

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Romosozumab (EVENTY®)

UCB Pharma GmbH

Modul 3A

*Behandlung der manifesten Osteoporose bei
postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem
Frakturrisiko*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 10.03.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	54
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	60
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	75
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	82
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	83
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	86
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	86
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	90
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	93
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	96
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	96
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	98
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	99

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der Knochenmineraldichte gemäß WHO	12
Tabelle 3-2: Konstellationen für den T-Score bei Frauen, bei denen durchschnittlich ein mehr als 30 %-iges 10-Jahresfrakturrisiko angenommen werden kann.....	24
Tabelle 3-3: Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet Osteoporose bei postmenopausalen Frauen	27
Tabelle 3-4: Prävalenz der Osteoporose in Deutschland nach Alter und Geschlecht im Jahr 2016	31
Tabelle 3-5: Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht im Jahr 2016	33
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 2020-2025	34
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2016	41
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-15: Übersicht der weiteren notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Fachinformation	69
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	71
Tabelle 3-17: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung Kalzium und Vitamin D... 73	73
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	74
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	75
Tabelle 3-20: Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einer inzidenten vertebrealen Fraktur bzw. einer inzidenten Femurfraktur ohne steroidinduzierte Osteoporose unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall in der Historie in Deutschland im Jahr 2016	80

Tabelle 3-21: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung 93

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 98

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Relatives Risiko für das Auftreten einer Folgefraktur bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose im Alter von 50-90 Jahren.....	20
Abbildung 3-2: Sequenzielles Therapieregime von Romosozumab beispielhaft dargestellt für einen Zeitraum von 48 Monaten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
Abbildung 3-3: Kosten pro Patient für das sequenzielle Therapieregime von Romosozumab beispielhaft dargestellt für einen Zeitraum von 48 Monate im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ADR	<i>Adverse Drug Reaction</i>
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
AVP	Apothekenverkaufspreis
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
AWG	Anwendungsgebiet
BEST	<i>Bone Evaluation Study</i>
BMD	Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>)
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
d. h.	das heißt
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	<i>Dual Energy X-Ray Absorptiometry</i>
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>estimated GFR</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
etc.	et cetera
EU	Europäische Union
e.V.	eingetragener Verein
FIT	<i>Fracture Intervention Trial</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	deutsche Modifikation (<i>German Modification</i>)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HAP	Herstellerabgabepreis

I. E./ IE	Internationale Einheit
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e.V.
i. v.	intravenös
L	Lendenwirbel
mg	Milligramm
ml	Milliliter
Mmol	Millimol
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MORE	<i>Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation</i>
n. a.	nicht anwendbar
ONJ	Osteonekrose des Kiefers (<i>osteonecrosis of the jaw</i>)
OTC	<i>over the counter</i>
p. o.	per os
PPV	positiven Vorhersagewert (<i>positive predictive value</i>)
PTH	Parathormon
RANKL	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
s. c.	subkutan
SD	Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
s. u.	siehe unten
therap.	therapeutisch
u. a.	unter anderem
WHO	<i>World Health Organisation</i>
z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
zbAM	zu bewertendes Arzneimittel
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Für das Anwendungsgebiet (AWG) „Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko“ wählt die UCB Pharma GmbH aus den vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) genannten Wirkstoffen Alendronsäure als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) aus.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem 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) (1, 2). Ein ergänzendes, zweites Beratungsgespräch wurde am 17. Dezember 2018 ebenfalls in der Geschäftsstelle des G-BA abgehalten (Beratungsanforderung 2018-B-225) (3).

Der G-BA hat für Romosozumab folgende Wirkstoffe als zVT bestimmt:

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab.

Für das AWG „Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko“ wählt die UCB Pharma GmbH aus den vom G-BA genannten Wirkstoffen Alendronsäure als zVT aus.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum AWG des Wirkstoffs Romosozumab entstammen der Fachinformation (4).

Die Angaben zu den Wirkstoffen der zVT wurden der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 27. September 2017 entnommen (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz (Abs.) 1 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2017-B-133) (1, 2).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-133, Romsoszumab zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (A) und Männern (B) mit erhöhtem Frakturrisiko. 2017.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V - Vorgang: 2017-B-133 Romosozumab. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2018-B-225, Romsoszumab zur Behandlung der manifesten Osteoporose. 2019.
4. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Beschreibung der Erkrankung

Osteoporose

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Dadurch nimmt die Knochenstabilität ab und das Risiko von Knochenbrüchen (Frakturen) deutlich zu (1-3). Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor (4). Die klinische Relevanz der Osteoporose ergibt sich primär aus dem Auftreten dieser Knochenbrüche (Frakturen) und deren Folgen.

Die Abnahme der Knochenmasse und die zunehmende Verschlechterung der Mikroarchitektur bleiben zumeist lange Zeit klinisch unbemerkt. Allerdings wird der Knochen, zunächst in den trabekulären Bereichen, sukzessive dünner und poröser. Im weiteren Verlauf sind zudem die kortikalen Bereiche betroffen. Auch wenn der Verlust der Knochensubstanz selbst schmerzlos ist, erhöht die Verringerung der Knochenstabilität im Krankheitsverlauf unweigerlich das Risiko schwerwiegender Folgen wie das Auftreten von Frakturen. Diese sind mit starken Schmerzen und naturgemäß weiteren Beeinträchtigungen verbunden und für den Patienten somit unmittelbar erlebbar und relevant (5-10).

Zur Diagnostik und zur Beurteilung der Knochensubstanz wird üblicherweise die Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) mittels *Dual Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA)-Methode gemessen (4). Gemäß der international anerkannten Definition der *World Health Organisation* (WHO) liegt eine Osteoporose dann vor, wenn die BMD in einer DXA-Knochenmineraldichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (= proximaler Oberschenkelknochen; Gesamtareal oder Schenkelhals) um $\leq -2,5$ Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) vom Mittelwert eines 20- bis 29-jährigen gesunden Erwachsenen abweicht (Tabelle 3-1) (4, 11). Diese in SD angegebene Abweichung der Knochenmineraldichte vom BMD-Mittelwert eines 20- bis 29-jährigen Erwachsenen wird als T-Score bezeichnet.

Bei einem T-Score < -1 und $> -2,5$ spricht man von einer Osteopenie (einer niedrigen Knochenmineraldichte). Beträgt der T-Score $-2,5$ oder weniger, liegt eine Osteoporose vor (11). Wenn zusätzlich bereits eine osteoporosebedingte Fraktur (Fragilitätsfraktur) aufgetreten ist, spricht die WHO von „*severe*“ oder „*established*“ *osteoporosis* (Tabelle 3-1) (12). Entsprechend definieren die deutschen Leitlinien des Dachverbandes Osteologie e.V. (DVO) die „manifeste Osteoporose“ für den Fall, dass bereits Frakturen (osteoporosebedingte Frakturen/Fragilitätsfrakturen) als Folge der Osteoporose aufgetreten sind (4).

Tabelle 3-1: Klassifikation der Knochenmineraldichte gemäß WHO

Klassifikation	Beschreibung	T-Score
<i>Normal</i>	Abweichung um nicht mehr als -1 SD vom BMD-Mittelwert eines gesunden jungen Erwachsenen ^a	T-Score ≥ -1
<i>Low bone mass (osteopenia)</i>	Abweichung kleiner -1 und größer -2,5 SD vom BMD-Mittelwert eines gesunden jungen Erwachsenen ^a	$-1 > \text{T-Score} > -2,5$
<i>Osteoporosis</i>	Abweichung um -2,5 SD oder mehr vom BMD-Mittelwert eines gesunden jungen Erwachsenen ^a	T-Score $\leq -2,5$
<i>Severe or established osteoporosis</i>	Abweichung um -2,5 SD oder mehr vom BMD-Mittelwert eines gesunden jungen Erwachsenen ^a und mindestens eine osteoporosebedingte Fraktur	T-Score $\leq -2,5$

a: Bei dem Referenzkollektiv gesunder junger Erwachsenen handelt es sich bei Frauen um eine weibliche und bei Männern um eine männliche Referenzpopulation.
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.
Quelle: (11)

Grundsätzlich ist zu beachten, dass die Klassifikation angewendet wird, wenn andere Erkrankungen, die ebenfalls mit einer Verminderung des Knochenmineralgehalts einhergehen können, ausgeschlossen wurden (4).

Ursachen

Während des gesamten Lebens unterliegt das Knochengewebe einem ständigen Umbauprozess: Knochen wird fortwährend ab- und wieder aufgebaut. Im gesunden Organismus besteht ein Gleichgewicht zwischen diesen Ab- und Aufbauprozessen (8, 13). Bei Osteoporose ist dieses Gleichgewicht gestört, da mehr Knochen abgebaut als aufgebaut wird (8).

Osteoporose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die durch verschiedene Risikofaktoren, wie weibliches Geschlecht, fortgeschrittenes Lebensalter, genetische Disposition, die Lebensweise (z. B. unzureichende körperliche Aktivität, Nikotin- und exzessiver Alkoholkonsum) oder Ernährungsgewohnheiten (z. B. Kalzium- und Vitamin D-arme Ernährung und geringe Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme) und ein niedriges Körpergewicht, begünstigt werden kann (3, 14, 15).

Grundsätzlich können zwei Formen der Osteoporose unterschieden werden:

- **Primäre Osteoporose:** Zur primären Osteoporose zählt neben der postmenopausalen und der senilen Osteoporose auch die sehr seltene juvenile Osteoporose. Während bei der postmenopausalen Osteoporose Östrogenmangel und bei der senilen Osteoporose Alterungsprozesse Hauptursachen der Erkrankung darstellen, sind die Auslöser der juvenilen Osteoporose nicht bekannt (16).
- **Sekundäre Osteoporose:** Diese tritt infolge chronischer Grunderkrankungen oder als Nebenwirkung verschiedener Medikamente auf. Zu den häufigsten Ursachen gehören: chronische entzündliche Darmerkrankungen, chronische Leber- und Nierenerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Anorexia nervosa, Zöliakie, Hyperparathyreoidismus, Vitamin D-Mangel, Hypogonadismus und die Langzeiteinnahme von Kortikosteroiden (15, 17, 18). Nur ca. 5 % aller Osteoporose-Patienten leiden an einer sekundären Osteoporose. Im Unterschied zu primären Osteoporosen sind von der sekundären Form Männer prozentual häufiger betroffen als Frauen (16).

Aufgrund des zugelassenen AWG von Romosozumab bezieht sich das vorliegende Dossier auf die postmenopausale Osteoporose bei Frauen.

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung des Menschen und betrifft insbesondere die ältere Bevölkerung wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer.

Bei Frauen stellt der durch die Menopause ausgelöste Östrogenmangel die häufigste Ursache für die Entstehung einer Osteoporose dar. Mit Beginn der Menopause, definiert als Zeitpunkt der letzten Regelblutung bzw. Menstruation, kommt es bei Frauen zu einer Verminderung der ovariellen Funktion. Als unmittelbare Folge des sinkenden Östrogenspiegels nimmt die osteoklastenvermittelte Knochenresorption zu, sodass besonders postmenopausale Frauen von Osteoporose betroffen sind (16, 19).

Im Alter kommt es bei beiden Geschlechtern hinsichtlich der Knochenstruktur zu altersphysiologischen Rückbildungsprozessen. Die Funktion der knochenbauenden Osteoblasten nimmt ab, sodass der osteoklastenvermittelte Knochenabbau überwiegt (3, 8). Neben der hormonell-postmenopausalen Ursache kommt der altersphysiologische Aspekt bei Frauen zusätzlich zum Tragen. Dadurch ist im Vergleich zu Männern nicht nur die Intensität des Knochenabbaus erhöht, sondern auch folglich die Inzidenz der Erkrankung deutlich höher (3, 20, 21). Weitere ursächliche Faktoren bei Frauen sind eine niedrigere maximale Knochenmasse (*peak bone mass*) sowie eine niedrigere Knochenmineraldichte im Vergleich zum männlichen Geschlecht (22).

Diagnose

Osteoporose ist eine sich schleichend entwickelnde Erkrankung, die überwiegend erst durch das Auftreten einer osteoporosebedingten Fraktur klinisch manifest wird. Die Diagnose erfolgt demzufolge häufig erst in einem späten Krankheitsstadium (6, 8, 10). Nach Angaben der aktuellen Leitlinie des DVO wird das Frakturrisiko maßgeblich vom Lebensalter bestimmt. Beispielsweise steigt die Inzidenz von Hüftfrakturen ab dem 50. Lebensjahr um das Zwei- bis Vierfache pro Dekade (4, 23, 24). Des Weiteren ist das Risiko für Folgefrakturen nach einer initialen Fraktur insbesondere in den ersten Jahren deutlich erhöht (4, 25).

Im Zuge der Basisdiagnostik empfiehlt die aktuelle DVO-Leitlinie zunächst das 10-Jahresrisiko für radiografische Wirbelkörperfrakturen (vertebrale Frakturen) und Hüftfrakturen zu bestimmen. Für die Abschätzung dieses Risikos stehen verschiedene Risikomodelle zur Verfügung. Während international eher das „FRAX“-Modell (*Fracture Risk Assessment Tool*) Einsatz findet, wird in Deutschland auf das Risikomodell des DVO zurückgegriffen (4).

Die Basisdiagnostik wird empfohlen auf der Grundlage eines geschätzten 10-Jahresfrakturrisiko von 20 % auf der Basis des DVO-Risikomodells: So wird Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr aufgrund des altersbedingt erhöhten Frakturrisikos grundsätzlich eine Basisdiagnostik empfohlen, soweit zukünftig geplante therapeutische Maßnahmen dies rechtfertigen (4).

Darüber hinaus existieren zahlreiche weitere Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen können und bei denen eine Diagnostik ebenfalls indiziert sein kann (4).

Basisdiagnostik gemäß DVO

Gemäß der aktuellen DVO-Leitlinie besteht die empfohlene Basisdiagnostik aus einer umfangreichen Anamnese, einer klinischen Untersuchung, einer DXA-Knochenmineraldichtemessung (s. u.) und einem Basislabor sowie ggf. einer bildgebenden Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporosebedingte Wirbelkörperfrakturen. Ziel ist es, das allgemeine Risiko bzw. das spezielle Risiko im aktuellen Krankheitsfall festzustellen. Hierzu gehören beeinflussbare Risikofaktoren sowie Hinweise auf behandelbare oder zu berücksichtigende Grund- und Begleiterkrankungen (4).

Die Anamnese beinhaltet u. a. das Abfragen von Frakturrisikofaktoren, ggf. das Prüfen der vorherrschenden Symptomatik, insbesondere auch Hinweise auf bereits aufgetretene osteoporosebedingte Frakturen und, im Hinblick auf eine medikamentöse Therapie, die Feststellung von Kontraindikationen und spezifischen Risiken einer geplanten Therapie. Weitere klinische Faktoren, die gemäß deutscher Leitlinie zu einer Erhöhung des Frakturrisikos beitragen, sind eine proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter, multiple intrinsische Stürze, Immobilität, Nikotinkonsum, Alkoholmissbrauch, Untergewicht sowie ein Mangel an Vitamin D und Kalzium.

Zusätzlich bestehen erhöhte Risiken sowohl durch Grunderkrankungen, wie z. B. primärer Hyperparathyreoidismus, Diabetes sowie Rheumatoide Arthritis und Schizophrenie, als auch durch bestimmte medikamentöse Therapien, wie z. B. Aromatasehemmer, Antidepressiva oder Glukokortikoide (4).

Die klinische Untersuchung umfasst u. a. die Überprüfung der Gesamtfunktion des Bewegungsapparates, im Speziellen der Wirbelsäule, mit der Beurteilung der Körpergröße, der Statik sowie einer Fehlfunktion der Wirbelsäule. Insbesondere im Fall multipler, selbst initial auch schmerzloser Wirbelkörperfrakturen ist das charakteristische Erscheinungsbild eines deutlich vorgebeugten Patienten typisch, dessen Skelettdeformität einen aufrechten Gang oder die Ausübung von einfachen Tätigkeiten, die eine Streckung der Wirbelsäule erfordern, unmöglich macht (z. B. Greifen von Gegenständen oberhalb des Kopfes) (26-28).

Zur Beurteilung der Knochensubstanz empfiehlt der DVO die Messung der Knochenmineraldichte (T-Score) mittels der DXA-Methode (4). Die Leitlinie verweist auf verschiedene umfangreiche Metaanalysen, in denen der Zusammenhang zwischen relativem Frakturrisiko und Änderungen der Knochenmineraldichte belegt wurde. In der die Evidenz zusammenfassenden Empfehlung des DVO soll dementsprechend die Knochendichtemessung mittels DXA als Standardverfahren für die Basisdiagnostik bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko verwendet werden. Die Messung erfolgt an der Lendenwirbelsäule (L1-L4) und am proximalen Femur (Gesamtfemurregion „*Total Hip*“ oder am Schenkelhals). Sie dient primär der Überprüfung, ob eine Osteoporose nach der operationalen Definition der WHO vorliegt (T-Score < -2,5) und/oder die Kriterien einer belegten Wirksamkeit einer spezifischen medikamentösen Therapie erfüllt werden (T-Score < -2,0 für periphere Frakturen) sowie als zusätzlicher Faktor für die Einschätzung des Frakturrisikos (4).

Das Basislabor beinhaltet die Bestimmung verschiedener biochemischer Parameter, die mit einer Osteoporose in Verbindung stehen können. Ziel ist es, die wichtigsten laborchemisch erfassbaren Risikofaktoren zu überprüfen, sekundäre Osteoporosen und differentialdiagnostisch in Frage kommende andere Osteopathien abzuklären sowie Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie auszuschließen (4).

Die Erfassung von vertebrealen Frakturen erfolgt über eine bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule, die bei Rückenschmerzen (akut oder chronisch) oder bei mehr als einem klinischen Risikofaktor für radiografische Wirbelkörperfrakturen, wie z. B. ein hohes Lebensalter, relevanter Größenverlust und periphere Frakturen außerhalb der Wirbelsäule, empfohlen wird. Von der DVO-Leitliniengruppe als adäquat angesehen sind Röntgenaufnahmen der Brust- und der Lendenwirbelsäule. Bei einer Höhenminderung der Vorder-, Mittel-, oder Hinterkante eines Wirbels um mehr als 20 % kann eine Fraktur des Wirbelkörpers angenommen werden, sofern diese Deformitäten nicht auf andere erkennbare Ursachen zurückzuführen sind (4).

Bei einem Frakturachweis sollte eine weitere differentialdiagnostische Abklärung zum Ausschluss möglicher sekundärer Ursachen erfolgen. Neben dem konventionellen Röntgen kann die Differentialdiagnostik weitere bildgebende Verfahren, wie zum Beispiel eine Magnetresonanztomografie, erfordern (4).

Krankheitsverlauf und Symptomatik der Osteoporose

Osteoporose entwickelt sich schleichend und verläuft zu Beginn üblicherweise asymptomatisch (6, 8). Mit zunehmendem Verlust der Knochenmasse nimmt die Knochenstabilität stetig ab. Als Folge können osteoporosebedingte Frakturen (auch als Fragilitätsfrakturen bezeichnet) ohne nennenswerte äußere Einwirkung auch schon bei geringer Traumaintensität auftreten (16, 29).

Die Erkrankung wird meist erst diagnostiziert, wenn bereits eine Fraktur (vertebral und/oder nicht-vertebral) aufgetreten ist und diese mit direkt erkennbaren Symptomen wie Schmerzen, Dislokation oder Immobilität einhergeht (6, 30). Hierbei gilt zu beachten, dass auch zunächst asymptomatische vertebrale Frakturen durch zunehmende Stauchung und Fehlstellung in einem nennenswerten Prozentsatz Schmerzen und weitere Einschränkungen auslösen können. Im weiteren Verlauf der Erkrankung ist ohne eine adäquate Therapie das Risiko weiterer schwerwiegender vertebraler und nicht-vertebraler Folgefrakturen signifikant erhöht (31).

