt, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in mindestens einem Zeitraum beobachtet wurde und für die ein Zusatznutzen bzw. geringerer Nutzen festgestellt werden konnte.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Verträglichkeit in der ARCH-Studie

Endpunkte/Studienperiode	OR bzw. HR [95 %-KI]	p-Wert
Übersicht der UE		
UE (Gesamt-Inzidenz)		
0-12 Monate	OR 0,85 [0,73; 0,98]	0,025
Gesamt-Studienperiode	OR 0,85 [0,70; 1,03]	0,098
SUE		
0-12 Monate	OR 0,92 [0,77; 1,10]	0,380
Gesamt-Studienperiode	OR 0,92 [0,81; 1,05]	0,234
Schwere UE (CTCAE ≥ 3)		
0-12 Monate	OR 0,96 [0,80; 1,15]	0,640
Gesamt-Studienperiode	OR 0,95 [0,83; 1,08]	0,450
UE, die zum Therapieabbruch führten		
0-12 Monate	OR 1,08 [0,77; 1,53]	0,662
Gesamt-Studienperiode	OR 0,93 [0,74; 1,18]	0,592
UE, die zum Studienabbruch führten		
0-12 Monate	OR 1,10 [0,65; 1,85]	0,790
Gesamt-Studienperiode	OR 0,96 [0,63; 1,47]	0,915
UE, die zum Tod führten (binär)		
0-12 Monate	OR 1,42 [0,81; 2,48]	0,260
Gesamt-Studienperiode	OR 0,97 [0,73; 1,28]	0,830
UE, die zum Tod führten (TTE)		
0-12 Monate	HR 1,37 [0,79; 2,37]	0,26
Gesamt-Studienperiode	HR 0,98 [0,74; 1,29]	0,87
UE nach SOC, mit ≥ 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm		
Auf SOC-Ebene konnte kein Zusatznutzen bzw. kein geringerer Nutzen von Romosozumab gegenüber der zVT festgestellt werden.		
UE nach PT, mit ≥ 10 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm		
Harnwegsinfektion		
0-12 Monate	< 10%	-
Gesamt-Studienperiode	OR 0,73 [0,60; 0,89]	0,002
SUE nach SOC, mit ≥ 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
0-12 Monate	< 5%	-
Gesamt-Studienperiode	OR 0,72 [0,57; 0,91]	0,007
SUE nach PT, mit ≥ 5 % Inzidenz in mindestens einem Studienarm		
In der ARCH-Studie waren in keinem Studienarm ≥ 5 % der Patienten von SUE auf Ebene der PT betroffen.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkte/Studienperiode	OR bzw. HR [95 %-KI]	p-Wert
UE von besonderem Interesse		
Reaktionen an der Injektionsstelle		
0-12 Monate	OR 1,71 [1,21; 2,41]	0,002
Gesamt-Studienperiode	OR 1,71 [1,21; 2,41]	0,002
Hyperostose		
0-12 Monate	OR 0,16 [0,04; 0,73]	0,007
Gesamt-Studienperiode	OR 0,84 [0,48; 1,47]	0,571
Adjudizierte schwerwiegende kardiovaskuläre UE		
Kardiales ischämisches Ereignis		
0-12 Monate	OR 2,65 [1,03; 6,77]	0,052
Gesamt-Studienperiode	OR 1,27 [0,75; 2,15]	0,424
Zerebrovaskuläres Ereignis		
0-12 Monate	OR 2,27 [0,93; 5,52]	0,092
Gesamt-Studienperiode	OR 1,74 [1,08; 2,80]	0,025
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Im Zeitraum von 0-12 Monaten zeigte sich für die Gesamt-Inzidenz Unerwünschter Ereignisse (UE) ein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zugunsten von Romosozumab (Tabelle 1-11). Für die Gesamt-Inzidenzen der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse (SUE) und der Schweren UE (CTCAE ≥ 3), der UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie der UE, die zum Studienabbruch führen und der UE, die zum Tod führten, zeigte sich kein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamt-Studienperiode zeigte sich für die Gesamt-Inzidenzen der Unerwünschten Ereignisse, der Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignisse, der Schweren UE (CTCAE ≥ 3), der UE, die zum Therapieabbruch führten, sowie der UE, die zum Studienabbruch führen und der UE, die zum Tod führten kein zum 5 %-Niveau signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtschau liegt für Romosozumab eine gute Verträglichkeit vor. Bei dem Endpunkt „UE (Gesamtinzidenz)“ zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Romosozumab.