Osteoporosebedingte Frakturen

Die häufigsten osteoporosebedingten Frakturen sind vertebrale Frakturen sowie Frakturen des proximalen Femurs („Hüfte“) und des Unterarms. Darüber hinaus können der proximale Humerus (Oberarm), das Becken oder die Rippen, das distale Femur und das Schienbein betroffen sein (7, 32, 33).

Der osteoporosebedingte Knochenverlust selbst ist nicht schmerzhaft (6). Die ersten Symptome entstehen meist erst durch das Auftreten von Frakturen und zeichnen sich durch starke Schmerzen, Schwellungen, Hämatome und Funktionseinschränkungen aus. Neben den frakturbedingt akuten Schmerzen kann diese Symptomatik, insbesondere bei vertebralen Frakturen, chronisch werden. Die Folge sind zum Teil deutliche Bewegungseinschränkungen, die im Alltag der Patienten unmittelbar erlebbar sind und eine stationäre Betreuung sowie Immobilität zur Folge haben können (4, 10, 34-37).

Vertebrale Frakturen sind Frakturen der Wirbelkörper. Sie sind die häufigsten osteoporosebedingten Frakturen und treten im Krankheitsverlauf oftmals früher auf als andere osteoporosebedingte Frakturen. Etwa 20 % aller postmenopausalen Frauen erleiden eine vertebrale Fraktur (38, 39). In der Mehrzahl handelt es sich um sogenannte Sinterungsfrakturen (Zusammensacken der Wirbel), die ohne nennenswerte äußere Einwirkung („spontan“) entstehen (40).

Vertebrale Frakturen können entweder unmittelbar schmerzhaft sein und zu einem Funktionsverlust mit Bewegungseinschränkungen bis hin zur Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthaltes führen oder zunächst auch ohne schwerwiegende Symptome auftreten und damit für den Betroffenen vorerst unbemerkt bleiben (7, 36).

Es konnte gezeigt werden, dass initial asymptomatische vertebrale Frakturen im weiteren Krankheitsverlauf zu einem relevanten Anteil symptomatisch werden können und dann mit Rückenschmerzen und Aktivitätseinschränkungen einhergehen (30, 31).

Neben Schmerzen und Aktivitätseinschränkungen führen vertebrale Frakturen zu einer Höhenminderung und Deformierung der betroffenen Wirbelkörper. Dadurch wird die Wirbelsäule zunehmend in Vorbeugung fixiert, wodurch u. a. die Körpergröße abnimmt (26). Die Veränderung der Statik infolge der Höhenminderung der Wirbelkörper und dem damit verbundenen Beugen der Wirbelsäule führt zu Beeinträchtigungen der Mobilität der Patienten, sodass diese häufig nicht mehr in der Lage sind, alltägliche Dinge, wie An-/Ausziehen, Treppen steigen und nach Gegenständen oberhalb ihres Kopfes zu greifen, selbstständig auszuüben (27, 28). Zusätzlich fällt es den Betroffenen durch ihre vorgebeugte Haltung schwerer das Gleichgewicht zu halten. Zusammen mit den Einschränkungen des Sichtfelds in vertikaler Richtung führt dies zu einer erhöhten Sturzgefahr (41, 42). Darüber hinaus wird im Zusammenhang mit vertebrealen Frakturen wegen der damit verbundenen Verringerung der Körpergröße und des Volumens des Brustkorbs häufig eine Abnahme der Lungenfunktion beobachtet, die zu Atemnot und häufigeren Lungenentzündungen führen kann (43-45). Sowohl symptomatische als auch zunächst asymptomatische vertebrale Frakturen sind mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (38, 46). Des Weiteren haben betroffene Patienten ein reduziertes Selbstwertgefühl und leiden häufiger unter Depressionen (28).

Nicht-vertebrale Frakturen betreffen Lokalisationen außerhalb der Wirbelsäule. Zu den klinisch, prognostisch und ökonomisch bedeutendsten gehören Hüft-, Unterarm- und Humerusfrakturen.

Nicht-vertebrale Frakturen sind immer unmittelbar symptomatisch. Es treten akut Schmerzen, Schwellungen, Hämatome und Einschränkungen der Mobilität auf. Nicht-vertebrale Frakturen sind sehr häufig, müssen überwiegend stationär behandelt werden, gehen z. T. mit erhöhter Mortalität einher (insbesondere Hüftfrakturen) und können langfristig, je nach Lokalisation, zu dauerhaften Problemen führen (7, 33, 36, 47).

Zu den folgeschwersten nicht-vertebralen Frakturen zählen Frakturen der Hüfte (10). In den meisten Fällen entstehen sie durch Stürze aus dem Stand, sie können gelegentlich aber auch spontan auftreten (33, 48). Hüftfrakturen sind unmittelbar mit starken Schmerzen verbunden und gehen mit einem direkten Verlust der Funktionsfähigkeit einher. Ein Krankenhausaufenthalt mit operativer Intervention lässt sich nur in wenigen Fällen vermeiden und die anschließende Rehabilitation verläuft häufig sehr langsam und unzureichend (7, 33). Die Femurfraktur ist die mit Abstand am häufigsten im Krankenhaus behandelte Fraktur (49, 50). 10 % der Patienten mit einer Femurfraktur sterben innerhalb der ersten 30 Tage nach dem Sturz (50).

Es konnte gezeigt werden, dass mehr als die Hälfte der Patienten, die eine Hüftfraktur erlitten hatten, zwölf Monate nach dieser Fraktur ihre Funktionsfähigkeit nicht wiedererlangt hatten. Ein Jahr nach einer Hüftfraktur konnten 40 % der Betroffenen noch nicht wieder selbstständig gehen und 60 % der Betroffenen benötigten Unterstützung bei wenigstens einer essenziellen Alltagsaktivität wie Anziehen oder Duschen.

Insgesamt 80 % der Patienten sind nicht in der Lage, wenigstens eine instrumentelle Alltagsaktivität wie Auto fahren, Lebensmitteleinkauf oder die Hausreinigung selbstständig auszuüben (37, 50, 51). 10-20 % der Betroffenen werden nach einer Hüftfraktur sogar stationär pflegebedürftig (52, 53). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass ca. 30 % der Patienten, die eine Hüftfraktur erleiden, anschließend in eine höhere Pflegestufe eingruppiert werden (54).

Distale Radiusfrakturen gehören zu Frakturen des Unterarms und zählen zu den häufigsten osteoporosebedingten Frakturen. Sie werden häufig unterschätzt, da sie im Vergleich zu Hüftfrakturen meist keine unmittelbare Hospitalisierung erfordern. Dennoch müssen diese Frakturen medizinisch (z. T. operativ) versorgt werden. Sie sind schmerzhaft und gehen mit einer Funktionseinschränkung einher, die zur Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen führt (7, 33, 36).

Humerusfrakturen (Frakturen des Oberarms) zählen ebenfalls zu den gängigen osteoporosebedingten Frakturen. Diese Frakturen sind sehr schmerzhaft und müssen üblicherweise unter stationären Bedingungen operativ versorgt werden. Die Betroffenen sind temporär in ihrer Unabhängigkeit deutlich eingeschränkt, was zu einer Verschlechterung ihrer Lebensqualität führt. Der Rehabilitationsverlauf ist wegen der Versteifungstendenz bei Immobilität des Gelenkes häufig langwierig. Proximale Humerusfrakturen sind ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (36, 55, 56).

Klinische vertebrale Frakturen sowie Frakturen der Hüfte, des Unterarms und des Oberarms werden auch unter der Bezeichnung Major Osteoporotic Fractures zusammengefasst. Sie weisen ein langfristig, über mehr als 10 Jahre andauerndes, erhöhtes Risiko für eine Folgefraktur auf (4, 57).

Folgefrakturen

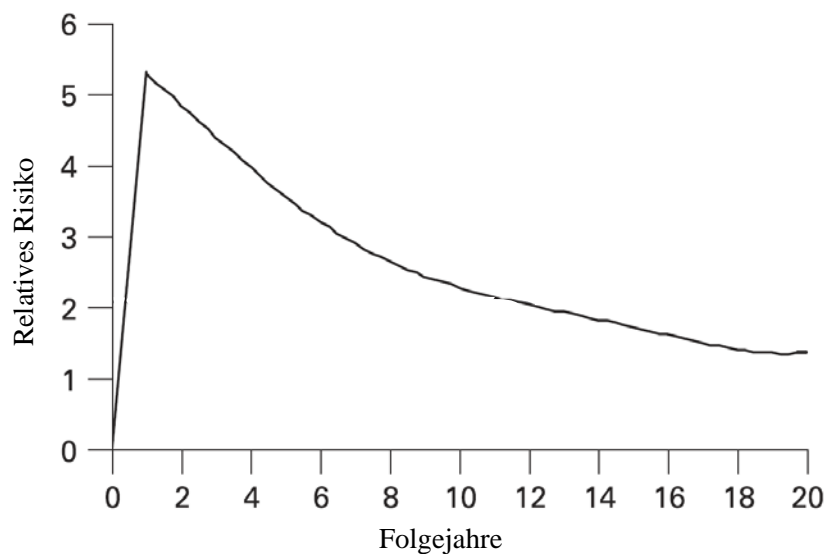
Sobald die Osteoporose durch eine Fraktur manifest geworden ist, steigt das Risiko für eine sogenannte Folgefraktur: Annähernd 50 % der Patienten, die schon eine osteoporosebedingte Fraktur erlitten haben, erleiden eine weitere, wobei das Risiko mit jeder weiteren Fraktur exponentiell ansteigt (58). Das Risiko, eine Folgefraktur zu erleiden, ist bei Frauen und Männern gleich hoch (59, 60).

Nach dem ersten Auftreten vertebraler osteoporosebedingter Frakturen steigt das Risiko für Folgefrakturen an – im Ausmaß abhängig von der Anzahl der betroffenen Wirbelkörper und dem Schweregrad der initialen Fraktur(en). Dieser Zusammenhang wurde sowohl für initial symptomatische vertebrale Frakturen als auch für zunächst nur radiografisch sichtbare vertebrale Frakturen gezeigt und war damit unabhängig davon, ob eine Fraktur direkt mit Schmerzen verbunden war (4, 61, 62). Innerhalb der ersten Jahre nach einer vertebralen Fraktur ist das Risiko, eine Folgefraktur zu erleiden, besonders hoch. Dies betrifft auch nicht-vertebrale Frakturlokalisationen wie diejenigen der Hüfte (63). So ist beispielsweise das Risiko für eine zweite Hüftfraktur um das Zwei- bis Siebenfache erhöht (64).

Auch distale Radiusfrakturen, die oft unterschätzt werden, da ihre klinischen Konsequenzen nicht so gravierend sind wie die einer vertebralen Fraktur oder Hüftfraktur, erhöhen das Risiko, eine osteoporosebedingte Folgefraktur zu erleiden, um das Zwei- bis Dreifache (65-67).

Darüber hinaus stellen weitere nicht-vertebrale Frakturen einen Risikofaktor für zukünftige osteoporosebedingte Frakturen dar. Die DVO-Leitlinie führt dazu aus: „Das Frakturrisiko scheint in den ersten 12 Monaten nach dem Frakturereignis am höchsten zu sein. Bei länger zurückliegenden Frakturen ließ sich in einer Studie eine Erhöhung des Folgefrakturrisikos in Folge von *Major Osteoporotic Fractures* nachweisen“ (4, 57). Ausgenommen hiervon sind Sprunggelenksfrakturen, Frakturen der Finger, Zehen sowie Schädelfrakturen, die wahrscheinlich nicht mit einem erhöhten Risiko osteoporosebedingter Frakturen assoziiert sind (4, 68).

In einer Studie an 4.140 postmenopausalen Frauen zeigten 54,3 % aller Patientinnen innerhalb von fünf Jahren nach der initialen Fraktur eine Folgefraktur. Innerhalb des ersten Jahres war das Risiko für eine Folgefraktur am höchsten (Abbildung 3-1). Das erhöhte Frakturrisiko blieb auch mehr als 10 Jahre nach der initialen Fraktur bestehen (25).



Quelle: modifiziert nach van Geel et al. (25)

Abbildung 3-1: Relatives Risiko für das Auftreten einer Folgefraktur bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose im Alter von 50-90 Jahren

Weitere prognostische Aspekte

Ohne spezifische Therapie schreitet der Verlust der Knochenmasse voran und führt im Allgemeinen zu Frakturen und damit zu dauerhaften Veränderungen wie z. B. einer Krümmung der Wirbelsäule, Abnahme der Körpergröße und chronischen Schmerzen (36, 38). Die Betroffenen sind in ihrer Bewegungsfähigkeit stark eingeschränkt und das Risiko, an den Folgen von Frakturen zu versterben, ist bei Frauen und Männern deutlich erhöht. Der Mortalitätsanstieg ist im ersten Jahr nach der Fraktur am höchsten (4, 30, 33, 36), wobei Frauen seltener aufgrund der Folgen von osteoporosebedingten Frakturen versterben als Männer (33, 55).

Es konnte gezeigt werden, dass für eine 50-jährige Frau ein 2,8 %-iges Lebenszeit-Risiko besteht, infolge einer Hüftfraktur zu versterben (69). Das Risiko, infolge einer Hüftfraktur zu versterben, ist demnach vergleichbar mit demjenigen, an Brustkrebs zu versterben und ca. viermal so hoch wie das Risiko, an einem Endometriumkarzinom zu versterben (69). Patienten mit Hüftfrakturen sind häufig multimorbide und es wird angenommen, dass die erhöhte Mortalität nach einer Hüftfraktur auf eine Interaktion zwischen Fraktur und den vorliegenden Komorbiditäten zurückzuführen ist (70).

Ein bedeutender Anteil der von einer Hüftfraktur betroffenen Patienten erleidet im weiteren Verlauf eine zweite Hüftfraktur, die mit einem noch höheren Mortalitätsrisiko einhergeht als die Erste (71).

Um den aufgeführten folgenschweren Verlauf der Erkrankung verhindern oder zumindest mildern zu können, soll auch nach den Empfehlungen der DVO-Leitlinie mit einer spezifischen medikamentösen Therapie begonnen werden, wenn sich die Osteoporose durch Frakturen manifestiert hat (4).

Auswirkungen von Osteoporose auf die Sozialsysteme in Deutschland

Osteoporose wird von der WHO als Volkskrankheit aufgeführt. Bis zu einer ersten Fraktur verläuft die Erkrankung oft unbemerkt, weshalb keine nennenswerte medikamentöse Primärprophylaxe existiert. Die Ausgaben der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) für Osteoporose-Therapeutika beliefen sich im Jahr 2016 auf ungefähr 332.000.000 € (Apothekenverkaufspreis abzüglich vorgeschriebener Rabatte) (72).

Die Bedeutung der Osteoporose für die deutschen Sozialsysteme ergibt sich jedoch aus den Frakturfolgen: Für die Behandlung der meisten osteoporosebedingten Frakturen ist eine stationär-operative Versorgung erforderlich. Nach Brecht und Schädlich fallen pro Jahr ca. 3,5 bis 4 Millionen Krankenhaustage für die Behandlung der Osteoporose und ihrer Folgen an (73). Nach Bleibler et al. sind ca. 70 % der Kosten stationären Aufenthalten zuzurechnen. Unter allen Frakturlokalisationen sind Hüftfrakturen dabei durch die höchsten direkten Kosten gekennzeichnet (74).

Im Anschluss an die stationäre Versorgung können weniger als die Hälfte derjenigen, die eine Hüftfraktur überleben, jemals wieder ohne Hilfe gehen und ca. 10-20 % der Betroffenen werden im Verlauf eines Jahres nach dem Frakturereignis in eine stationäre Pflegeeinrichtung eingewiesen (58). Darüber hinaus konnte an einem Kollektiv in Deutschland gezeigt werden, dass ca. 30 % der Patienten, die ein Hüftfraktur erleiden, anschließend in eine höhere Pflegestufe eingruppiert werden (54). Die gesamten osteoporosebezogenen Kosten im deutschen Gesundheitssystem wurden von Svedbom et al. für das Jahr 2010 berechnet. Diese Kosten betragen insgesamt ca. 6,6 Milliarden Euro, zuzüglich Kosten aufgrund von Langzeit-Behinderung und Folgefraktur-Prophylaxe (75).

Vor diesem hier skizzierten Hintergrund kommt der Vermeidung von osteoporosebedingten Frakturen eine hohe Bedeutung für die Sozialsysteme in Deutschland zu.

Charakterisierung der Zielpopulation

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, gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie (76).

Postmenopausale Frauen befinden sich in der Zeit nach den Wechseljahren bzw. in der Menopause. Der Beginn der Menopause ist definiert als der Zeitpunkt der letzten Regelblutung bzw. Menstruation. Dieser Zeitpunkt variiert stark und ist u. a. von individuellen, sozialen und kulturellen Faktoren abhängig (19). Üblicherweise wird die Menopause um das 50. Lebensjahr manifest; mit einer breiten zeitlichen Varianz. In einer Studie für Europa wurde eine Spannweite der länderspezifischen Mediane von 50,1 bis 52,8 Jahren angegeben (77).

Aufgrund der angegebenen Spannweite kann davon ausgegangen werden, dass ein weit überwiegender Anteil der Frauen im Alter von 55 Jahren postmenopausal ist. In der DVO-Leitlinie wird dementsprechend eine Therapie für „Postmenopausale Frauen“ ohne Altersangabe beschrieben. Im therapeutischen Algorithmus der DVO-Leitlinie, bei dem neben Geschlecht, Lebensalter, DXA-Knochenmineraldichte auch weitere Risikofaktoren berücksichtigt werden, ist die jüngste Frauen-Kohorte mit 50-60 Jahren angegeben (4). Die im vorliegenden Dossier beschriebene Zielpopulation greift diese epidemiologische Datenlage auf und umfasst somit alle postmenopausalen Frauen.

Osteoporose ist gekennzeichnet durch eine Verminderung der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes. Durch die verminderte Knochenstabilität treten häufig osteoporosebedingte Frakturen (Fragilitätsfrakturen) auf (1).

Gemäß WHO ist eine Osteoporose als „**manifest**“ („*established*“ bzw. „*severe*“) definiert, wenn bereits eine Fraktur (osteoporosebedingte Frakturen/Fragilitätsfraktur) vorliegt – gleiches gilt für die aktuelle DVO-Leitlinie: „Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, liegt eine manifeste Osteoporose vor“ (4, 12).

Hinsichtlich der Definition von „**deutlich erhöhtem Frakturrisiko**“ ist der Abschnitt 10.4 der aktuell gültigen DVO-Leitlinie maßgeblich (4). Demnach ist ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko bei folgenden Konstellationen gegeben:

1. Singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades (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 Gesamtfrakturrisikos 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.

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

Bestimmte Frakturen wie Sprunggelenksfrakturen, Frakturen der Zehen und Finger sowie Schädelfrakturen, sind vermutlich nicht mit einem erhöhten Risiko osteoporosetypischer Frakturen assoziiert (4, 68). Sie sind daher für die Charakterisierung der Zielpopulation nicht von Interesse und werden ausgeschlossen.

Bezogen auf die Anzahl und Lokalisation vorbestehender osteoporosebedingter Frakturen gibt es keine Hinweise auf ein unterschiedliches therapeutisches Ansprechen der Patienten.

Erfahrungsgemäß werden bei Behandlungsbeginn zunächst Präparate verordnet, für die schon seit längerer Zeit eine Zulassung für die Therapie der Osteoporose besteht (78) und da gemäß der Zulassung von Romosozumab die Behandlung nur von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden sollte, kann angenommen werden, dass sich die ärztliche Verordnung zunächst auf eine kleine Patientenkohorte beschränkt.