Bei dem PT „Harnwegsinfektion“, dem SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und dem UE von besonderem Interesse „Hyperostose“ zeigte sich ein Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der zVT Alendronsäure. Bei den Endpunkten „Reaktionen an der Injektionsstelle“, „Kardiales ischämisches Ereignis“ und „Zerebrovaskuläres Ereignis“ fand sich ein geringerer Nutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der zVT Alendronsäure.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für den Nachweis und die Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens von Romosozumab bei der Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko wurde die randomisierte, doppelt-verblindete, aktiv-kontrollierte, klinische Studie ARCH (Evidenzstufe Ib) herangezogen.

In der ARCH-Studie konnte ein medizinischer Zusatznutzen von Romosozumab hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte im Vergleich zu Alendronsäure bereits nach einer zwölfmonatigen Therapie mit Romosozumab gezeigt werden.

Das Studienkonzept war insbesondere darauf ausgelegt, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Impulstherapie mit dem monoklonalen Antikörper Romosozumab, gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie (sequenzielles Therapieregime) zu zeigen.

In diesem Kontext haben die Studienperiode 0-24 Monate und die Primäre Analyseperiode eine herausragende Bedeutung. Auch in diesen Perioden konnte der medizinische Zusatznutzen von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu einer ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure konsistent für eine Vielzahl von patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden.

Mortalität

Die Inzidenzen von Todesfällen waren in beiden Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich.

Morbidität

Die Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) führte im Vergleich zur ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure zu einer deutlichen Verminderung des Frakturrisikos und damit zur Reduktion von schwerwiegenden Symptomen (Frakturen) der Erkrankung Osteoporose.

Neben der Reduktion des Frakturrisikos konnte in der ARCH-Studie eine deutliche Verbesserung der Knochenmineraldichte (BMD) gezeigt werden: Unter Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil an Patienten eine klinisch bedeutsame Verbesserung der BMD als unter der ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure. Die Verbesserung der Knochenmineraldichte unter Romosozumab gegenüber der zVT entspricht einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für Neue Vertebrale Frakturen, Neue oder Verschlechterte Vertebrale Frakturen, Schwere Nicht-Vertebrale Frakturen, Klinische Frakturen und Osteoporotische Frakturen konnte bereits nach 12 Monaten ein Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zVT Alendronsäure gezeigt werden. Bei diesen Frakturedpunkten ergab sich auch im Zeitraum 0-24 Monate bzw. in der Primären Analyseperiode ein Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure). Für Klinische Vertebrale Frakturen, Multiple Neue oder Verschlechterte Vertebrale Frakturen, Nicht-Vertebrale Frakturen, Hüftfrakturen und *Major Osteoporotic Fractures* konnte darüber hinaus im Zeitraum 0-24 Monate bzw. in der Primären Analyseperiode ein Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der zVT Alendronsäure festgestellt werden.

Unter der sequenziellen Therapie mit Romosozumab gefolgt von Alendronsäure konnte innerhalb des gesamten Beobachtungszeitraums (> 48 Monate) zu keinem Zeitpunkt eine Umkehrung des Behandlungseffekts zuungunsten von Romosozumab beobachtet werden.

Zusammenfassend bildet die ausgeprägte Reduktion des Frakturrisikos, einhergehend mit einer Verlängerung der frakturfreien Zeit, den medizinisch- und patientenrelevanten Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Insgesamt entspricht das Ausmaß der Verminderung des Frakturrisikos gegenüber der zVT einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Dimension „Physische Funktionalität“ des OPAQ-SV konnte nach 12 Monaten und nach 24 Monaten ein Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der zVT gezeigt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau ergibt sich für die Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ aufgrund des festgestellten relevanten Unterschieds in Bezug auf die physische Funktionalität der Patienten ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure.

Verträglichkeit

In der Verträglichkeit fanden sich sowohl Hinweise auf zusatznutzenbegründende Endpunktergebnisse als auch Hinweise auf einzelne Endpunktergebnisse mit geringerem Nutzen.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) führte im Vergleich zu einer ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure zu einer signifikanten und klinisch relevanten Reduktion des Frakturrisikos von Patienten, die von manifester Osteoporose betroffen sind.