Patienten mit insbesondere neuen (inzidenten) vertebralen Frakturen und neuen (inzidenten) 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 neuen osteoporosebedingten Frakturen konzentriert.

Es ist somit zu erwarten, dass eine Therapie mit Romosozumab bei der Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko nur für einen sehr kleinen Anteil der Zielpopulation in Betracht gezogen wird (nähere Ausführungen hierzu siehe Abschnitt 3.3.6).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapie der Osteoporose

Das Ziel einer medikamentösen Therapie ist, das Risiko für das Erleiden einer osteoporosebedingten Fraktur zu verringern und insbesondere für Patienten, die bereits eine Fraktur erlitten haben, das Auftreten von Folgefrakturen zu vermeiden (7, 33, 34).

Die **Basistherapie** beinhaltet eine Zufuhr von 1.000 mg Kalzium über die Nahrung sowie eine Supplementierung mit 800-1.000 I. E. Vitamin D täglich. Damit soll eine ausreichende Versorgung für alle Osteoporose-Patienten, bei denen keine spezifische medikamentöse Therapie indiziert ist, sichergestellt werden. Zur Unterstützung einer medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Behandlung mit parenteralen Antiresorptiva, ist ebenfalls eine tägliche Versorgung mit 1.000 mg Kalzium und einer ausreichenden Menge Vitamin D sicherzustellen. Auf diese Weise soll das Risiko einer möglichen Hypokalzämie gesenkt werden (4, 79-89).

Gemäß DVO ist eine **spezifische medikamentöse Therapie** indiziert, wenn bei postmenopausalen Frauen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko im Rahmen einer Osteoporose vorliegt. Dazu gehören:

- Wirbelkörperfrakturen,
- Proximale Femurfrakturen,
- hochdosierte orale Glukokortikoide.

Darüber hinaus wird auch ab einem geschätzten 10-Jahresfrakturrisiko größer als 30 % eine spezifische medikamentöse Therapie empfohlen. In Tabelle 3-2 werden verschiedene Konstellationen für einen T-Score (Knochenmineraldichte) angezeigt, bei denen nach DVO-Leitlinie durchschnittlich ein mehr als 30 %-iges 10-Jahresfrakturrisiko angenommen werden kann (4).

Tabelle 3-2: Konstellationen für den T-Score bei Frauen, bei denen durchschnittlich ein mehr als 30 %-iges 10-Jahresfrakturrisiko angenommen werden kann

Lebensalter in Jahren	Niedrigster T-Score Mittelwert an Lendenwirbelsäule (L1-L4) oder Femurhals oder Gesamtfemur				
	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
> 75	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.
Quelle: (4)

Von Bedeutung für die Einleitung und Auswahl der spezifischen Therapie ist die Erkenntnis, dass das Folgefrakturrisiko innerhalb der ersten Jahre nach einer bereits aufgetretenen Fraktur besonders hoch ist (4, 25, 63). Konfrontiert mit diesen Patienten, ist der behandelnde Arzt vor die Herausforderung gestellt, einen rasch einsetzenden therapeutischen Effekt zu erzielen.

Spezifische Therapieoptionen im Anwendungsgebiet Osteoporose

Für eine medikamentöse Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen werden folgende Wirkstoffe in der aktuellen DVO-Leitlinie empfohlen:

- Bisphosphonate wie Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure,
- Bazedoxifen,
- Denosumab,
- Östrogene,
- Raloxifen,
- Teriparatid.

Bazedoxifen und Östrogene besitzen in Deutschland keine Zulassung im AWG und werden deshalb im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

Zusätzlich wird bei allen oben genannten Therapieoptionen unterstützend eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D empfohlen (4, 79-89).

Bisphosphonate

Die am häufigsten eingesetzte Wirkstoffklasse der Bisphosphonate ist zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Mit den oral verfügbaren Bisphosphonaten Alendronsäure, Risedronsäure und Ibandronsäure sowie den intravenös zu verabreichenden Substanzen Zoledronsäure und Ibandronsäure stehen unterschiedliche Darreichungsformen für die Therapie zur Auswahl (79, 80, 82, 85-89). Bisphosphonate wirken antiresorptiv und senken sowohl das Frakturrisiko für vertebrale als auch für periphere Frakturen (7, 90-93).

Die Therapie mit Bisphosphonaten unterliegt verschiedenen Limitationen: Die Adhärenz von Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, ist unzureichend. In einer Studie von Penning-van Beest et al. wurde gezeigt, dass nach einem Jahr nur 58 % der Patienten die Therapie wie vorgesehen fortgeführt hatten (94). Gründe dafür sind vielseitig, u. a. sind fehlende Motivation oder Krankheitseinsicht, Häufigkeit und Dauer der Anwendung sowie das Alter der Patienten als Ursachen beschrieben (94, 95). Zusätzlich trägt die Angst vor seltenen Nebenwirkungen, wie atypischen Femurfrakturen oder Osteonekrosen des Kiefers (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ), zu einer schlechten Adhärenz bei (10). In erster Linie treten unter der Behandlung mit Bisphosphonaten jedoch häufig Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt auf, die die Adhärenz verschlechtern können (10, 95). Durch Nichteinhalten der komplexen Einnahmehinweise oraler Bisphosphonate (z. B. bei nicht Beachten des dreißigminütigen Abstands zur Nahrungsaufnahme) können die Nebenwirkungen verstärkt werden (79, 85, 86, 88, 89). Daraus resultiert, dass die Einnahme von oralen Bisphosphonaten bei Patienten mit Erkrankungen der Speiseröhre, sowie bei Unvermögen, für mindestens 30 Minuten bzw. 60 Minuten zu stehen oder aufrecht zu sitzen, kontraindiziert bzw. besondere Vorsicht geboten ist (79, 85-89). Grundsätzlich sind die strikten Einnahmeanweisungen der Bisphosphonate für einige Patientengruppen, beispielsweise bettlägerige Patienten, die nur eingeschränkt mobil sind, schwer zu realisieren.

Der therapeutische Effekt der Bisphosphonate tritt verzögert auf. In der FIT (*Fracture Intervention Trial*)-Studie senkte Alendronsäure das Frakturrisiko nach einem Jahr leicht, eine stärkere Risikosenkung konnte erst im weiteren Behandlungsverlauf gezeigt werden (90, 92). Studien mit anderen Bisphosphonaten zeigen analoge Ergebnisse. Demnach senken Bisphosphonate das Frakturrisiko zwar langfristig, aber nicht unmittelbar (91-93). Das Frakturrisiko wird nur durch die Hemmung der osteoklastenvermittelten Knochenresorption, nicht aber durch eine Stimulation des Knochenaufbaus gesenkt (79, 80, 82, 85-89).

Denosumab

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab ist in Deutschland zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen (81). Denosumab wirkt antiresorptiv durch eine Verminderung der Funktion der Osteoklasten (81, 96). Unter der Therapie mit Denosumab sind seltene ONJ beschrieben, desweiteren ist die Gefahr von Hypokalzämien insbesondere bei Behandlungsbeginn erhöht. Das diesbezügliche Risiko kann durch Vorsichtsmaßnahmen des Arztes und Aufklärung des Patienten über Risikofaktoren reduziert werden (81, 97, 98). Denosumab stellt somit eine Alternative dar, hat jedoch ebenfalls keine direkte knochenaufbauende Wirkung.

Raloxifen

Der selektive Östrogenrezeptor-Modulator Raloxifen ist indiziert zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (83). Raloxifen bewirkt eine Modulation der Osteoklastenaktivität durch Bindung an gewebespezifische Östrogenrezeptoren. In der MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*)-Studie konnte eine Reduktion vertebraler Frakturen gezeigt werden, jedoch keine Senkung der nicht-vertebralen osteoporosebedingten Frakturen (7, 83). Gelegentlich treten venöse thromboembolische Ereignisse, einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Retina-Venenthrombosen, auf (4, 83).

Teriparatid

Der neben Romosozumab einzige verfügbare, direkt knochenaufbauende Wirkstoff Teriparatid ist für postmenopausale Frauen mit einem hohen Frakturrisiko zugelassen. Das Analogon zum aktiven Fragment des endogenen Parathormons stimuliert den Knochenaufbau durch direkte Wirkung auf die Osteoblasten und kann auf diese Weise das Risiko für vertebrale Frakturen senken. Teriparatid muss täglich subkutan injiziert werden. Bis vor kurzem lag für Teriparatid ein Therapiehinweis gemäß § 92 Abs. 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V aus dem Jahr 2007 vor: „Teriparatid ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen nur ein Mittel der zweiten Wahl. Die Verordnung bleibt lediglich definierten Ausnahmefällen vorbehalten“ (99). Teriparatid durfte entsprechend des Therapiehinweises nur unter Berücksichtigung mehrerer Bedingungen u. a. nur bei manifester Osteoporose mit mindestens zwei neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten und mangelndem Ansprechen auf eine adäquate Vorbehandlung mit oder Unverträglichkeiten gegenüber Bisphosphonaten oder Raloxifen verordnet werden. Laut Therapiehinweis durfte mit Verweis auf die Fachinformation die maximal zugelassene Behandlungsdauer von 24 Monaten nicht überschritten werden (4, 84, 99). Der Therapiehinweis wurde am 17. Januar 2019 aufgehoben.

In der nachfolgenden Tabelle 3-3 findet sich eine Übersicht der verfügbaren Wirkstoffe mit Angabe von Wirkstoffklasse sowie des Wirkmechanismus.

Tabelle 3-3: Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Wirkmechanismus	
		Förderung des Knochenaufbaus	Antiresorptive Wirkung
Sklerostin-Inhibitor	Romosozumab	x	x
Bisphosphonate	Alendronsäure	-	x
	Ibandronsäure	-	x
	Risedronsäure	-	x
	Zoledronsäure	-	x
RANKL-Inhibitor	Denosumab	-	x
Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator	Raloxifen	-	x
PTH-Fragment	Teriparatid	x	-

Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.

Therapeutischer Bedarf

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 belasten Patienten in vielerlei Hinsicht kurz- und langfristig ganz erheblich. 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 (4). Dies trifft besonders für das erste Jahr nach der initialen Fraktur zu (63).

Ein neues Präparat zur Therapie von Osteoporose-Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko sollte daher die Knochenmasse und Knochenstärke zeitnah erhöhen und so das Frakturrisiko effektiv senken.

Neben verschiedenen Anwendungs- und Verträglichkeitsproblemen haben die in Deutschland zur Therapie der Osteoporose weit überwiegend eingesetzten Bisphosphonate einen verzögerten therapeutischen Effekt. Beispielsweise konnte für Alendronsäure für bestimmte Frakturlokalisationen erst im späteren Behandlungsverlauf eine signifikante Senkung des Frakturrisikos gezeigt werden (90). Teriparatid stimuliert den Knochenaufbau, weist jedoch keine therapeutisch nutzbare Hemmung des Knochenabbaus auf (84).

Mit Romosozumab steht ein neuer humanisierter monoklonaler Sklerostin-Antikörper 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 (76).

Romosozumab wird monatlich subkutan verabreicht und verfügt über eine schnelle therapeutische Wirkung. Das Präparat entfaltet seine Wirkung direkt im Knochengewebe, bewirkt einen schnellen Anstieg der Knochenmineraldichte bereits nach sechs Monaten und eine signifikante Reduktion des Frakturrisikos bereits nach einem Jahr, sodass die protektive Wirkung schon im Zeitraum des höchsten Re-Frakturrisikos erwartet werden kann (100-103).

In einer randomisierten, aktiv-kontrollierten klinischen Studie an weltweit über 4.000 Patienten war Romosozumab der zVT Alendronsäure schon nach Ablauf eines Jahres u. a. in Bezug auf Fraktur-Endpunkte, die unmittelbar patientenrelevant sind, signifikant überlegen (102). Gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie mit Alendronsäure war dieser Effekt auch noch weit über diesen Zeitpunkt hinaus nachweisbar und konnte zudem auch mit anderen antiresorptiv wirkenden Folgetherapien gezeigt werden (101, 102, 104).

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. Patienten mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhten Frakturrisiko, die mit Romosozumab behandelt werden, können frühzeitig und langfristig von der kombinierten knochenaufbauenden und antiresorptiven Wirkung profitieren.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Um die Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland zu berechnen, wurde eine retrospektive GKV-Routinedatenanalyse durch das Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e.V. (IPAM), einem gemeinnützigen Forschungsinstitut der Hochschule Wismar, durchgeführt. Zur Analyse wurden hierbei vollständig anonymisierte Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus den Jahren 2010 bis 2016 herangezogen und insbesondere Datensätze von Versicherten mit einer Osteoporose-Diagnose im Jahr 2016 betrachtet (105). Diese wurden anschließend nach Alter und Geschlecht stratifiziert sowie schließlich auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert.

Methodik

Datenbasis

Die von IPAM analysierten Daten basieren auf einer Analyse vollständig anonymisierter Abrechnungsdaten einer gesetzlichen Krankenversicherung (AOK PLUS) mit ca. 3,2 Millionen Versicherten, die rund 4,4 % der gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung in Deutschland repräsentieren. Neben den Stammdaten der Versicherten umfasst die Datenbank auch Angaben zur stationären und ambulanten Behandlung sowie Daten zur Arzneimittelverschreibung.

Aufgrund der in Deutschland bestehenden gesetzlichen Rahmenbedingungen ist zu erwarten, dass sowohl die Behandlungsstrukturen als auch die Erstattungsregeln innerhalb Deutschlands nahezu identisch sind, sodass die Ergebnisse der Datenanalyse als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können. Die genannte Datenbasis wurde bereits für verschiedene weitere wissenschaftliche, auch Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz-relevante Studien herangezogen (106-111).

GKV-Routinedatenanalyse zur Erfassung der Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland

Die Datenanalyse wurde von IPAM durchgeführt und ausgewertet.

Für Datensätze von Versicherten, die initial in die Analyse eingeschlossen wurden, galten die folgenden Einschlusskriterien:

- Mindestens eine ambulant oder stationär gestellte Osteoporose-Diagnose, kodiert nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten (*International Classification of Diseases*; 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM), Version 2018) als ICD-10-GM Code M80.* (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.* (Osteoporose ohne pathologische Fraktur) im Zeitraum 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2016.
- Durchgehende Versicherung bei der AOK PLUS abhängig von der analysierten Fragestellung (siehe unten). Die Versicherten mussten ohne Unterbrechung über den gesamten Zeitraum versichert sein, um eine kontinuierliche Datenbasis sicherzustellen – der Tod stellte die einzige Ausnahme von diesem Kriterium dar.

Um die **Prävalenz** der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016 zu berechnen, wurden anonymisierte Daten von allen Versicherten mit wenigstens einer Osteoporose-Diagnose gemäß ICD-10-GM Code M80.*/M81.* im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 analysiert und hinsichtlich Alter und Geschlecht stratifiziert. Eine Alterseinschränkung wurde nicht vorgenommen. Patienten, die in die Analyse gingen, mussten in den Jahren 2015 und 2016 durchgängig versichert sein.

Für die Berechnung der **Inzidenz** der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016, wurden anonymisierte Daten von allen Versicherten mit wenigstens einer neuen Osteoporose-Diagnose gemäß ICD-10-GM Code M80.*/M81.* im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016, also ohne Osteoporose-Diagnose im Jahr 2015, betrachtet und hinsichtlich Alter und Geschlecht stratifiziert. Eine Alterseinschränkung wurde nicht vorgenommen. Patienten, die in die Analyse gingen, mussten in den Jahren 2015 und 2016 durchgängig versichert sein.

Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Im Anschluss wurden die aus der Analyse gewonnenen Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert. Hierbei wurde die spezifische Alters- und Geschlechtsverteilung der Stichprobe entsprechend auf die deutsche Gesamtbevölkerung adjustiert und hochgerechnet (112).

Für die Darstellung der zu erwartenden Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland wurden die Ergebnisse aus dem Jahr 2016 unter Berücksichtigung des demografischen Wandels für die nächsten fünf Jahre fortgeschrieben.

Ergebnisse

Prävalenz der Osteoporose

Um die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016 zu ermitteln, wurden alle Versicherten mit wenigstens einer Osteoporose-Diagnose gemäß ICD-10-GM Code M80.*/M81.* im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 berücksichtigt. Dabei wurden sowohl Patienten mit einer primären als auch einer sekundären (z. B. steroidinduzierten) Osteoporose eingeschlossen, ungeachtet dessen, ob sie bereits eine osteoporosebedingte Fraktur in der Vergangenheit erlitten hatten oder nicht. Hierbei wurde eine Aufteilung in Männer und Frauen sowie in verschiedene Altersgruppen vorgenommen, um mögliche alters- oder geschlechtsspezifische Unterschiede darzustellen.

Tabelle 3-4 zeigt die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016, unterschieden nach Alter und Geschlecht. Insgesamt waren in diesem Jahr 3.614.755 Menschen an Osteoporose erkrankt, davon waren 18 % Männer (638.713) und 82 % Frauen (2.976.042). Bei Betrachtung der altersspezifischen Verteilung der Osteoporose ist zu erkennen, dass das Auftreten der Erkrankung mit steigendem Alter deutlich zunimmt, sodass hauptsächlich ältere Menschen betroffen sind (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prävalenz der Osteoporose in Deutschland nach Alter und Geschlecht im Jahr 2016

Alter (Jahre)	Männer	Frauen	Gesamt ^a
0-49	45.799	83.766	129.565
50-54	38.361	90.556	128.917
55-59	56.103	161.232	217.335
60-64	66.417	241.916	308.333
65-69	73.349	298.895	372.244
70-74	77.438	381.663	459.101
75-79	120.919	644.491	765.410
80-84	88.785	527.502	616.287
≥ 85	71.542	546.021	617.563
Summe	638.713	2.976.042	3.614.755

a: Es wurden alle Patienten mit Osteoporose mit und ohne pathologische Fraktur (ICD-10-GM Code M80.*/M81.*) im Jahr 2016 berücksichtigt.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die in der vorliegenden Analyse ermittelte Prävalenz der Osteoporose wird durch den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) in den Festlegungen für das Ausgleichsjahr 2017 gestützt (113) - im Jahr 2018 wurde die Erkrankung im Morbi-RSA nicht berücksichtigt. Die Grundlage für das Ausgleichsjahr 2017 stellt das Jahr 2014 dar, in welchem rund 2,3 Millionen Versichertenjahre in der Indikation Osteoporose gezählt wurden. Es ist zu erwarten, dass die Anzahl an Osteoporose-Erkrankten, größer ist, da basierend auf Versichertenjahren beispielsweise Patienten mit einer Diagnose ab Mitte des Jahres (1. Juli) mit nur einem halben Versichertenjahr kalkuliert werden (113). Somit ist die durch das IPAM ermittelte Prävalenz plausibel.

Andere bereits publizierte Analysen zur Prävalenz der Osteoporose in Deutschland liefern unter Anwendung abweichender Methoden auf den ersten Blick differierende Einschätzungen: Die BoneEVA-Studie zum Beispiel ermittelte für das Jahr 2003 eine Prävalenz von 7,8 Millionen Osteoporose-Erkrankten, wovon 83 % weiblichen (6,5 Millionen) und 17 % männlichen Geschlechts (1,3 Millionen) waren (21). Dagegen publizierten Hadji et al. in der *Bone Evaluation Study* (BEST), dass in Deutschland im Jahr 2009 6,3 Millionen Menschen (5,2 Millionen Frauen und 1,1 Millionen Männer) an Osteoporose erkrankt waren (20). Die Differenzen liegen insbesondere in den Einschlusskriterien für die Analysen begründet: In der BoneEVA- und BEST-Studie wurden neben der Osteoporose-Diagnose zusätzlich Patienten eingeschlossen, die eine spezifische Medikation zur Behandlung der Erkrankung erhalten oder eine vermutlich osteoporosebedingte Fraktur erlitten hatten. Letztere wurden mit Hilfe des sogenannten „Brecht/Schädlich-Algorithmus“ extrapoliert und basieren somit nicht auf diagnostizierten osteoporosebedingten Frakturen, sondern auf Frakturen allgemein, die nicht zwingend auf die Grunderkrankung Osteoporose zurückgeführt werden können (73).