Hinsichtlich der Morbidität war die Reduktion des Frakturrisikos bezüglich der Fraktarendpunkte robust und wurde konsistent in allen Subgruppen beobachtet, sodass sich insgesamt ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure ergab. Darüber hinaus entsprach auch die Verbesserung der Knochenmineraldichte unter Romosozumab gegenüber der zVT einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Bezüglich der Lebensqualität konnte ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) gegenüber der ausschließlichen Behandlung mit Alendronsäure abgeleitet werden.

In der Verträglichkeit fanden sich sowohl Hinweise auf zusatznutzenbegründende Endpunktergebnisse als auch Hinweise auf einzelne Endpunktergebnisse mit geringerem Nutzen.

Um den geringeren Nutzen von Romosozumab bezüglich „Kardiales ischämisches Ereignis“ und „Zerebrovaskuläres Ereignis“ in der ARCH-Studie zu adressieren, wird auf die EU-Zulassung verwiesen: Danach ist Romosozumab bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert. Das Verträglichkeitsprofil wird damit adäquat berücksichtigt.

Unter der Berücksichtigung der genannten Kontraindikation und weiterer RMP- Maßnahmen, beurteilte die europäische Zulassungsbehörde das Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Romosozumab positiv.

Zusammenfassend liegt im Rahmen der Gesamtschau aller Endpunkte, unter Würdigung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes auf Endpunktebene, für Romosozumab (gefolgt von Alendronsäure) ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor. Es wurde eine gegenüber der zVT deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 AM-NutzenV erreicht.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Der monoklonale Antikörper Romosozumab ist indiziert als Impulstherapie zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko für einen Zeitraum von einem Jahr. 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 (Folgetherapie).

Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes. Gemäß *World Health Organization* (WHO) ist eine Osteoporose als „**manifest**“ („*established*“ bzw. „*severe*“) definiert, wenn bereits eine Fraktur (osteoporosebedingte Fraktur bzw. Fragilitätsfraktur) vorliegt – gleiches gilt für die aktuelle Leitlinie des Dachverbandes Osteologie e.V. (DVO): „Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor.“

Hinsichtlich der Definition von „**deutlich erhöhtem Frakturrisiko**“ ist der Abschnitt 10.4 der aktuell gültigen DVO-Leitlinie maßgeblich. Demnach ist ein „deutlich erhöhtes Frakturrisiko“ bei folgenden Konstellationen gegeben:

1. Singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant (Abschnitt 10.4.2)
2. Proximale Femurfraktur (Hüftfraktur) (Abschnitt 10.4.3),
3. Hochdosierte orale Glukokortikoid-Therapie (Abschnitt 10.4.4),
4. Andere Konstellationen eines hohen Gesamtfakturrisikos bei postmenopausalen Frauen und Männern (Abschnitt 10.4.5)

Die Patienten unter 1. und 2. entsprechen vollumfänglich dem AWG.

Die hochdosierte orale Glukokortikoid-Therapie unter 3. ist nicht Teil der Zulassung von Romosozumab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen des AWG können unter 4. nur Patienten einbezogen werden, die bereits eine osteoporosebedingte Fraktur (Fragilitätsfraktur) erlitten haben, die nicht durch die Konstellationen 1. und 2. abgedeckt sind.

Zusammenfassend fokussiert das AWG „Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko“ in Deutschland somit auf Patienten, die gemäß DVO-Leitlinie eine manifeste Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko aufweisen: Hierbei weisen Patienten mit neuen vertebrealen Frakturen und neuen Hüftfrakturen das höchste Risiko auf, innerhalb der nächsten Jahre eine Folgefraktur zu erleiden. Demnach wird sich die ärztliche Verordnung von Romosozumab in Deutschland auf Patienten mit inzidenten vertebrealen Frakturen und inzidenten Hüftfrakturen konzentrieren.