Berücksichtigt man die Population der BEST-Studie, die gemäß Diagnose (ICD-10-GM Code M80.*/M81.*) tatsächlich eine Osteoporose aufweist, so sind die Prävalenzen zwischen der vorliegenden Studie und der BEST-Studie vergleichbar.

Sowohl die BoneEVA- als auch die BEST-Studie bestätigen, dass Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer und dass besonders Menschen ab einem Alter von 50-60 Jahren an Osteoporose erkranken (20, 21).

Inzidenz der Osteoporose

Um die Inzidenz der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016 zu ermitteln, wurden ausschließlich Versicherte mit einer erstmalige Osteoporose-Diagnose gemäß ICD-10-GM Code M80.*/M81.* im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 berücksichtigt. Patienten mit einer bereits vorhergegangenen Osteoporose-Diagnose im Jahr 2015 gemäß ICD-10-GM Code M80.*/M81.* wurden folglich ausgeschlossen. Patienten, die in die Analyse eingingen, mussten in den Jahren 2015 und 2016 durchgängig versichert sein.

In Tabelle 3-5 ist die Inzidenz der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016 dargestellt. Insgesamt wurden in diesem Zeitraum 619.197 Neu-Erkrankte diagnostiziert, wovon 144.087 männlichen und 475.110 weiblichen Geschlechtes waren.

Tabelle 3-5: Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht im Jahr 2016

Männer	Frauen	Gesamt ^a
144.087	475.110	619.197
a: Es wurden alle Osteoporose-Erkrankte mit wenigsten einer neuen Osteoporose-Diagnose (ICD-10-GM Code M80.*/M81.*) im Jahr 2016 berücksichtigt, also ohne einer bereits vorhergegangenen Osteoporose-Diagnose im Jahr 2015. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Vergleichbare Ergebnisse zur Inzidenz der Osteoporose in Deutschland wurden bereits in anderen Studien wie z. B. der BEST-Studie gezeigt (20). Hier wurden insgesamt 885.000 Neuerkrankungen pro Jahr ermittelt. Es ist auch hier zu berücksichtigen, dass in der BEST-Studie neben Patienten mit einer durch einen ICD-10 Code abgesicherten Osteoporose-Diagnose zusätzlich Patienten, die eine medikamentöse Osteoporose-Therapie ohne Vorliegen einer gesicherte Osteoporose-Diagnose erhalten hatten eingeschlossen wurden, was die höhere Inzidenz im Vergleich zur vorliegenden Studie erklärt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Inzidenz und die Prävalenz der Osteoporose wurde, wie oben beschrieben, durch das IPAM für das Jahr 2016 mittels einer Routinedatenanalyse, unter Berücksichtigung der demografischen Struktur der deutschen Bevölkerung, berechnet. Um die voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz von 2020 bis 2025 abzuschätzen, wurden die Ergebnisse mithilfe der „13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland“ des Statistischen Bundesamtes auf die nachfolgenden Jahre extrapoliert (Tabelle 3-6) (114).

Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 2020-2025

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
Prävalenz^a			
<i>Ergebnis der Datenanalyse</i>			
2016	638.713	2.976.042	3.614.755
<i>Voraussichtliche Entwicklung</i>			
2020	677.142	3.103.166	3.780.308
2021	685.559	3.132.535	3.818.094
2022	692.579	3.160.696	3.853.275
2023	700.499	3.189.157	3.889.656
2024	708.382	3.220.456	3.928.838
2025	714.689	3.245.256	3.959.945
Inzidenz^b			
<i>Ergebnis der Datenanalyse</i>			
2016	144.087	475.110	619.197
<i>Voraussichtliche Entwicklung</i>			
2020	152.037	491.371	643.408
2021	153.706	495.104	648.810
2022	155.086	498.808	653.894
2023	156.610	502.219	658.829
2024	158.062	505.633	663.695
2025	159.174	508.631	667.805
<p>a: Es wurden alle Osteoporose-Erkrankte mit Osteoporose mit und ohne pathologische Fraktur (ICD-10-GM Code M80.*/M81.*) im Jahr 2016 berücksichtigt. Die Extrapolation erfolgte auf Basis der Prävalenz der Osteoporose für das Jahr 2016 (115).</p> <p>b: Es wurden alle Osteoporose-Erkrankte mit wenigsten einer neuen Osteoporose-Diagnose (ICD-10-GM Code M80.*/M81.*) im Jahr 2016 berücksichtigt, also ohne einer bereits vorhergegangenen Osteoporose-Diagnose im Jahr 2015. Die Extrapolation erfolgte auf Basis der Inzidenz der Osteoporose für das Jahr 2016 (115).</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Anhand dieser Prognose kann abgeleitet werden, dass die Inzidenz der Osteoporose bis 2025 leicht ansteigen wird. Gleiches kann für die Prävalenz angenommen werden (Tabelle 3-6).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Romosozumab	542.509 ^a	475.455 ^a
a: Die Zielpopulation entspricht den Patienten des Anwendungsgebietes unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Gemäß des zugelassenen AWG ist der monoklonale Antikörper Romosozumab indiziert als Impulstherapie zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko für einen Zeitraum von einem Jahr, gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie, wobei Romosozumab bei Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert ist. Die Behandlung der steroidinduzierten Osteoporose ist nicht Bestandteil der Zulassung (76).

Die Zielpopulation des vorliegenden AWG umfasst postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Die Charakterisierung dieser Population wurde bereits in Abschnitt 3.2.1 ausführlich beschrieben und wird zur Herleitung der Patientenanzahl herangezogen.

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte, wie bereits die Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung, auf Basis der von IPAM durchgeführten Studie für den aktuellsten verfügbaren Zeitraum (105) sowie einer weiteren Datenanalyse durch das Institut für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) (116).

Zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation in der GKV wurde zunächst die Zahl der an Osteoporose-Erkrankten in der deutschen Gesamtbevölkerung bestimmt, die für eine Therapie mit Romosozumab gemäß Zulassung in Frage kommen. In einem zweiten Schritt wurde die Anzahl der GKV-Versicherten in dieser Zielpopulation ermittelt.

Methodik zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Charakteristika verschiedene Selektionsschritte durchgeführt.

Als Basis diente die oben beschriebene Prävalenz der Osteoporose für das Jahr 2016 (Abschnitt 3.2.3). Demnach wurden alle Versicherten mit mindestens einer Osteoporose-Diagnose gemäß ICD-10-GM Code M80.*/M81.* im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 berücksichtigt. Die Patienten waren im Zeitraum 2010 bis 2016 durchgängig versichert. Anschließend wurde auf die Gesamtbevölkerung extrapoliert um die Gesamtanzahl aller Osteoporose-Erkrankten zu identifizieren.

Im ersten Selektionsschritt wurde diese Population auf postmenopausale Frauen (ab einem Alter von 55 Jahren) eingeschränkt (siehe hierzu auch Abschnitt 3.2.1).

Im zweiten Selektionsschritt wurden alle Patienten, die kein deutlich erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, ausgeschlossen, sodass ausschließlich weibliche Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko verblieben, die entsprechend der DVO-Leitlinie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

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 Gesamtfrakturrisikos.

Gemäß der DVO-Leitlinie sind sowohl vertebrale Frakturen als auch Femurfrakturen mit einem deutlich erhöhten Risiko für Folgefrakturen verbunden. Bei Vorliegen einer dieser Frakturen oder „anderer Konstellationen“ die zu einem 10-Jahres Frakturrisiko größer als 30 % für Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen führen, wird eine spezifische medikamentöse Therapie empfohlen (4). Dementsprechend wird davon ausgegangen, dass Patienten, die eine spezifische Therapie zur Behandlung der Osteoporose erhalten, ebenfalls ein hohes Frakturrisiko aufweisen.

Der Zeitraum nach einer vertebrealen Fraktur oder Femurfraktur wurde auf drei Jahre festgelegt, da in diesem Zeitraum entsprechend der aktuell vorliegenden Evidenz ein relatives Risiko > 3 besteht, was gemäß der DVO-Leitlinie ein starkes Risiko für Folgefrakturen impliziert (4, 64, 117, 118). Dabei ist das Risiko unmittelbar nach Erleiden der Fraktur am höchsten, nimmt dann graduell ab und bleibt über einen längeren Zeitraum bestehen (25, 57).

Im Hinblick auf eine steroidinduzierte Osteoporose wurde der Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis zum 31. Dezember 2016 gewählt. Eine Diagnose aus dem stationären Bereich, bzw. zwei Diagnosen aus dem ambulanten Bereich der arzneimittelinduzierten Osteoporose gemäß ICD-10-GM Code M80.4 oder M81.4 kombiniert mit mindestens zwei Verschreibungen von oralen Kortikosteroiden in drei aufeinanderfolgenden Quartalen im zuvor genannten Zeitraum diente als Qualitätskriterium, um sicherzustellen, dass es sich hierbei um eine bis in das Jahr 2016 bestehende steroidinduzierte Osteoporose handelt.

Somit bildet die Analyse bis dahin alle behandlungsbedürftigen postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ab.

Im dritten Selektionsschritt wurden anschließend alle Patienten mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ausgeschlossen, die keine manifeste Osteoporose aufweisen, sodass ausschließlich Patienten mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko verblieben. Um dies gewährleisten zu können, war es notwendig, alle Patienten auszuschließen, die:

- zwar eine Verordnung einer spezifischen medikamentösen Osteoporose-Therapie im Jahr 2016 erhalten hatten
- oder das Vorliegen von mindestens einer Diagnose einer arzneimittelinduzierten Osteoporose im stationären Bereich oder zwei im ambulanten Bereich mit mindestens zwei Verschreibungen von oralen Kortikosteroiden in drei aufeinanderfolgenden Quartalen im Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016 aufwiesen,

bei denen jedoch keine Fraktur in der Historie vorlag.

Im vierten Selektionsschritt wurden anschließend Patienten mit steroidinduzierter Osteoporose ausgeschlossen, sodass ausschließlich Patienten verblieben, die unter einer manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko leiden und für die grundsätzlich eine Zulassung von Romosozumab besteht (4, 76).

Im letzten Selektionsschritt wurden schließlich alle Patienten ausgeschlossen, bei denen die Behandlung mit Romosozumab gemäß Fachinformation kontraindiziert ist. Im Einzelnen sind dies Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie – die hierbei verbliebenen Patienten bilden die Zielpopulation ab. Diese umfasst alle postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko gemäß der Zulassung von Romosozumab unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie.

Methodik zur Ermittlung des prozentualen Anteils von Frauen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie (Kontraindikation) innerhalb der Zielpopulation

Zur Ermittlung des prozentualen Anteils von Frauen innerhalb der Zielpopulation von Romosozumab mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie wurde neben der retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse durch das IPAM (105), die zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen herangezogen wurde, eine GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank InGef durchgeführt (116).

Die InGef-Forschungsdatenbank basiert auf anonymisierten Routinedaten von ca. 8 Millionen Versicherten von rund 60 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. Aus diesem Datenpool wurde eine, in Bezug auf Alter und Geschlecht, für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe von ca. vier Millionen Versicherten extrahiert, die etwa einen Anteil von 4,8 % der deutschen Gesamtbevölkerung und 5,5 % der deutschen GKV-Versicherten repräsentiert. Für die Ermittlung des prozentualen Anteils von Frauen innerhalb der Zielpopulation von Romosozumab mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie, wurden die Datenjahre 2011 bis 2016 als aktuellster verfügbarer Untersuchungszeitraum herangezogen.

In die Analyse zur Ermittlung des Anteils von Frauen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie innerhalb der Zielpopulation von Romosozumab wurden Datensätze von Versicherten anhand der folgenden Kriterien eingeschlossen:

- Versicherte, die von 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016 oder von 1. Januar 2011 bis zum Tag des Todes im Jahr 2016 durchgängig versichert waren
- Versicherte weiblichen Geschlechtes
- Versicherte, die im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 eine ICD-10-GM Diagnose der Osteoporose (M80.*, M81.*) im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen) aufwiesen
- Versicherte, die zum Zeitpunkt der ersten Diagnose der Osteoporose im Jahr 2016 älter als 54 Jahre waren
- Versicherte mit vertebraler Fraktur oder Femurfraktur oder mit einer Osteoporose-Behandlung in Kombination mit anderen Frakturen:
 - o ICD-10-GM Diagnose für vertebrale oder femorale Fraktur (S72.*, T08.*, S12.*, S22.*, S32.*) im Zeitraum 1. Januar 2014 bis 31. Dezember 2016 **oder**
 - o Medikamentöse Behandlung der Osteoporose (ATC-Code: M05BA, M05BB, M05BX, G03C, G03F, G03XC01, G03XC02, H05AA02) im Zeitraum 1. Januar 2016 bis 31. Dezember 2016 **und entweder**
 - Mindestens eine andere Fraktur (nicht vertebral/femoral; ICD-10GM: S42.*, S52.*, S62.*, S82.*) im Zeitraum 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2016 **oder**

- Mindestens eine vertebrale oder femorale Fraktur (ICD-10-GM: S72.*, T08.*, S12.*, S22.*, S32.*) im Zeitraum 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2013

Datensätze von Versicherten, die die folgenden Kriterien zur steroidinduzierten Osteoporose erfüllten, wurden von der Analyse ausgeschlossen:

- Versicherte, die im Zeitraum 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016 mindestens eine ICD-10-GM-Diagnose der arzneimittelinduzierten Osteoporose (M80.4, M81.4) im stationären Sektor (Haupt- und Nebendiagnosen) oder im ambulanten Sektor (gesicherte Diagnosen) aufwiesen **und**
- Versicherte mit mindestens 2 Verschreibungen von systemischen Kortikosteroiden (OCS; ATC-Code: H02) in zwei aufeinanderfolgenden Quartalen im Zeitraum 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016

Der prozentuale Anteil von postmenopausalen Frauen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie, die eine manifeste Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko aufweisen, wurde basierend auf Krankenhaus-Entlassungscodes (Hauptdiagnosen) mit einem positiven Vorhersagewert (PPV) $\geq 75\%$ ermittelt. Dieses Vorgehen wurde zugrunde gelegt, da die Behandlung eines Schlaganfalls oder Myokardinfarkts primär im Krankenhaus erfolgt. Die entsprechenden Hauptdiagnosen finden sich nachfolgend:

- Versicherte mit ICD-10-GM Diagnose I21.- für Myokardinfarkt (akuter Myokardinfarkt); (PPV $\geq 85-100\%$; (119, 120))
- Versicherte mit ICD-10-GM Diagnose I60.- (subarachnoidale Blutung), I61.- (intrazerebrale Blutung), I62.- (andere nicht-traumatische intrakraniale Blutung) oder I63.- (zerebraler Infarkt); (PPV 80-100 %; (121-123))

Für die Analyse wurde der Zeitraum vom 1. Januar 2011 bis zum 31. Dezember 2016 herangezogen. Dies stellt den Gesamt-Beobachtungszeitraum der Datenbank dar.

Ergebnis zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in der deutschen Gesamtbevölkerung

Die Zielpopulation umfasst postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie (76).

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden die folgenden Selektionsschritte durchgeführt (Tabelle 3-8).

Als Ausgangswert für die Berechnung der Zielpopulation diente die Anzahl aller Frauen, die im Jahr 2016 in Deutschland an Osteoporose erkrankt waren (2.976.042 Frauen, Tabelle 3-4).

In einem ersten Schritt wurde eine Einschränkung auf postmenopausale Frauen vorgenommen. Unter Berücksichtigung dieses Kriteriums waren im Jahr 2016 in Deutschland 2.801.720 postmenopausale Frauen an Osteoporose erkrankt.

Um postmenopausale Frauen mit Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zu identifizieren, wurden in einem zweiten Schritt die oben beschriebenen Selektionskriterien angewandt. Gemäß der DVO-Leitlinie wird das Vorliegen von einer bzw. mehreren vertebrealen Frakturen oder einer Femurfraktur oder „andere Konstellationen“ (hier umgesetzt als Einnahme von spezifischen medikamentösen Osteoporose-Therapien) oder das Vorliegen einer steroidinduzierten Osteoporose mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Unter Anwendung dieser Kriterien konnten für Deutschland im Jahr 2016 insgesamt 1.080.618 postmenopausale Frauen mit Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko identifiziert werden.

In einem dritten Schritt wurde diese Population auf Patienten eingeschränkt, die neben einem deutlich erhöhten Frakturrisiko auch eine manifeste Osteoporose aufweisen d. h. bei denen bereits eine Fraktur vorliegt. Damit ergibt sich eine Anzahl von 597.230 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

In einem vierten Schritt wurde diese Population auf die Patienten eingeschränkt, für die Romosozumab gemäß dem oben genannten AWG grundsätzlich zugelassen ist, d. h. auf postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ausgenommen der Patienten mit einer steroidinduzierten Osteoporose (76). Damit ergibt sich eine Anzahl von 587.258 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

In einem letzten Selektionsschritt wurden schließlich alle Patienten ausgeschlossen, bei denen die Behandlung mit Romosozumab gemäß Fachinformation kontraindiziert ist. Im Einzelnen sind dies Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Damit ergibt sich für die Zielpopulation von Romosozumab unter Berücksichtigung der bestehenden Kontraindikation eine Anzahl von 542.509 postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (115).

Tabelle 3-8: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland im Jahr 2016

Population	Prävalenz
Frauen mit Osteoporose	2.976.042
Postmenopausale Frauen mit Osteoporose	2.801.720
Postmenopausale Frauen mit Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	1.080.618
Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	597.230
Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet ^a	587.258
Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet ^a unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie (Zielpopulation)	542.509
a: Beinhaltet keine Patienten mit einer steroidinduzierten Osteoporose. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Die errechneten Patientenzahlen beruhen auf Zahlen aus dem Jahr 2016. Unter Berücksichtigung des demografischen Wandels ist zu erwarten, dass die Zahlen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung möglicherweise etwas höher liegen als die hier angegebenen Prävalenzen (siehe hierzu auch Tabelle 3-6).

Ausgehend von der Zielpopulation mit 542.509 postmenopausalen Frauen wurde die Anzahl der Patienten in der GKV, auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung, hergeleitet.

Unter Berücksichtigung einer Gesamtbevölkerung von 81.476.000 Personen (114) sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 71.405.000 im Jahr 2016 (124) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 87,64 %.

Ausgehend von diesem Anteil errechnet sich eine Anzahl an GKV-Patienten in der vorliegenden Zielpopulation von 475.455 Versicherten ($542.509/100 \cdot 87,64$; Tabelle 3-7).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Romosozumab	Zielpopulation	Beträchtlich	475.455 ^a
a: Die Zielpopulation entspricht den Patienten des Anwendungsgebietes unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Unter Berücksichtigung der umfangreichen klinischen Daten, die im Rahmen des EU-Zulassungsverfahrens bei der *European Medicines Agency* (EMA) eingereicht wurden, und des damit abgedeckten Indikationsgebiets wird ein beträchtlicher Zusatznutzen im vorliegenden AWG „Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko“ beansprucht.

Die Zielpopulation umfasst, wie bereits in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie; gleiches gilt für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen. Dementsprechend sind die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Anzahl der Patienten in der GKV identisch (Abschnitt 3.2.4 und Tabelle 3-9).

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV wurde in Abschnitt 3.2.4 eingehend beschrieben. Dafür wurden die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Abschnitt 3.2.3 berücksichtigt.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung der Erkrankung und für die Charakterisierung der Zielpopulation sowie für die Erläuterungen zur Therapie und zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung wurde eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank PubMed durchgeführt sowie Quellen der UCB Pharma GmbH herangezogen. Des Weiteren wurden, soweit möglich, Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen entnommen (76, 79-89).

Bei der Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden zwei GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (105, 116). Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamtes (114) bzw. des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen (124). Darüber hinaus wurden die aktuellsten epidemiologischen Publikationen herangezogen (20, 21) und zusätzlich Daten des Morbi-RSA berücksichtigt (113).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. American Journal of Medicine. 1993;94(6):646-650.
2. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The Diagnosis of Osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research. 1994;9(8):1137-1141.
3. Sipos W, Pietschmann P, Rauner M, Kersch-Schindl K, Patsch J. Pathophysiology of osteoporosis. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2009;159(9-10):230-234.
4. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. - 2017 - Langfassung (DVO-Leitlinie). 2017.
5. Seeman E. Structural basis of growth-related gain and age-related loss of bone strength. Rheumatology (Oxford). 2008;47 Suppl 4:iv2-8.
6. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. The Lancet. 2011;377(9773):1276-1287.
7. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International. 2013;24(1):23-57.
8. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International. 2014;25(10):2359-2381.
9. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. Clinical Therapeutics. 2015;37(8):1837-1850.
10. Ferrari S, Reginster JY, Brandi ML, Kanis JA, Devogelaer JP, Kaufman JM, et al. Unmet needs and current and future approaches for osteoporotic patients at high risk of hip fracture. Archives of Osteoporosis. 2016;11(1):37.
11. Kanis JA, on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases: University of Sheffield, UK 2007.
12. WHO Scientific Group. Prevention and management of osteoporosis: Report of a WHO scientific group: WHO Technical Report Series; 2003.

13. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. *The Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(33):25103-25108.
14. Tabatabaei-Malazy O, Salari P, Khashayar P, Larijani B. New horizons in treatment of osteoporosis. *Daru Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;25(1):2.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose - Rapid Report - Version 1.0 (IQWiG-Berichte – Nr. 609). 2018.
16. Thews G, Mutschler E, Vaupel P. Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. In: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbh Stuttgart. 5 ed.1999. p. 43-46, 520-522, 592-594.
17. Stupphann D, Pietschmann P. Sekundäre Osteoporose – Abgrenzung zur primären Osteoporose. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskeletale Erkrankungen*. 2008;15(1):2-5.
18. Fitzpatrick LA. Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2002;77(5):453-468.
19. Vural PI, Yangin HB. Assessing Menopausal Symptoms among Turkish and German Women with the Menopause Rating Scale: A Cross-Cultural Study. *International Journal of Caring Sciences*. 2017;10(2):979-987.
20. Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, et al. Epidemiologie der Osteoporose: Bone Evaluation Study - Eine Analyse von Krankenkassen-Routinedaten. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013;110(4):52-57.
21. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany - the Bone EVA Study. *Osteoporosis International*. 2007;18(1):77-84.
22. Farr JN, Khosla S. Skeletal changes through the lifespan--from growth to senescence. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015;11(9):513-521.
23. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G. Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporosis International*. 2008;19(8):1139-1145.
24. Icks A, Arend W, Becker C, Rapp K, Jungbluth P, Haastert B. Incidence of hip fractures in Germany, 1995-2010. *Archives of Osteoporosis*. 2013;8:140.
25. van Geel TA, van Helden S, Geusens PP, Winkens B, Dinant GJ. Clinical subsequent fractures cluster in time after first fractures. *Annals of Rheumatic Diseases*. 2009;68(1):99-102.
26. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR. Correlates of Kyphosis in Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(6):682-687.

27. Ryan SD, Fried LP. The Impact of Kyphosis on Daily Functioning. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997;45(12):1479-1486.
28. Ross PD. Clinical Consequences of Vertebral Fractures. *The American Journal of Medicine*. 1997;103(2):S30-S43.
29. World Health Organization (WHO). Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis. 1998.
30. Steinleitner WE, Thuro HC, Schöffel D. Schmerzen bei Osteoporose - Die schmerzhafteste osteoporotische Wirbelkörperfraktur. *Osteologie*. 2008;17(4):195–199.
31. Fink HA, Litwack-Harrison S, Ensrud KE, Shen J, Schousboe JT, Cawthon PM, et al. Association of Incident, Clinically Undiagnosed Radiographic Vertebral Fractures With Follow-Up Back Pain Symptoms in Older Men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2017;32(11):2263-2268.
32. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporosis International*. 2017;28(7):2023-2034.
33. Hernlund E, Svedbom A, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. *Archives of Osteoporosis*. 2013;8:136.
34. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis. 2006.
35. Hasserijs R, Karlsson MK, Jonsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-Term Morbidity and Mortality After a Clinically Diagnosed Vertebral Fracture in the Elderly -a 12- and 22-Year Follow-up of 257 Patients. *Calcified Tissue International*. 2005;76(4):235-242.
36. Pasco JA, Sanders KM, Hoekstra FM, Henry MJ, Nicholson GC, Kotowicz MA. The human cost of fracture. *Osteoporosis International*. 2005;16(12):2046-2052.
37. Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *The BMJ*. 1993;307(6914):1248-1250.
38. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, et al. Underdiagnosis of Vertebral Fractures Is a Worldwide Problem: The IMPACT Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005;20(4):557-563.
39. Grigoryan M, Guermazi A, Roemer FW, Delmas PD, Genant HK. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *European Spine Journal*. 2003;12 Suppl 2:S104-112.

40. Runge M. Serie „Osteoporose“: Osteoporose – Fakten, Fragen und Kontroversen einer Volkskrankheit - Gesundheitspolitischer Hintergrund und Pathophysiologie. *Arthritis und Rheuma*. 2007;27(4):237-241.
41. Kado DM, Huang MH, Nguyen CB, Barrett-Connor E, Greendale GA. Hyperkyphotic Posture and Risk of Injurious Falls in Older Persons: The Rancho Bernardo Study. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2007;62(6):652-657.
42. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, Larson DR, Kaufman KR. Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporosis International*. 2005;16(8):1004-1010.
43. Harrison RA, Siminoski K, Vethanayagam D, Majumdar SR. Osteoporosis-Related Kyphosis and Impairments in Pulmonary Function: A Systematic Review. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(3):447-457.
44. Kregge JH, Kendler D, Krohn K, Genant H, Alam J, Berclaz PY, et al. Relationship Between Vertebral Fracture Burden, Height Loss, and Pulmonary Function in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Journal of Clinical Densitometry*. 2015;18(4):506-511.
45. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of Lung Function to Severity of Osteoporosis in Women. *American Review of Respiratory Disease*. 1990;141(1):68-71.
46. Bliuc D, Nguyen ND, Alarkawi D, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Accelerated bone loss and increased post-fracture mortality in elderly women and men. *Osteoporosis International*. 2015;26(4):1331-1339.
47. Schlosser V, Kuner E. Frakturen und Luxationen. In: Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York. *Traumatologie*. 3 ed.1980. p. 31-70.
48. Melton LJ. Epidemiology of fractures. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*. In: Lippincott-Raven Press. 2 ed.1995. p. 225-247.
49. Dyer SM, Crotty M, Fairhall N, Magaziner J, Beaupre LA, Cameron ID, et al. A critical review of the long-term disability outcomes following hip fracture. *BMC Geriatr*. 2016;16:158.
50. Gleisberg C, Follert P. Patienten mit hüftgelenknaher Femurfraktur: Anforderungen an eine Struktur- und Prozessrichtlinie zur Verbesserung der Versorgung: 2019. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/12/autorenbeitrag/12_verweildauer_femurfraktur_2/12_verweildauer_femurfraktur_2.html.
51. Cooper C. The Crippling Consequences of Fractures and Their Impact on Quality of Life. *The American Journal of Medicine*. 1997;103(2):S12-S19.

52. Autier P, Haentjens P, Bentin J, Baillon JM, Grivegnée AR, Closon MC, et al. Costs Induced by Hip Fractures: A Prospective Controlled Study in Belgium. *Osteoporosis International*. 2000;11(5):373-380.
53. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, Hornig J, McElhaney JE, Brant R, et al. Mortality and Institutionalization Following Hip Fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2000;48(3):283-288.
54. Schulz C, Reber K, König HH. Patient and regional characteristics as sources of variation in care dependence after femoral fracture; 17. Deutscher Kongress für Versorgungsforschung 2018. Berlin, Germany. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: <https://www.egms.de/static/de/meetings/dkvf2018/18dkvf003.shtml>.
55. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet*. 1999;353(9156):878-882.
56. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality Risk Associated With Low-Trauma Osteoporotic Fracture and Subsequent Fracture in Men and Women. *The Journal of the American Medical Association*. 2009;301(5):513-521.
57. Giangregorio LM, Leslie WD. Time Since Prior Fracture Is a Risk Modifier for 10-Year Osteoporotic Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25(6):1400-1405.
58. Harvey NC, McCloskey EV. Lücken und Lösungen im Bereich Knochengesundheit: Globaler Leitfaden für eine bessere Versorgung. *International Osteoporosis Foundation (IOF)*, 2016.
59. Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of Subsequent Fracture After Low-Trauma Fracture in Men and Women. *Journal of the American Medical Association*. 2007;297(4):387-394.
60. Lems WF, Raterman HG. Critical issues and current challenges in osteoporosis and fracture prevention. An overview of unmet needs. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2017;9(12):299-316.
61. Nevitt MC, Ross PD, Palermo L, Musliner T, Genant HK, Thompson DE. Association of Prevalent Vertebral Fractures, Bone Density, and Alendronate Treatment With Incident Vertebral Fractures: Effect of Number and Spinal Location of Fractures. *Bone*. 1999;25(5):613-619.
62. Siris ES, Genant HK, Laster AJ, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Enhanced prediction of fracture risk combining vertebral fracture status and BMD. *Osteoporosis International*. 2007;18(6):761-770.
63. Hadji P, Schweikert B, Ansorge S, Dunkel J, Toth E. Risk of subsequent fracture after osteoporosis related fracture: results from a real world German Sick Fund analysis [P 31]. *Osteologie*; Dresden, Deutschland. 2018. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0038-1636979.pdf>.

64. Lee SH, Chen IJ, Li YH, Fan Chiang CY, Chang CH, Hsieh PH. Incidence of second hip fractures and associated mortality in Taiwan: A nationwide population-based study of 95,484 patients during 2006-2010. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*. 2016;50(4):437-442.
65. Mallmin H, Ljunghall S, Persson I, Naessén T, Krusemo UB, Bergström R. Fracture of the Distal Forearm as a Forecaster of Subsequent Hip Fracture: A Population-Based Cohort Study with 24 Years of Follow-Up. *Calcified Tissue International*. 1993;52(4):269-272.
66. Eastell R. Forearm Fracture. *Bone*. 1996;18(3):S203-S207.
67. Cuddihy MT, Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM, Melton LJ. Forearm fractures as predictors of subsequent osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*. 1999;9(6):469-475.
68. Pritchard JM, Giangregorio LM, Ioannidis G, Papaioannou A, Adachi JD, Leslie WD. Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes. *Osteoporosis International*. 2012;23(3):957-962.
69. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime Risks of Hip, Colles', or Vertebral Fracture and Coronary Heart Disease Among White Postmenopausal Women. *Archives of Internal Medicine*. 1989;149(11):2445-2448.
70. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Population-Based Study of Survival after Osteoporotic Fractures. *American Journal of Epidemiology*. 1993;137(9):1001-1005.
71. Berry SD, Samelson EJ, Hannan MT, McLean RR, Lu M, Cupples LA, et al. Second Hip Fracture in Older Men and Women: The Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167(18):1971-1976.
72. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. Verordnungsschwerpunkte nach Indikation. In: Klauber J. *Arzneiverordnungs-Report 2017*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017. p. 6-11.
73. Brecht JG, Schädlich PK. Burden of illness imposed by osteoporosis in Germany. *Health Economics in Prevention and Care*. 2000;1(1):26-32.
74. Bleibler F, Rapp K, Jaensch A, Becker C, König HH. Expected lifetime numbers and costs of fractures in postmenopausal women with and without osteoporosis in Germany: a discrete event simulation model. *BMC Health Services Research*. 2014;14:284.
75. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis*. 2013;8:137.
76. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.

77. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010;13(5):419-428.
78. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Medikationskatalog 2020 Osteoporose: 2020. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/medikationskatalog.php>.
79. ALIUD PHARMA® GmbH. Fachinformation Risedronat AL 75 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2015). 2015.
80. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Aclasta® 5 mg Infusionslösung (Stand: Juli 2019). 2019.
81. Amgen Europe B.V. Fachinformation Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2020). 2020.
82. Ibigen s.r.l. Fachinformation Ibandronsäure Ibisqus 3 mg Injektionslösung (Stand: April 2013). 2013.
83. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Fachinformation Evista® 60 mg Filmtabletten (Stand: Oktober 2017). 2017.
84. STADA Arzneimittel AG. Fachinformation Movymia® 20 Mikrogramm/ 80 Mikroliter Injektionslösung (Stand: April 2019). 2019.
85. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten (Stand: Februar 2018). 2018.
86. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Alendronsäure Heumann 70 mg Tabletten (Stand: Oktober 2018). 2018.
87. Atnahs Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Bonviva® 150 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2019). 2019.
88. Theramex Ireland Limited. Fachinformation Actonel® einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: November 2018). 2018.
89. Theramex Ireland Limited. Fachinformation Actonel® 5 mg Filmtabletten (Stand: November 2018). 2018.
90. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*. 1996;348(9041):1535-1541.
91. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(18):1809-1822.

92. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women With Low Bone Density but Without Vertebral Fractures. *Journal of the American Medical Association*. 1998;280(24):2077-2082.
93. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of the American Medical Association*. 1999;282(14):1344-1352.
94. Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, Herings RM. Determinants of non-compliance with bisphosphonates in women with postmenopausal osteoporosis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008;24(5):1337-1344.
95. Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, Giannini S, Minisola S, Sinigaglia L, et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis International*. 2006;17(6):914-921.
96. Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Bone modeling and remodeling: potential as therapeutic targets for the treatment of osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2016;8(6):225-235.
97. Amgen GmbH. Prolia® (Denosumab) - Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe bezüglich des Risikos atypischer Femurfrakturen bei Patienten, die mit Prolia® (Denosumab) behandelt wurden. 2013.
98. Amgen GmbH. Prolia® 60 mg (Denosumab) - Wichtige aktualisierte Informationen für Angehörige der medizinischen Heilberufe, um die Risiken für das Auftreten von Kieferosteonekrosen und Hypokalzämien zu minimieren. 2014.
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i.V.m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. 2016.
100. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(5):412-420.
101. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(16):1532-1543.
102. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis (including Supplementary Appendix). *New England Journal of Medicine*. 2017;377(15):1417-1427.
103. Pinedo-Villanueva R, Charokopou M, Toth E, Donnelly K, Cooper C, Prieto-Alhambra D, et al. Imminent fracture risk assessments in the UK FLS setting: implications and challenges. *Arch Osteoporos*. 2019;14(1):12.

104. Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, et al. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2018;33(7):1219-1226.
105. IPAM e.V. Real world treatment of postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture. 2020.
106. Wilke T, Mueller S, Groth A, Fuchs A, Seitz L, Kienhofer J, et al. Treatment-dependent and treatment-independent risk factors associated with the risk of diabetes-related events: a retrospective analysis based on 229,042 patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2015;14:14.
107. Wilke T, Groth A, Pfannkuche M, Harks O, Fuchs A, Maywald U, et al. Real life anticoagulation treatment of patients with atrial fibrillation in Germany: extent and causes of anticoagulant under-use. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;40(1):97-107.
108. Wilke T, Groth A, Müller S, Hastedt C, Fuchs A, Maywald U. Interruption/Bridging of VKA Treatment of Patients with Atrial Fibrillation: Analysis of Incidence and Clinical Outcomes Based on a German Claims Based Data Set. *Value in Health*. 2013;16(7):A517.
109. Wilke T, Groth A, Mueller S, Pfannkuche M, Verheyen F, Linder R, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation: an analysis based on 8.3 million patients. *Europace*. 2013;15(4):486-493.
110. Wilke T, Boettger B, Berg B, Groth A, Mueller S, Botteman M, et al. Epidemiology of urinary tract infections in type 2 diabetes mellitus patients: An analysis based on a large sample of 456,586 German T2DM patients. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2015;29(8):1015-1023.
111. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *German Medical Science*. 2017;15.
112. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Tabelle 12421-0002 - Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stand: 30.04.2018). 2018.
113. Bundesversicherungsamt. Festlegung der Krankheitsauswahl für das Ausgleichsjahr 2017 - Anlage 3 Berechnungsergebnisse - Krankheitsliste: 2017. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: <https://www.bundesversicherungsamt.de/risikostrukturausgleich/festlegungen.html>.

114. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland für das Jahr 2016: 2020. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
115. UCB Pharma GmbH. Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland. 2020.
116. Xcenda GmbH. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Romosozumab. 2020.
117. Povoroznyuk VV, Grygorieva NV, Kanis JA, McClokey E, Johansson H, Harvey NC, et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. Archives of Osteoporosis. 2017;12(1):53.
118. Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, et al. Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. Bone. 2003;33(4):522-532.
119. Bezin J, Girodet PO, Rambelomanana S, Touya M, Ferreira P, Gilleron V, et al. Choice of ICD-10 codes for the identification of acute coronary syndrome in the French hospitalization database. Fundam Clin Pharmacol. 2015;29(6):586-591.
120. Coloma PM, Valkhoff VE, Mazzaglia G, Nielsson MS, Pedersen L, Molokhia M, et al. Identification of acute myocardial infarction from electronic healthcare records using different disease coding systems: a validation study in three European countries. BMJ Open. 2013;3(6).
121. Aboa-Eboule C, Mengue D, Benzenine E, Hommel M, Giroud M, Bejot Y, et al. How accurate is the reporting of stroke in hospital discharge data? A pilot validation study using a population-based stroke registry as control. J Neurol. 2013;260(2):605-613.
122. Haesebaert J, Termoz A, Polazzi S, Mouchoux C, Mechtouff L, Derex L, et al. Can hospital discharge databases be used to follow ischemic stroke incidence? Stroke. 2013;44(7):1770-1774.
123. Krarup LH, Boysen G, Janjua H, Prescott E, Truelsen T. Validity of stroke diagnoses in a National Register of Patients. Neuroepidemiology. 2007;28(3):150-154.
124. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: 2018. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben. Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

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, gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Osteoporose-Therapie (1).

In diesem AWG hat der G-BA als zVT die Antiresorptiva Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab zur Auswahl bestimmt (2). Im Folgenden werden sowohl für Romosozumab als zu bewertendes Arzneimittel (zbAM) als auch für die genannten Wirkstoffe der zVT die Kosten für die GKV dargestellt.

Das sequenzielle Therapieregime von Romosozumab setzt sich zusammen aus einer Impulstherapie (monatliche Injektion von Romosozumab über einen Zeitraum von 12 Monaten) und einer sich anschließenden antiresorptiv wirkenden Folgetherapie, um den positiven Effekt von Romosozumab auf den Knochenaufbau langfristig aufrechtzuerhalten (Abbildung 3-2). Der anhaltende Langzeiteffekt von Romosozumab gefolgt von einer antiresorptiven Therapie über bis zu 48 Monate wird in Modul 4 belegt.

Auch in der aktuellen Literatur und im Berichtsplan des IQWiG (Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose) wird die Bedeutung von Therapiesequenzen als Behandlungsstrategie adressiert (3, 4).

Um die Kostenberechnung für das oben genannte Behandlungsregime umfassend darzustellen, werden im Folgenden die effektiven Kosten von Romosozumab für den Behandlungszeitraum von einem Jahr im Vergleich zu den oben genannten Wirkstoffen der zVT dargestellt (1. Jahr). Zusätzlich werden die Behandlungskosten der antiresorptiven Folgetherapie von Romosozumab im Vergleich zur zVT ab dem zweiten Therapiejahr (Folgejahre) abgebildet (Abbildung 3-2; (5)).