Der EU-Zulassung entsprechend, ist Romosozumab bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie sowie bei Hypokalzämie kontraindiziert.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Osteoporose-Patienten sind perspektivisch von zunehmender Gebrechlichkeit, Pflegebedürftigkeit und erhöhter Mortalität bedroht. Diese Aspekte sind direkte und indirekte Folgen von Knochenbrüchen, die sich die Betroffenen aufgrund verminderter Knochenmasse und -stärke zuziehen. Osteoporosebedingte Frakturen führen permanent zu erheblichen physischen und psychischen Belastungen. Sie verursachen darüber hinaus hohe Kosten für die ambulante und stationäre Akut-, Rehabilitations- und Pflege-Versorgung.

Der therapeutische Bedarf besteht vor allem für Patienten mit manifester Osteoporose, da das Risiko für eine Folgefraktur deutlich erhöht ist. Dies trifft besonders für das erste Jahr nach der initialen Fraktur zu.

Neben verschiedenen Anwendungs- und Verträglichkeitsproblemen haben die in Deutschland zur Therapie der Osteoporose weit überwiegend eingesetzten Bisphosphonate einen verzögerten therapeutischen Effekt. Teriparatid stimuliert den Knochenaufbau, weist jedoch keine therapeutisch nutzbare Hemmung des Knochenabbaus auf.

Mit dem humanisierten monoklonalen Sklerostin-Antikörper Romosozumab steht ein neuer Wirkstoff zur Verfügung, der zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen ist. Der Wirkstoff führt sowohl zu einer Steigerung des Knochenaufbaus als auch zu einer Verminderung der Knochenresorption.

Romosozumab wird monatlich subkutan verabreicht und verfügt über eine schnelle therapeutische Wirkung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Studien an postmenopausalen Frauen mit niedriger Knochenmineraldichte bzw. Osteoporose konnte ein schneller Anstieg der Knochenmineraldichte bereits nach etwa drei Monaten und eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos bereits nach einem Jahr gezeigt werden.

In einer randomisierten, aktiv-kontrollierten klinischen Studie an weltweit über 4.000 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko war Romosozumab der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure schon nach Ablauf eines Jahres u. a. in Bezug auf Fraktur-Endpunkte wie z. B. klinische Frakturen, die unmittelbar patientenrelevant sind, signifikant überlegen. Gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie mit Alendronsäure war dieser Effekt auch noch weit über diesen Zeitpunkt hinaus nachweisbar.

Die Impulstherapie mit dem monoklonalen Antikörper Romosozumab über 12 Monate, gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie (sequenzielles Therapieregime), ist eine wichtige Ergänzung zu den bisher im AWG der Osteoporose verfügbaren Therapieoptionen. Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko können frühzeitig und langfristig von der kombinierten knochen aufbauenden und antiresorptiven Wirkung profitieren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-13 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^b	475.455 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Zielpopulation entspricht den Patienten des Anwendungsgebietes unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-14 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	Zielpopulation ^b	Beträchtlich	475.455 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Zielpopulation entspricht den Patienten des Anwendungsgebietes unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

Die beschriebene Zielpopulation bildet die maximale Anzahl an Patienten ab, die gemäß der Zulassung mit Romosozumab behandelt werden kann.

Patienten mit insbesondere neuen vertebrealen Frakturen und neuen Hüftfrakturen weisen das höchste Risiko auf, innerhalb der nächsten Jahre eine Folgefraktur zu erleiden, so dass insbesondere bei diesen Patienten eine schnell wirksame Intervention erforderlich ist. Dementsprechend kann angenommen werden, dass diese Patienten am meisten von Romosozumab profitieren und sich die ärztliche Verordnung von Romosozumab in Deutschland auf die Patienten mit inzidenten vertebrealen und inzidenten Hüftfrakturen konzentrieren wird.

Da gemäß der Zulassung von Romosozumab die Behandlung nur von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden sollte, ist darüber hinaus zu erwarten, dass sich die ärztliche Verordnung zunächst auf eine kleine Patientenkohorte beschränkt.

Auf dieser Grundlage, und basierend auf der Verordnungshäufigkeit anderer Arzneimittel zur Therapie der Osteoporose, wird die tatsächliche Anzahl der Patienten, die mit Romosozumab behandelt werden, nach Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers mit deutlich unter 5.000 im ersten Jahr nach der Zulassung weitaus kleiner sein, als die errechnete Zielpopulation (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6).