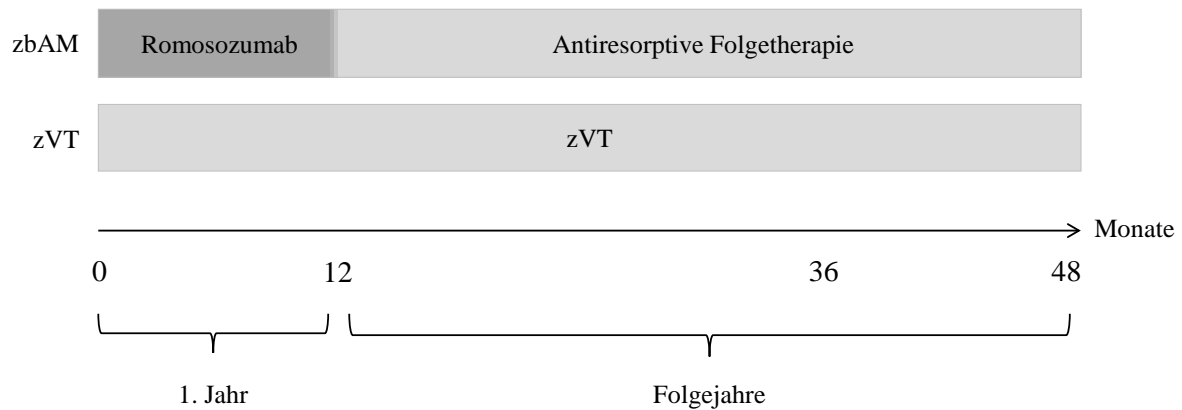


Abbildung 3-2: Sequenzielles Therapieregime von Romosozumab beispielhaft dargestellt für einen Zeitraum von 48 Monaten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da Romosozumab entsprechend der Fachinformation maximal für 12 Monate verabreicht werden darf, fallen ab dem zweiten Therapiejahr keine Kosten für den Wirkstoff mehr an.

Neben den oben beschriebenen Wirkstoffen der zVT ist in Deutschland auch Ibandronsäure als antiresorptiver Wirkstoff zugelassen und wird entsprechend im Dossier als antiresorptiv wirkende Folgetherapie von Romosozumab, aber nicht als zVT gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt.

Die Zielpopulation im vorliegenden AWG umfasst postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko unter Ausschluss von Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie. Da die Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen identisch mit denen der Zielpopulation sind, werden alle Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch, Kosten der Arzneimittel, zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen und Jahrestherapiekosten im Folgenden nur für die Zielpopulation dargestellt – gelten jedoch gleichermaßen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen.

Sofern Arzneimittel in einer Festbetragsgruppe eingruppiert sind, wird für die Kostenberechnung der Festbetrag herangezogen und als Fertigarzneimittel ein Präparat, gemäß der definierten Kriterien in Abschnitt 3.3.3, angegeben. Ist ein Wirkstoff keiner Festbetragsgruppe zugeordnet, so werden die Preise der LAUER-TAXE[®] entnommen und das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel für die Kostenberechnung berücksichtigt. Wenn für ein Präparat mehrere Packungsgrößen zur Auswahl stehen, wird die wirtschaftlichste Packungsgröße der Kostenberechnung zugrunde gelegt. Bei Verfügbarkeit unterschiedlicher Applikationsarten (intravenös (i. v.), per os (p. o.)) werden die Kosten für beide Therapieformen dargestellt.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte werden im weiteren Verlauf die folgenden Beispielpräparate für die Kostenberechnung herangezogen:

- Alendronsäure: Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten/ Alendronsäure Heumann 70 mg Tabletten (6, 7)
- Risedronsäure: Actonel[®] 5 mg Filmtabletten/ Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten (8, 9)/ Risedronat AL 75 mg Filmtabletten (10)
- Zoledronsäure: Aclasta[®] 5 mg Infusionslösung (11)
- Ibandronsäure p. o.: Bonviva 150 mg Filmtabletten (12)
- Ibandronsäure i. v.: Ibandronsäure Ibisqus 3 mg Injektionslösung (13)

Für den Wirkstoff Denosumab ist für die Therapie der Osteoporose nur ein Präparat (Prolia[®] 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze) auf dem deutschen Markt verfügbar (14).

Alle Berechnungen basieren auf ungerundeten Zahlen. Für die Darstellungen von Zwischenergebnissen sowie für das Gesamtergebnis wurde kaufmännisch, auf die zweite Nachkommastelle, gerundet. Da angebrochene Packungen mit Tabletten weiterverwendet werden können, entsteht kein Verwurf, der für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden muss (5).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden.

Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Romosozumab	Zielpopulation	210 mg, s. c., 1 x/Monat	12	1
gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:				
• Alendronsäure		10 mg, p. o., 1 x/Tag	365	1
		70 mg, p. o., 1 x/Woche	52	1
• Risedronsäure		5 mg, p. o., 1 x/Tag	365	1
		35 mg, p. o., 1 x/Woche	52	1
		75 mg, p. o., jeweils an 2 Tagen im Monat	12	2
• Zoledronsäure		5 mg, i. v., 1 x/Jahr	1	1
• Denosumab		60 mg, s. c., halbjährlich	2	1
• Ibandronsäure p. o. ^a	150 mg, p. o., 1 x/Monat	12	1	
• Ibandronsäure i. v. ^a	3 mg, i. v., vierteljährlich	4	1	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alendronsäure	Zielpopulation	10 mg, p. o., 1 x/Tag	365	1
		70 mg, p. o., 1 x/Woche	52	1
Risedronsäure		5 mg, p. o., 1 x/Tag	365	1
		35 mg, p. o., 1 x/Woche	52	1
		75 mg, p. o., jeweils an 2 Tagen im Monat	12	2
Zoledronsäure		5 mg, i. v., 1 x/Jahr	1	1
Denosumab		60 mg, s. c., halbjährlich	2	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.</p> <p>Quelle: (1, 6-14)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Informationen zum Behandlungsmodus von Romosozumab und den vom G-BA bestimmten Wirkstoffen der zVT sowie der weiteren antiresorptiv wirkenden Folgetherapie Ibandronsäure wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 6-14).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	
Zu bewertendes Arzneimittel				
Romosozumab	Zielpopulation	210 mg, s. c., 1 x/Monat	12	
gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:				
• Alendronsäure		10 mg, p. o., 1 x/Tag	365	
		70 mg, p. o., 1 x/Woche	52	
• Risedronsäure		5 mg, p. o., 1 x/Tag	365	
		35 mg, p. o., 1 x/Woche	52	
		75 mg, p. o., jeweils an 2 Tagen im Monat	24	
• Zoledronsäure		5 mg, i. v., 1 x/Jahr	1	
• Denosumab		60 mg, s. c., halbjährlich	2	
• Ibandronsäure p. o. ^a	150 mg, p. o., 1 x/Monat	12		
• Ibandronsäure i. v. ^a	3 mg, i. v., vierteljährlich	4		
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alendronsäure	Zielpopulation	10 mg, p. o., 1 x/Tag	365	
		70 mg, p. o., 1 x/Woche	52	
Risedronsäure		5 mg, p. o., 1 x/Tag	365	
		35 mg, p. o., 1 x/Woche	52	
		75 mg, p. o., jeweils an 2 Tagen im Monat	24	
Zoledronsäure		5 mg, i. v., 1 x/Jahr	1	
Denosumab		60 mg, s. c., halbjährlich	2	
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.</p> <p>Quelle: (1, 6-14)</p>				

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Romosozumab	Zielpopulation	12	210 mg	$210 \text{ mg} * 12 = 2.520 \text{ mg}$
gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:				
• Alendronsäure		365	10 mg	$10 \text{ mg} * 365 = 3.650 \text{ mg}$
		52	70 mg	$70 \text{ mg} * 52 = 3.640 \text{ mg}$
• Risedronsäure		365	5 mg	$5 \text{ mg} * 365 = 1.825 \text{ mg}$
		52	35 mg	$35 \text{ mg} * 52 = 1.820 \text{ mg}$
		24	75 mg	$75 \text{ mg} * 24 = 1.800 \text{ mg}$
• Zoledronsäure		1	5 mg	$5 \text{ mg} * 1 = 5 \text{ mg}$
• Denosumab	2	60 mg	$60 \text{ mg} * 2 = 120 \text{ mg}$	
• Ibandronsäure p. o. ^a	12	150 mg	$150 \text{ mg} * 12 = 1.800 \text{ mg}$	
• Ibandronsäure i. v. ^a	4	3 mg	$3 \text{ mg} * 4 = 12 \text{ mg}$	
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alendronsäure	Zielpopulation	365	10 mg	$10 \text{ mg} * 365 = 3.650 \text{ mg}$
		52	70 mg	$70 \text{ mg} * 52 = 3.640 \text{ mg}$
Risedronsäure		365	5 mg	$5 \text{ mg} * 365 = 1.825 \text{ mg}$
		52	35 mg	$35 \text{ mg} * 52 = 1.820 \text{ mg}$
		24	75 mg	$75 \text{ mg} * 24 = 1.800 \text{ mg}$

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zoledronsäure		1	5 mg	5 mg*1 = 5 mg
Denosumab		2	60 mg	60 mg*2 = 120 mg
a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (1, 5-14)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Informationen sind den Angaben der entsprechenden Fachinformationen entnommen (1, 5-14).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-13: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht- medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Romosozumab	210 mg: 953,67 € (2 Fertigpens, N1)	899,71 € [1,77 €; 52,19 €]
gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:		
• Alendronsäure	10 mg: 64,13 € (112 Tabletten, N3) 70 mg: 50,65 € (12 Tabletten, N3)	62,36 € [1,77 €; 0,00 €] 48,88 € [1,77 €; 0,00 €]
• Risedronsäure	5 mg: 64,13 € (98 Filmtabletten, N3) 35 mg: 59,67 € (12 magensaftresistente Tabletten, N3) 75 mg: 59,67 € (6 Filmtabletten, N3)	62,36 € [1,77 €; 0,00 €] 54,05 € [1,77 €; 3,85 €] 57,90 € [1,77 €; 0,00 €]
• Zoledronsäure	5 mg: 512,59 € (1 Infusionslösung, N1)	471,15 € [1,77 €; 39,67 €]
• Denosumab	60 mg: 321,95 € (1 Fertigspritze, N1)	302,97 € [1,77 €; 17,21 €]
• Ibandronsäure p. o. ^e	150 mg: 59,67 € (3 Filmtabletten, N3)	57,90 € [1,77 €; 0,00 €]
• Ibandronsäure i. v. ^e	3 mg: 113,78 € (1 Injektionslösung, N1)	108,56 € [1,77 €; 3,45 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Alendronsäure	10 mg: 64,13 € (112 Tabletten, N3) 70 mg: 50,65 € (12 Tabletten, N3)	62,36 € [1,77 €; 0,00 €] 48,88 € [1,77 €; 0,00 €]
Risedronsäure	5 mg: 64,13 € (98 Filmtabletten, N3) 35 mg: 59,67 € (12 magensaftresistente Tabletten, N3) 75 mg: 59,67 € (6 Filmtabletten, N3)	62,36 € [1,77 €; 0,00 €] 54,05 € [1,77 €; 3,85 €] 57,90 € [1,77 €; 0,00 €]
Zoledronsäure	5 mg: 512,59 € (1 Infusionslösung, N1)	471,15 € [1,77 €; 39,67 €]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nicht- medikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Denosumab	60 mg: 321,95 €(1 Fertigspritze, N1)	302,97 € [1,77 €; 17,21€]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 €). b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. c: Festbetrag Stufe III (15). d: Gemäß § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt. Es werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE® ausgewiesen sind. e: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (16)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Wirkstärken, Darreichungsformen, Packungsgrößen sowie zu den Preisen und Rabatten des zu bewertenden Arzneimittels, dessen potenziellen Folgetherapien sowie der jeweiligen Wirkstoffe der zVT im AWG wurden der LAUER-TAXE® entnommen (Stand: 01.02.2020, (16)).

Für erstattungsfähige Arzneimittel, die nicht Bestandteil einer Festbetragsgruppe sind, ergibt sich der angegebene Preis aus dem in der LAUER-TAXE® ausgewiesenen Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer, abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Für unterlagengeschützte Präparate sowie nicht festbetragsgebundene Arzneimittel wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt. Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel („Generika“) wurde abweichend hiervon ein Abschlag von 6 % auf den HAP bemessen. Für Generika und festbetragsgebundene Arzneimittel wurde zusätzlich nach § 130a Abs. 3b SGB V ein Rabatt von 10 % vom HAP berücksichtigt. Bei Arzneimitteln, bei denen nach dem 1. August 2009 der HAP durch den Hersteller erhöht wurde, wird nach § 130a Abs. 3a SGB V zusätzlich ein Preismoratoriumsrabatt abgezogen – wobei der seit 2018 gesetzlich fixierte Inflationsausgleich und eine Preiserhöhung für festbetragsgebundene Arzneimittel hiervon unberührt bleiben. Entsprechend § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wurde bei festbetragsgebundenen Arzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit dem 1. Januar 2007) nicht noch einmal berücksichtigt.

Deshalb werden ausschließlich die tatsächlichen Herstellerabschläge herangezogen, die in der LAUER-TAXE[®] ausgewiesen sind. Dieses Vorgehen ermöglicht es, die effektiv zu Lasten der GKV anfallenden Jahrestherapiekosten zu kalkulieren.

Wenn mehrere Präparate eines Wirkstoffs zur Verfügung standen, wurde das wirtschaftlichste Präparat für die Kostenberechnung herangezogen.

Die oben beschriebene Vorgehensweise zur Berechnung der jeweiligen AVP inklusive Mehrwertsteuer (abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte) wird im Folgenden am Beispiel von Romosozumab (2 Fertigs pens je 105 mg) dargestellt:

1. Berechnung des Apothekeneinkaufspreises (AEP):

Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers/Herstellerabgabepreis (APU/HAP; 745,56 €) + 3,15 % Großhandelszuschlag (23,49 €) + Festzuschlag (0,70 €)
= 769,75 €

2. Berechnung des AVP brutto:

AEP (769,75 €) + 3 % Apothekenzuschlag (23,09 €) + fixer Apothekenzuschlag (8,35 €) + Notfallpauschale (0,21 €) + 19 % Mehrwertsteuer (152,27 €)
= 953,67 €

3. Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte:

AVP (953,67 €) – 7 % Herstellerabschlag vom HAP (52,19 €) – 1,77 € Gesetzlicher Apothekenabschlag
= 899,71 €

Es ergeben sich somit Kosten für die GKV in Höhe von 899,71 € pro Packung (2 Fertigs pens je 105 mg).

Orale Bisphosphonate befinden sich in einer Festbetragsgruppe der Stufe III (15). Hierbei wurden vorzugsweise die wirtschaftlichsten Präparate, bei denen der in der LAUER-TAXE[®] ausgewiesene AVP dem Festbetrag entspricht, ausgewählt.

Wenn mehrere Präparate eines Wirkstoffes mit dem gleichen AVP zur Verfügung standen, wurde für die Darstellung der Kosten ein Beispielpräparat unter Berücksichtigung der nachfolgenden Kriterien ausgewählt:

- sofern verschiedene Präparate desselben Wirkstoffes zu einem AVP, der identisch zum Festbetrag war, zur Verfügung standen, wurde das Präparat ausgewählt, dessen Hersteller den vollen oder einen anteiligen Rabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V zu leisten hat.

- sofern verschiedene Wirkstärken von einem Wirkstoff vorliegen (z. B. Alendronsäure 10 mg und 70 mg), wurde vorzugsweise das Präparat ausgewählt, das alle zur Verfügung stehenden Wirkstärken abdeckt.
- sofern ein Originalpräparat unter Berücksichtigung der genannten Kriterien verfügbar ist, wurde dieses ausgewählt.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Romosozumab	Zielpopulation	n. a.	n. a.	n. a.
gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:				
• Alendronsäure		n. a.	n. a.	n. a.
• Risedronsäure		n. a.	n. a.	n. a.
• Zoledronsäure		Bestimmung der Kreatinin-Clearance: Die Kreatinin-Clearance sollte vor jeder Verabreichung auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden.	1 je Verabreichung	1
• Denosumab		Kontrolle des Kalziumspiegels: Vor jeder Anwendung wird eine klinische Kontrolle des Kalziumspiegels empfohlen.	1 je Anwendung	2
• Ibandronsäure p. o. ^a		n. a.	n. a.	n. a.
• Ibandronsäure i. v. ^a		n. a.	n. a.	n. a.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Alendronsäure	Zielpopulation	n. a.	n. a.	n. a.
Risedronsäure		n. a.	n. a.	n. a.
Zoledronsäure		Bestimmung der Kreatinin-Clearance: Die Kreatinin-Clearance sollte vor jeder Verabreichung auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden.	1 je Verabreichung	1
Denosumab		Kontrolle des Kalziumspiegels: Vor jeder Anwendung wird eine klinische Kontrolle des Kalziumspiegels empfohlen.	1 je Anwendung	2
<p>a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (1, 6-11, 13, 14)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Romosozumab, dessen potenziellen Folgetherapien sowie den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe der zVT im AWG entnommen (1, 6-11, 13, 14).

Für Zoledronsäure empfiehlt die Fachinformation vor jeder Verabreichung eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance auf Basis des gegenwärtigen Körpergewichtes und unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel. Die Gabe von Zoledronsäure erfolgt gemäß Fachinformation einmal jährlich, sodass auch die Bestimmung der Kreatinin-Clearance einmal jährlich anfällt (11).

Vor jeder Anwendung von Denosumab wird gemäß Fachinformation eine klinische Kontrolle des Kalziumspiegels empfohlen (14). Ausgehend von zwei Behandlungen pro Jahr sind jährlich zwei Kontrollen des Kalziumspiegels zu Lasten der GKV zu erwarten.

Während der Osteoporose-Therapie sollen laut Fachinformationen alle Patienten ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten (13). Die Angaben zur Dosierung wurden der aktuellen Leitlinie des DVO entnommen. Demnach sollten täglich 1.000 mg Kalzium und 800-1.000 I. E. Vitamin D verabreicht werden (17).

Zusätzlich zu den in Tabelle 3-14 dargestellten Kosten sind aus den relevanten Fachinformationen weitere für die GKV relevante Kosten zu erwarten, die jedoch aufgrund ihres patientenindividuellen Auftretens nicht genau quantifiziert und deshalb nicht für die Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt werden können. Die Maßnahmen sind in der nachfolgenden Tabelle 3-15 zusammengefasst.

Tabelle 3-15: Übersicht der weiteren notwendigen GKV-Leistungen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß Fachinformation

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen		Romozumab	Alendronsäure	Risedronsäure	Zoledronsäure	Denosumab	Ibandronsäure p. o./i. v.^a
Andere Störungen des Mineralstoffhaushalts	Andere Erkrankungen, die den Mineralstoffwechsel beeinträchtigen (wie Vitamin D-Mangel und Hypoparathyreoidismus), sollten ebenfalls adäquat behandelt werden. Bei diesen Patienten sollte unter Therapie das Serum-Kalzium sowie Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.	X	X	X	X	X	X
	Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels sind bei Beginn der Therapie zu behandeln.	X	X	X	X	X	X
Kieferosteonekrose	Patienten, bei denen eine Kieferosteonekrose vermutet wird oder bei denen sich eine Kieferosteonekrose unter der Medikation entwickelt, sollten eine Behandlung durch einen Zahnarzt oder Kieferchirurgen erhalten.	X	-	-	X	X	X
	Bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren und/oder einer schlechten Zahngesundheit sollte eine zahnärztliche Untersuchung mit geeigneten Präventionsmaßnahmen vor einer medikamentösen Behandlung mit in Betracht gezogen werden. Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und über alle oralen Symptome wie bewegliche Zähne, Schmerzen und Schwellungen zu berichten.	X	X	X	X	X	X
Atypische Femurfrakturen	Bei Patienten mit neuen oder ungewöhnlichen Schenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen sollte eine unvollständige Femurfraktur ausgeschlossen werden. Patienten mit einer atypischen Femurfraktur sollten auch auf Symptome und Anzeichen einer kontralateralen Fraktur überprüft werden.	X	X	X	X	X	X

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen		Romosozumab	Alendronsäure	Risedronsäure	Zoledronsäure	Denosumab	Ibandronsäure p. o./i. v.^a
Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs	Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.	-	X	X	X	X	X
Ösophageale Reaktionen	Der Arzt sollte aufmerksam auf alle Anzeichen oder Symptome einer möglichen Reaktion am Ösophagus achten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Medikation bei Symptomen einer Ösophagusreizung wie Dysphagie, Schmerzen beim Schlucken, retrosternalen Schmerzen oder neu aufgetretenem oder sich verschlimmerndem Sodbrennen abzusetzen und den Arzt aufzusuchen.	-	X	X	-	-	X ^b
Sonstiges	Symptome, die auf kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall hindeuten, sollten sofort medizinisch abgeklärt werden.	X	-	-	-	-	-
	Die Häufigkeit der Symptome, welche innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung auftreten, kann durch Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Verabreichung reduziert werden.	-	-	-	X	-	-
	Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenfunktionsstörungen sollte die Überwachung des Serumkreatinins in Betracht gezogen werden.				X		
<p>a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung.</p> <p>b: Angaben gelten nur für Ibandronsäure oral verabreicht.</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.</p> <p>Quelle: (1, 6-11, 13, 14)</p>							

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zoledronsäure: Bestimmung der Kreatinin-Clearance	10,00 €(EBM-Ziffer 32197)
Denosumab: Kontrolle des Kalziumspiegels	0,25 €(EBM-Ziffer 32082) und 0,80 €(EBM-Ziffer 32089)
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (11, 14, 18)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, dessen potenziellen Folgetherapien sowie den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe der zVT im AWG entnommen (11, 14).

Für die Ermittlung der für die GKV zu erwartenden Kosten für die Bestimmung der Kreatinin-Clearance und der Kontrolle des Kalziumspiegels wurden die Angaben aus dem Katalog des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) herangezogen (Stand: 1. Quartal 2020 (18)).

Um die Kosten für die Bestimmung der Kreatinin-Clearance für Zoledronsäure zu ermitteln, wurde die EBM-Ziffer 32197 (Bestimmung der Harnstoff-, Phosphat- und/oder Kalzium-Clearance, ggf. inkl. Kreatinin-Clearance) verwendet. Demnach belaufen sich die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei einer Therapie mit Zoledronsäure auf 10,00 € pro Bestimmung.

Für Denosumab setzen sich die Kosten für die Kontrolle des Kalziumspiegels aus der EBM-Ziffer 32082 (Bestimmung von Kalzium; 0,25 €) und der EBM-Ziffer 32089 (Gebühr für Einzelbestimmung; 0,80 €) zusammen. Insgesamt ergeben sich somit Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Höhe von 1,05 € für die einmalige Kontrolle des Kalziumspiegels – und folglich insgesamt 2,10 € pro Jahr.

Angaben zur Dosierung von Kalzium- und Vitamin D wurden der DVO-Leitlinie entnommen, um so die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die Therapie der Osteoporose zu bestimmen. Laut DVO wird eine tägliche Gabe von 1.000 mg Kalzium und 800-1.000 I. E. Vitamin D empfohlen (17).

Da Kalzium und Vitamin D den Standard zur Therapie der Osteoporose als schwerwiegende Erkrankung darstellt (Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie: Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (*over the counter* (OTC)-Übersicht) (19)), sind entsprechende Präparate zu Lasten der GKV verordnungsfähig, auch dann, wenn sie nicht verschreibungspflichtig sind.

Kalzium und Vitamin D sind sowohl als Kombinations- als auch als Monopräparate erhältlich. Die Angaben zu den Preisen und Rabatten wurden der LAUER-TAXE[®] entnommen (Stand: 01.02.2020, (16)). Präparate, die für die Berechnung der Kosten in Frage kamen, mussten die nachfolgende Kriterien erfüllen:

- ausschließlich den Wirkstoff Calciumcarbonat oder Colecalciferol oder beides enthalten,
- in den Wirkstärken Kalzium 1.000 mg und Vitamin D 800-1.000 I. E. vorliegen oder zu diesen Wirkstärken kombinierbar sein,
- verschreibungspflichtig oder gem. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie als zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V für die GKV verordnungsfähig sein,
- eine Zulassung im AWG haben,
- in einer erstattungsfähigen Packungsgröße erhältlich sein.

Die Berechnung der Kosten pro Packung erfolgte für erstattungsfähige Arzneimittel, die nicht Bestandteil einer Festbetragsgruppe sind sowie für Generika und festbetragsgebundene Arzneimittel (Kalzium als Monopräparat) wie in Abschnitt 3.3.3 beschrieben.

Unter Berücksichtigung der vorangestellten Kriterien wurde für die weitere Kostenberechnung das wirtschaftlichste Fertigarzneimittel unter den zur Verfügung stehenden Kombinations- und Monopräparaten ausgewählt. Für die tägliche Dosierung von 1.000 mg Kalzium und 800 I. E. Vitamin D konnte das Kombinationspräparat Calcium Vitamin D₃ acis[®] 500 mg/400 I. E. Kautabletten als kostengünstigstes Präparat identifiziert werden (Tabelle 3-17). Für die tägliche Dosierung von 1.000 mg Kalzium und 1.000 I. E. Vitamin D wurde das Kombinationspräparat Osteoplus[®], 1.000 mg/1.000 IE, Brausetabletten als wirtschaftlichstes Produkt ermittelt (Tabelle 3-17) (20, 21).

Die ausgewählten Präparate wurden anschließend für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen der Osteoporose-Therapie herangezogen, jedoch nicht explizit in Tabelle 3-18 ausgewiesen, da sie für alle Wirkstoffe gleichermaßen anfallen. Da der Bedarf an Vitamin D individuell variieren kann, wurden die Kosten für die zusätzlich notwendige GKV-Leistung in einer Spanne angegeben.

Tabelle 3-17: Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung Kalzium und Vitamin D

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
1.000 mg Kalzium und 800 I. E. Vitamin D		
Calcium Vitamin D ₃ acis® 500 mg/400 I. E. Kautabletten	500 mg/400 I. E.: 22,99 €(120 Kautabletten, N3)	21,14 € [1,15 €; 0,70 €]
1.000 mg Kalzium und 1.000 I. E. Vitamin D		
Osteoplus®, 1.000 mg/1.000 IE, Brausetabletten	1.000 mg/1.000 IE: 54,97 € (120 Brausetabletten, N3)	49,07 € [2,75 €; 2,16 €; 0,99€]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V b: Herstellerrabatt nach § 130a SGB V. c: Rabatte aufgrund des nach § 130a Abs. 3a SGB V definierten Preismoratoriums. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (16)		

Um die Kosten pro Tag für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen von Kalzium und Vitamin D zu ermitteln, wurde zuerst die Anzahl der benötigten Tabletten pro Tag bestimmt. Dieser Wert wurde anschließend mit den Kosten pro Packung verrechnet. Da angebrochene Packungen mit Tabletten weiterverwendet werden können, entsteht kein Verwurf, der für die Berechnung der Tagestherapiekosten berücksichtigt werden muss.

Eine Packung Calcium Vitamin D₃ acis® 500 mg/400 I. E. (N3) enthält 120 Kautabletten mit je 500 mg Kalzium und 400 I. E. Vitamin D₃ (21). Bei einer täglichen Dosierung von 1.000 mg Kalzium und 800 I. E. Vitamin D ergeben sich somit Tagestherapiekosten in Höhe von gerundet 0,35 €(21,14 €120 Kautabletten x 2 Stück pro Tag) (5).

Eine Packung Osteoplus®, 1.000 mg/1.000 IE Brausetabletten (N3) enthält 120 Brausetabletten mit je 1.000 mg Kalzium und 1.000 IE Vitamin D₃ (20). Bei einer täglichen Dosierung von 1.000 mg Kalzium und 1.000 IE. Vitamin D ergeben sich somit Tagestherapiekosten in Höhe von gerundet 0,41 €(49,07 €120 Brausetabletten) (5).

Insgesamt ergeben sich somit für die tägliche Gabe von Kalzium und Vitamin D Tagestherapiekosten in Höhe von 0,35 €0,41 €- folglich ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 128,60 €– 149,25 €

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Romosozumab	Zielpopulation	n. a.	n. a.
gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:			
• Alendronsäure		n. a.	n. a.
• Risedronsäure		n. a.	n. a.
• Zoledronsäure		Bestimmung der Kreatinin-Clearance	10,00 €
• Denosumab		Kontrolle des Kalziumspiegels	2,10 €
• Ibandronsäure p. o. ^a		n. a.	n. a.
• Ibandronsäure i. v. ^a	n. a.	n. a.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alendronsäure	Zielpopulation	n. a.	n. a.
Risedronsäure		n. a.	n. a.
Zoledronsäure		Bestimmung der Kreatinin-Clearance	10,00 €
Denosumab		Kontrolle des Kalziumspiegels	2,10 €
a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (5)			

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels, dessen potenziellen Folgetherapien sowie der jeweiligen Wirkstoffe der zVT im AWG entnommen (1, 6-11, 13, 14).

Durch Multiplikation der Kosten pro Leistung (Tabelle 3-16) mit der Anzahl der Leistungen pro Jahr ergeben sich die Jahrestherapiekosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient (Tabelle 3-18; (5)).

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Romosozumab 210 mg gefolgt von einer antiresorptiven Therapie mit:	Zielpopulation	<u>1. Jahr:</u> Arzneimittelkosten: 10.796,52 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>1. Jahr:</u> Arzneimittelkosten: 10.796,52 €
• Alendronsäure 10 mg		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 203,23 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 203,23 €
• Alendronsäure 70 mg		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 211,81 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 211,81 €
• Risedronsäure 5 mg		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 232,26 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 232,26 €
• Risedronsäure 35 mg		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 234,22 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 234,22 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
• Risedronsäure 75 mg	Zielpopulation	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 231,60 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 231,60 €
• Zoledronsäure 5 mg		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 471,15 €	Zusatzkosten: 10,00 €	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 471,15 € Zusatzkosten: 10,00 € Gesamtkosten: 481,15 €
• Denosumab 60 mg		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 605,94 €	Zusatzkosten: 2,10 €	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 605,94 € Zusatzkosten: 2,10 € Gesamtkosten: 608,04 €
• Ibandronsäure p. o. 150 mg ^a		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 231,60 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 231,60 €
• Ibandronsäure i. v. 3 mg ^a		<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 434,24 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	<u>Folgejahre:</u> Arzneimittelkosten: 434,24 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alendronsäure 10 mg	Zielpopulation	Arzneimittelkosten: 203,23 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 203,23 €
Alendronsäure 70 mg		Arzneimittelkosten: 211,81 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 211,81 €
Risedronsäure 5 mg		Arzneimittelkosten: 232,26 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 232,26 €
Risedronsäure 35 mg		Arzneimittelkosten: 234,22 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 234,22 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Risedronsäure 75 mg	Zielpopulation	Arzneimittelkosten: 231,60 €	Zusatzkosten: -	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 231,60 €
Zoledronsäure 5 mg		Arzneimittelkosten: 471,15 €	Zusatzkosten: 10,00 €	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 471,15 € Zusatzkosten: 10,00 € Gesamtkosten: 481,15 €
Denosumab 60 mg		Arzneimittelkosten: 605,94 €	Zusatzkosten: 2,10 €	Zusatzkosten: -	Arzneimittelkosten: 605,94 € Zusatzkosten: 2,10 € Gesamtkosten: 608,04 €
a: Vom G-BA nicht als zVT bestimmt und erst ab dem zweiten Therapiejahr in einer sequenziellen Therapie mit Romosozumab relevant für die Kostenberechnung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (5)					

Berechnung der Jahrestherapiekosten

Auf Basis des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient (Tabelle 3-12) und den zur Verfügung stehenden Packungsgrößen für das jeweilige Arzneimittel (Tabelle 3-13) wurde die Anzahl der benötigten Arzneimittelpackungen pro Patient pro Jahr ermittelt. Durch Multiplikation mit dem jeweiligen Packungspreis zu Lasten der GKV ergeben sich die Jahrestherapiekosten pro Patient. Die Jahrestherapiekosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden der Tabelle 3-18 entnommen und zu den Arzneimittelkosten addiert, um so die Gesamtkosten für die GKV pro Patient pro Jahr zu ermitteln (5).

Da für die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels ab dem zweiten Therapiejahr nicht mehr der humanisierte monoklonale Sklerostin-Antikörper Romosozumab, sondern eine antiresorptiv wirkende Osteoporose-Therapie (eine der vier genannten Wirkstoffe der zVT oder Ibandronsäure) herangezogen wird, unterscheiden sich die Kosten zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den Wirkstoffen der zVT ab dem zweiten Therapiejahr nicht bzw. kaum.

Somit fallen beispielsweise im ersten Therapiejahr für den humanisierten monoklonalen Sklerostin-Antikörper Romosozumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 10.796,52 € pro Patient an. Im Vergleich dazu liegen die Jahrestherapiekosten beispielsweise für Alendronsäure bei 203,23 €/pro Patient (Tabelle 3-19). Vergleicht man allerdings die 4-Jahrestherapiekosten pro Patient (beispielhaft gewählt aufgrund der vorliegenden Evidenz zum Langzeiteffekt von Romosozumab gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Osteoporose-Therapie über bis zu 48 Monate), so ergeben sich ab dem 2. Therapiejahr keine weiteren Arzneimittelkosten von Romosozumab für das sequenzielle Therapieregime (Abbildung 3-3). Dies bedeutet, dass sich für vier Therapiejahre eines sequenziellen Therapieregimes mit Romosozumab gefolgt von einer antiresorptiv wirkenden Therapie (z. B. Alendronsäure), die Kosten pro Patient auf insgesamt 11.406,21 € belaufen (10.796,52 € (Romosozumab, initiales Therapiejahr) + 3 x 203,23 € (Alendronsäure, jeweils 203,23 € für das 2.-4. Therapiejahr); Abbildung 3-3). Im Durchschnitt ergeben sich für dieses vierjährige Therapieregime dementsprechend Therapiekosten in Höhe von 2.851,55 € pro Patient pro Jahr (11.406,21 €/4 Jahre). Im Vergleich dazu liegen für eine über vier Jahre andauernde Therapie mit beispielsweise Alendronsäure die Kosten bei insgesamt 812,92 € pro Patient (203,23 € (Alendronsäure, initiales Therapiejahr) + 3 x 203,23 € (Alendronsäure, jeweils 203,23 € für das 2.-4. Therapiejahr; Abbildung 3-3)) und im Mittel bei 203,23 €/pro Patient pro Jahr. Insgesamt sind die anfallenden Kosten des zweiten bis vierten Therapiejahrs mit 609,69 € pro Patient somit identisch zwischen den beiden Therapieregimen (3 x 203,23 € (5)).

Die Arzneimittelkosten des humanisierten monoklonalen Sklerostin-Antikörpers Romosozumab im ersten Therapiejahr gegenüber den Wirkstoffen der zVT sind dementsprechend als einmalige Kosten des, im vorherigen Abschnitt und nachfolgend grafisch dargestellten, vierjährigen Therapieregimes zu betrachten.

Sequenzielles Therapieregime von Romosozumab

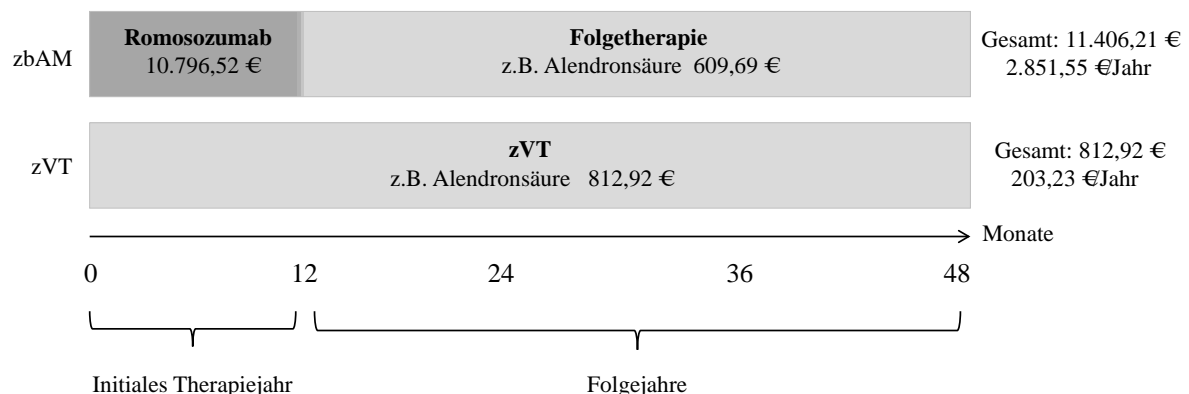


Abbildung 3-3: Kosten pro Patient für das sequenzielle Therapieregime von Romosozumab beispielhaft dargestellt für einen Zeitraum von 48 Monate im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure

Neben den genannten Wirkstoffen der zVT sind noch weitere medikamentöse Osteoporose-Therapien im AWG auf dem deutschen Markt verfügbar.

Für Patienten mit manifester Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko bedarf es aufgrund der meist sehr niedrigen Knochenmineraldichte, schlechten Knochenqualität und schlechten Knochenstruktur bzw. – stabilität einer schnell wirksamen, knochenaufbauenden Therapie, welche die Knochenstruktur nachhaltig verbessert. Neben Romosozumab ist zum aktuellen Zeitpunkt ausschließlich Teriparatid als knochenaufbauende Substanz auf dem deutschen Markt verfügbar. Gemäß der Fachinformation darf Teriparatid nur für insgesamt 24 Monate verabreicht werden (22). Die Kosten für eine 24-monatige Therapie mit Teriparatid belaufen sich pro Patient auf insgesamt 12.794,22 € (Berechnung der Kosten analog zu Abschnitt 3.3.3 und Abschnitt 3.3.5, (5)).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Neben Romosozumab sind in Deutschland weitere Wirkstoffe für die Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zugelassen. Gemäß der aktuellen Leitlinie des DVO sind dies:

- Bisphosphonate wie Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure,
- Denosumab,
- Raloxifen,
- Teriparatid.

Ausweislich der aktuellen Daten zur Versorgungssituation von Patienten mit Osteoporose mit neuen (inzidenten) vertebrealen oder neuen (inzidenten) femoralen Frakturen wird die weit überwiegende Mehrheit (74,4 % der therapierten Patienten) mit Bisphosphonaten behandelt-auf Denosumab kommen 22,2 %. Es ist nicht davon auszugehen, dass sich dieses Therapieverhalten in den nächsten Jahren deutlich verändern wird. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Verordnungsanteil von Teriparatid als knochenaufbauende Substanz stark durch den noch bis zum 17. Januar 2019 geltenden Therapiehinweis geprägt ist, der den Einsatz auf Patienten mit mindestens zwei neuen Frakturen in den letzten 18 Monaten und mangelndem Ansprechen auf eine adäquate Vorbehandlung mit oder Unverträglichkeiten gegenüber Bisphosphonaten oder Raloxifen limitiert hatte (17, 22, 23).

Entsprechend hat Teriparatid in anderen europäischen Ländern, bei denen kein Therapiehinweis existierte, insbesondere bei der Behandlung der manifesten Osteoporose einen größeren Stellenwert (24).