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Die Zielpopulation entspricht dem Anwendungsgebiet unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Die Jahrestherapiekosten für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV) werden basierend auf der Zielpopulation dargestellt.

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^b	Romosozumab 210 mg <u>1. Jahr:</u> 10.796,52 €
		gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:
		▪ Alendronsäure 10 mg <u>Folgejahre:</u> 203,23 €
		▪ Alendronsäure 70 mg <u>Folgejahre:</u> 211,81 €
		▪ Risedronsäure 5 mg <u>Folgejahre:</u> 232,26 €
		▪ Risedronsäure 35 mg <u>Folgejahre:</u> 234,22 €
		▪ Risedronsäure 75 mg <u>Folgejahre:</u> 231,60 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^b	▪ Zoledronsäure 5 mg <u>Folgejahre:</u> 481,15 € ^c
		▪ Denosumab 60 mg <u>Folgejahre:</u> 608,04 € ^c
		▪ Ibandronsäure p. o. 150 mg <u>Folgejahre:</u> 231,60 €
		▪ Ibandronsäure i. v. 3 mg <u>Folgejahre:</u> 434,24 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Zielpopulation entspricht den Patienten des Anwendungsgebietes unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie.

c: In den Jahrestherapiekosten sind die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen enthalten.

Die Kosten für Vitamin D und Kalzium sind nicht ausgewiesen, da sie für alle Wirkstoffe gleichermaßen anfallen.

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^b	Alendronsäure 10 mg	Zielpopulation ^b	203,23 €
		Alendronsäure 70 mg		211,81 €
		Risedronsäure 5 mg		232,26 €
		Risedronsäure 35 mg		234,22 €
		Risedronsäure 75 mg		231,60 €
		Zoledronsäure 5 mg		481,15 € ^c
		Denosumab 60 mg		608,04 € ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Zielpopulation entspricht den Patienten des Anwendungsgebietes unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. c: In den Jahrestherapiekosten sind die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen enthalten. Die Kosten für Vitamin D und Kalzium sind nicht ausgewiesen, da sie für alle Wirkstoffe gleichermaßen anfallen. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Romosozumab soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d.h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden. Die Verabreichung von Romosozumab sollte von einer Person durchgeführt werden, die in Injektionstechniken geschult wurde.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

Die Dauer der Haltbarkeit ist auf 3 Jahre beschränkt. Romosozumab ist im Kühlschrank zu lagern (2 °C bis 8 °C) und darf nicht eingefroren werden. Der Fertigpen sollte im Umkarton aufbewahrt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank darf Romosozumab nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden, kann aber bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) im Originalbehälter aufbewahrt werden. Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Romosozumab darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt, trüb oder partikelhaltig ist. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Dosis sollte in Form von Injektionen in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht werden, wobei die zweite Injektion unmittelbar nach der ersten, an einer anderen Injektionsstelle, erfolgen soll. 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 Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig zu überwachen und auf geeignete Weise zu behandeln.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Hypokalzämie
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myokardinfarkt und Schlaganfall

Romosozumab ist bei Patienten mit einem vorausgegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert. Bei der Entscheidung, ob für einen individuellen Patienten Romosozumab angewendet werden soll, sollte dessen Frakturrisiko über das nächste Jahr sowie das kardiovaskuläre Risiko basierend auf Risikofaktoren (bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, schwere Nierenfunktionsstörung, Alter) berücksichtigt werden. Romosozumab sollte nur angewendet werden, wenn Arzt und Patient sich darüber einig sind, dass der Nutzen größer als das Risiko ist. Wenn ein Patient während der Therapie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erleidet, muss die Behandlung mit Romosozumab abgebrochen werden.

Hypokalzämie

Vor Beginn der Therapie mit Romosozumab sollte die Hypokalzämie behandelt und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden. Bei Verdacht auf Hypokalzämie eines Patienten während der Behandlung sollte der Kalziumspiegel gemessen werden. Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR; 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) oder Dialyse-Patienten sind stärker gefährdet, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Außerdem liegen für diese Patienten nur begrenzte Sicherheitsdaten vor. Bei diesen Patienten sollte der Kalziumspiegel überwacht werden.

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Osteonekrose des Kiefers
- Atypische Femurfrakturen
- Natriumgehalt: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.