Bei den vorstehend beschriebenen Wirkstoffen handelt es sich entweder um antiresorptiv wirkende Wirkstoffe, die den übermäßigen Abbau von Knochen vermindern, ohne die abgebaute Knochensubstanz wiederherzustellen, oder um einen Wirkstoff mit knochenaufbauender Wirkung, der jedoch nicht die Knochenresorption hemmt.

Romosozumab stellt demgegenüber mit einem schnell einsetzenden dualen knochenaufbauenden und antiresorptiven Effekt einen relevanten therapeutischen Fortschritt im Vergleich zu den bisher im AWG der Osteoporose verfügbaren Therapieoptionen dar. Im Rahmen des umfassenden klinischen Entwicklungsprogramms an weltweit über 12.000 Patientinnen und Patienten konnte unter anderem gezeigt werden, dass Romosozumab der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure schon nach Ablauf eines Jahres signifikant überlegen ist, auch in Bezug auf Fraktur-Endpunkte, die für den Patienten unmittelbar erlebbar sind. Patienten mit insbesondere neuen (inzidenten) vertebralem Frakturen und neuen (inzidenten) 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 neuen (inzidenten) vertebralem Frakturen und neuen (inzidenten) Hüftfrakturen konzentriert.

Die Ermittlung der Anzahl von Patienten mit einer inzidenten vertebralem Fraktur bzw. einer Femurfraktur wurde auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen anonymisierten retrospektiven GKV-Routinedatenanalyse durchgeführt.

Für die Schätzung der Fraktur-Inzidenz in Deutschland für das Jahr 2016 wurden alle Patienten mit wenigstens einer ICD-Osteoporose-Diagnose im Zeitraum 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016, mit vertebralem Fraktur oder Femurfraktur in 2016 (jedoch ohne diese Frakturen im vorausgehenden Beobachtungszeitraum) betrachtet (Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einer inzidenten vertebralem Fraktur bzw. einer inzidenten Femurfraktur ohne steroidinduzierte Osteoporose unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall in der Historie in Deutschland im Jahr 2016

Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung	GKV-Versicherte (87,64 %)
191.434	167.772
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Extrapoliert und adjustiert auf die deutsche Gesamtbevölkerung ergeben sich wie in Tabelle 3-20 dargestellt, 191.434 postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einer inzidenten vertebralen Fraktur bzw. einer inzidenten Femurfraktur ohne steroidinduzierte Osteoporose unter Ausschluss der Patienten mit Myokardinfarkt und Schlaganfall in der Historie. Die Größe der benannten Population in der GKV wird auf Grundlage des Anteils der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung errechnet. Ausgehend von einer Gesamtbevölkerungszahl von 81.476.000 im Jahr 2016 in Deutschland (25) sowie einer Anzahl gesetzlich Versicherter in Höhe von 71.405.000 in 2016 (26) ergibt sich ein GKV-Anteil in Höhe von 87,64 %.

Unter Berücksichtigung dieses Anteils errechnet sich eine Anzahl an GKV-Patienten von 167.772 ($191.434/100 \cdot 87,64 \%$; Tabelle 3-20).

Wie zuvor beschrieben ist die Behandlung mit Romosozumab für Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert. Weitere Kontraindikationen bestehen bei Patienten mit unkorrigierter Hypokalzämie und einer Hypersensitivität gegenüber Romosozumab oder einem der Hilfsstoffe - diese Kontraindikationen sind nur für eine sehr geringe Zahl von Patienten relevant und werden daher im Folgenden nicht weiter berücksichtigt. Da gemäß der Zulassung von Romosozumab die Behandlung nur von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden sollte, kann angenommen werden, 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 bei Patienten mit inzidenten Frakturen ein Marktanteil von Romosozumab in Höhe von ca. 2 % für die ersten 12 Monate nach Markteinführung erwartet. Somit wird angenommen, dass im ersten Jahr nach Einführung deutlich unter 5.000 GKV-Patienten mit dem humanisierten monoklonalen Sklerostin-Antikörper Romosozumab therapiert werden.

Entsprechend dem in der Fachinformation empfohlenen Therapieregime reicht eine Impulstherapie mit Romosozumab über insgesamt 12 Monate aus, um einen Knochenaufbau zu induzieren. Bei der Anwendung von Romosozumab handelt es sich somit nicht um eine Dauertherapie: Während ein Teil der Patienten ihre Therapie mit Romosozumab beginnen, setzen andere Patienten nach 12 Monaten entsprechend der Fachinformation bereits ihre sequenzielle Therapie mit einem antiresorptiven Wirkstoff fort.

Aufgrund der stark ambulant geprägten Osteoporose-Versorgung in Deutschland und der monatlichen Verabreichung über einen Zeitraum von 12 Monaten hinweg, wird Romosozumab voraussichtlich zu mehr als 90 % im ambulanten Bereich Anwendung finden.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Basierend auf dem zu erwarteten Versorgungsanteil, ergeben sich für Romosozumab für die ersten 12 Monate Gesamtkosten von deutlich unter 20 Millionen € In diesem Kontext ist ebenfalls zu berücksichtigen, dass nicht alle der genannten Patienten am ersten Tag nach Markteinführung mit dem humanisierten monoklonalen Sklerostin-Antikörper Romosozumab behandelt werden, sondern über die Zeit des ersten Jahres sukzessive mit der Therapie beginnen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Dosierungsschemata in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 basieren auf Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe (1, 6-14). Die Angaben zum Verbrauch wurden der ATC-Klassifikation für das Jahr 2019 entnommen (27).

Als Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) dienen die Angaben der LAUER-TAXE[®] zum Apothekenabgabepreis und zu gesetzlichen Rabatten (Abrufdatum: 01.02.2020; (16)). Zusätzlich wurde der Apothekenrabatt nach § 130 SGB V berücksichtigt, um die tatsächlich entstehenden Kosten zu Lasten der GKV zu kalkulieren.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Romosozumab in der Zielindikation beruhen auf Marktforschungsdaten und Annahmen des pharmazeutischen Unternehmers.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-133, Romsoszumab zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (A) und Männern (B) mit erhöhtem Frakturrisiko. 2017.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Berichtsplan - Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. 2019.
4. Kanis JA, Harvey NC, McCloskey E, Bruyere O, Veronese N, Lorentzon M, et al. Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. Osteoporos Int. 2019.
5. UCB Pharma GmbH. Berechnung der Kosten. 2020.
6. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten (Stand: Februar 2018). 2018.
7. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Alendronsäure Heumann 70 mg Tabletten (Stand: Oktober 2018). 2018.
8. Theramex Ireland Limited. Fachinformation Actonel® einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: November 2018). 2018.
9. Theramex Ireland Limited. Fachinformation Actonel® 5 mg Filmtabletten (Stand: November 2018). 2018.
10. ALIUD PHARMA® GmbH. Fachinformation Risedronat AL 75 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2015). 2015.
11. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Aclasta® 5 mg Infusionslösung (Stand: Juli 2019). 2019.
12. Atnahs Pharma Netherlands B.V. Fachinformation Bonviva® 150 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2019). 2019.
13. Ibigen s.r.l. Fachinformation Ibandronsäure Ibisqus 3 mg Injektionslösung (Stand: April 2013). 2013.
14. Amgen Europe B.V. Fachinformation Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2020). 2020.

15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Bisphosphonate und Kombinationen von Bisphosphonaten mit Additiva, Gruppe 1, in Stufe 3 nach § 35 Absatz 1 SGB V. 2018.
16. LAUER-FISCHER GmbH. CGM LAUER - Apothekenlösungen: 2020. Aufgerufen am: 01.02.2020. Verfügbar unter: <https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>.
17. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern - Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. - 2017 - Langfassung (DVO-Leitlinie). 2017.
18. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2020. 2020.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie - Gesetzliche Verordnungsausschlüsse in der Arzneimittelversorgung und zugelassene Ausnahmen - Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht). 2018.
20. Recordati Pharma GmbH. Fachinformation Osteoplus[®], 1000 mg/1000 IE, Brausetabletten (Stand: März 2019). 2019.
21. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Calcium Vitamin D₃ acis[®] 500 mg /400 I.E. Kautabletten (Stand: Juni 2018). 2018.
22. STADA Arzneimittel AG. Fachinformation Movymia[®] 20 Mikrogramm/ 80 Mikroliter Injektionslösung (Stand: April 2019). 2019.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Therapiehinweise gemäß § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V i.V.m. § 17 AM-RL zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Arzneimitteln. 2016.
24. Nogues X, Luz Rentero M, Rodriguez AL. Use of an educational support program to assist patients receiving injectable osteoporosis treatment: experience with teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(2):287-296.
25. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland für das Jahr 2016: 2020. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.

26. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln: 2018. Aufgerufen am: 16.01.2020. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
27. Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen - Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). 2020.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation von EVENITY® entnommen (1).

Anwendungsgebiete

Romosozumab ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

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

- Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre.
- Nicht schütteln.
- Romosozumab ist im Kühlschrank zu lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
- Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank darf Romosozumab nicht erneut im Kühlschrank gelagert werden. Es kann aber bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25 °C) im Originalbehälter aufbewahrt werden. Wenn es in diesem Zeitraum nicht aufgebraucht wird, muss das Produkt entsorgt werden.
- Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

- 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 Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen.
- Patienten, die mit Romosozumab behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Patienten-Informationskarte erhalten.
- 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 verlängern.
- Subkutane Anwendung: Die Dosis von 210 mg sollte in Form von 2 subkutanen Romosozumab-Injektionen in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht werden. Die zweite Injektion sollte unmittelbar nach der ersten erfolgen, jedoch an einer anderen Injektionsstelle.
- Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig zu überwachen und auf geeignete Weise zu behandeln.
- Vor der subkutanen Verabreichung sollte Romosozumab mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, bevor es injiziert wird. Dies macht die Injektion angenehmer. Die Lösung darf nicht auf andere Weise erwärmt werden.

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 vorausgegangenem 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 werden, 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.
- Die Patienten sollten ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen.
- Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [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.

Überempfindlichkeit

- Wenn eine anaphylaktische oder andere klinisch relevante allergische Reaktion auftritt, muss eine geeignete Therapie eingeleitet und die Anwendung von Romosozumab eingestellt werden.

Osteonekrose des Kiefers

- ONJ wurde bei Patienten, die Romosozumab erhielten, selten berichtet. Die folgenden Risikofaktoren sollten bei der Bewertung des Risikos eines Patienten für die Entwicklung von ONJ berücksichtigt werden:

- Potenz des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (das Risiko steigt mit der anti-resorptiven Potenz der Substanz), und kumulative Dosis des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt.
 - Krebs, komorbide Zustände (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
 - Begleittherapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren, Strahlentherapie an Kopf und Hals.
 - schlechte Mundhygiene, Parodontose, schlechtsitzender Zahnersatz, Vorgeschichte von Zahnerkrankungen, invasive zahnärztliche Eingriffe wie Zahnextraktionen.
- Alle Patienten sollten zu guter Mundhygiene und routinemäßigen zahnärztlichen Untersuchungen angehalten werden und während der Behandlung mit Romosozumab sofort alle oralen Symptome wie Zahnmobilität, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht heilende Wunden oder Sekrete melden.
- Patienten, bei denen der Verdacht auf ONJ besteht oder die während der Behandlung mit Romosozumab eine ONJ entwickeln, sollten von einem Zahnarzt oder Oralchirurgen mit Expertise hinsichtlich ONJ behandelt werden. Soweit möglich sollte bis zum Abklingen der Erkrankung und bis zur Minderung der ursächlichen Risikofaktoren ein Abbruch der Romosozumab-Therapie in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

- Atypische niedrigenergetische oder niedrigtraumatische Frakturen des Femurschaftes, die spontan auftreten können, wurden bei Patienten, die Romosozumab erhielten, selten berichtet.
- Jeder Patient mit neuen oder ungewöhnlichen Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen sollte hinsichtlich des Verdachts auf eine atypische Fraktur und des Ausschlusses einer unvollständigen Femurfraktur untersucht werden.
- Patienten mit atypischer Femurfraktur sollten auch auf Symptome und Anzeichen einer Fraktur in der kontralateralen Extremität untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung sollte eine Unterbrechung der Romosozumab-Therapie in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

- Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Romosozumab durchgeführt. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Romosozumab sind nicht zu erwarten.
- Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Zielpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die angegebene Überschrift „*Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen*“ entspricht dem Annex IIB der Produktinformation (2) und des EPAR (3). Dieser Abschnitt verweist auf den Abschnitt 4.2 wie folgt:

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Zielpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die angegebene Überschrift „*Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind*“ entspricht dem Annex IID der Produktinformation (2) und des EPAR (3). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Risk-Management-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss dafür sorgen, dass das Schulungsprogramm für die zugelassenen Indikationen zur Behandlung manifester Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko implementiert wird.

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

Das Schulungsprogramm besteht aus:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Patienten-Informationskarte

Das **Schulungsmaterial für Ärzte** sollte folgende Kernelemente enthalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Leitfaden für Verschreiber:
 - o Relevante Informationen zur Unterstützung von Angehörigen der Gesundheitsberufe bei Erkennung, Überwachung und Management der wichtigen bekannten Risiken für die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie für Hypokalzämie und des wichtigen potenziellen Risikos für ONJ.

- Eine Liste zur Erinnerung an die Maßnahmen zur Risikominimierung, die vor der Verschreibung von Romosozumab zu ergreifen sind:
- Eine Checkliste, die den Verschreiber daran erinnert, die Gegenanzeigen zu überprüfen und eine sorgfältige Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils vorzunehmen, bevor Romosozumab verschrieben wird.
- Anleitung für eine umgehende medizinische Evaluierung bei Patienten, die Symptome mit Verdacht auf Myokardinfarkt oder Schlaganfall entwickeln, um eine schnelle Neubeurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses zu ermöglichen, die zu geeigneten Maßnahmen bezüglich der Romosozumab-Therapie führt
- Erinnerung für Angehörige von Gesundheitsberufen, ihre Patienten und/oder die Betreuungspersonen über die Risiken, insbesondere das kardiovaskuläre Risiko, aufzuklären und dafür zu sorgen, dass den Patienten die Patienten-Informationskarte ausgehändigt wird
- Erinnerung an die Notwendigkeit, vermutete unerwünschte Reaktionen zu melden, und wie dies zu erfolgen hat

Die **Patienten-Informationskarte** sollte zur Verfügung gestellt werden und folgende Kernaussagen enthalten:

- Anzeichen und/oder Symptome für die Sicherheitsbedenken der schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie Hypokalzämie und ONJ und wann ein Arzt aufzusuchen ist
- Erinnerung für die Patienten/Betreuungspersonen, den Facharzt für Osteoporose über Myokardinfarkt oder Schlaganfall und andere kardiovaskuläre Erkrankungen/Risikofaktoren in der Historie zu informieren
- Die Wichtigkeit, die Patienten-Informationskarte jederzeit bei sich zu tragen und sie allen Angehörigen von Gesundheitsberufen zu zeigen
- Daten der Romosozumab-Verabreichung und Kontaktdaten des verschreibenden Arztes, der bei Bedarf um Rat gefragt werden soll
- Wichtige Informationen für andere Angehörige von Gesundheitsberufen, die für den Patienten unter Romosozumab relevant sind, einschließlich der bedeutenden bekannten Risiken für die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie für Hypokalzämie und das bedeutende potenzielle Risiko für ONJ
- Erinnerung an die Notwendigkeit Nebenwirkungen zu melden durch Patienten, Betreuungspersonen und alle Angehörigen von Gesundheitsberufen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Zielpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im Risiko-Management-Plan aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten sind in Tabelle 3-21 dargestellt (4).

Tabelle 3-21: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz (PV)
Wichtige identifizierbare Risiken		
Überempfindlichkeit	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Keine
Immunogenität (Entwickeln von Antikörpern gegen Romosozumab)	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen).	Keine
Hypokalzämie	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.2 (Dosierung und Art der Anwendung), Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen), Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) und Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen). Alle Patienten sollten eine Kalzium- und Vitamin D Supplementierung erhalten.	

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz (PV)
	<p>Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Fachinformation Abschnitt 4.4 [für Hinweise in Bezug auf die Überwachung des Kalziums] und Abschnitt 4.2)</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p> <p>Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schulungsmaterial für Ärzte - Patienten-Informationskarte 	
<p>Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall)</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <p>Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.3 (Gegenanzeigen) und Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p> <p>Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schulungsmaterial für Ärzte - Patienten-Informationskarte 	<p>Laufende Beurteilung von potenziellen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in klinischen Studien berichtet wurden.</p> <p>Ein zielgerichteter Nachbeobachtungsfragebogen wird im Rahmen des Post-Marketings erhoben.</p> <p>Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten:</p> <p>Europäische nicht interventionelle <i>Post Authorization Safety Study</i> bezüglich der Einhaltung der Maßnahmen der Risikominimierung durch die <i>EU-ADR Alliance</i> (Effektivität der Handlungsweise)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Europäische nicht interventionelle <i>Post Authorization Safety Study</i> bezüglich schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall) für Romosozumab durch die <i>EU-ADR Alliance</i>
Wichtige potenzielle Risiken		
<p>Osteonekrose des Kiefers</p>	<p>Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung:</p> <p>Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).</p> <p>Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p>Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.</p>	<p>Laufende Beurteilung von potenziellen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in klinischen Studien berichtet wurden.</p>

Sicherheitsbedenken	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanz (PV)
	Weitere Aktivitäten zur Risikominimierung: - Schulungsmaterial für Ärzte - Patienten-Informationskarte	
Atypische Femurfraktur	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Fachinformation Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Weitere Informationen sind ebenfalls in der Packungsbeilage zu finden.	Laufende Beurteilung von potenziellen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die in klinischen Studien berichtet wurden.
Schwerwiegende Infektionen	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung).	Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten: Europäische nicht interventionelle <i>Post Authorization Safety Study</i> bezüglich schwerwiegender Infektionen für Romosozumab durch die <i>EU-ADR Alliance</i>
Fehlende Informationen		
<i>Osteoporosis rebound effects</i>	Routine-Aktivitäten zur Risikominimierung: Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden (Fachinformation Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung). Hinweise zur Umstellung auf eine antiresorptive Behandlung im Anschluss an die Romosozumab-Behandlung (Abschnitt 4.2 – Dosierung).	Keine
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten. Quelle: (4)		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Zielpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab über einen Zeitraum von 12 Monaten. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen. Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine anti-resorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten.

Die Dosis von 210 mg sollte in Form von 2 subkutanen Romosozumab-Injektionen in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht werden. Die zweite Injektion sollte unmittelbar nach der ersten erfolgen, jedoch an einer anderen Injektionsstelle.

Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig zu überwachen und auf geeignete Weise zu behandeln.

Romosozumab ist bei Patienten mit einem vorangegangenen 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Zielpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Fachinformation von Romosozumab, der RMP sowie die Produktinformation und der EPAR von Romosozumab bildeten die Grundlage für diesen Abschnitt (1-4).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.
2. UCB Pharma S.A. Produktinformation EVENITY® (Romosozumab). 2019.
3. UCB Pharma S.A. European Public Assessment Report (EPAR) - EVENITY® (Romosozumab). 2019.
4. UCB Pharma S.A. EU-Risk Management Plan for EVENITY® (Romosozumab) - Version 1.0. 2019.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-22 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-22: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1.	Kontrolle des Kalziumspiegels	Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialyse-Patienten sollte der Kalziumspiegel im Serum überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf Hypokalzämie eines Patienten während der Behandlung sollte der Kalziumspiegel gemessen werden (siehe Abschnitt 4.4).	ja
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis enthalten.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: Dezember 2019 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-22, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-22 bei.

Die in Tabelle 3-22 genannte ärztliche Leistung wird in der verwendeten EBM-Version vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 1.Quartal 2020 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation EVENITY® (Stand: Dezember 2019). 2019.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 1. Quartal 2020. 2020.