



IQWiG-Berichte – Nr. 925

Romosozumab (Osteoporose) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A20-24
Version: 1.0
Stand: 10.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Romosozumab (Osteoporose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-24

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jennifer Freymann
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Marco Knelangen
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Dominik Schierbaum

Schlagwörter: Romosozumab, Osteoporose – Postmenopausale, Nutzenbewertung, NCT01631214

Keywords: Romosozumab, Osteoporosis – Postmenopausal, Benefit Assessment, NCT01631214

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	1
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	23
2.4.3 Ergebnisse	24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	36
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	36
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	36
3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	36
3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	40
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	40
3.2.1 Behandlungsdauer	41
3.2.2 Verbrauch	41
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	41

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	42
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	42
3.2.6	Versorgungsanteile	43
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	43
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	44
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	44
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	44
4.3	Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	44
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	45
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	46
5	Literatur	48
Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
		52
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven		
		53
Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen		
		57

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Romosozumab	3
Tabelle 3: Romosozumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Romosozumab	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.....	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	12
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	17
Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	19
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.....	21
Tabelle 11: Übersicht zu herangezogenem Auswertungszeitpunkt pro Endpunkt	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.....	23
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	25
Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	26
Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	27
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Romosozumab vs. Alendronsäure.....	33
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure	34
Tabelle 18: Romosozumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
Tabelle 19: Romosozumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	44
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	44
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin.....	45
Tabelle 22: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure	52
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.....	58

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von
Alendronsäure vs. Alendronsäure..... 63

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von
Alendronsäure vs. Alendronsäure..... 64

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Gesamtmortalität aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt	53
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt klinische vertebrale Frakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt.....	53
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt	54
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Hüftfrakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt.....	54
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Beckenfrakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt	54
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt distale Oberschenkelfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt.....	55
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt proximale Schienbeinfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt.....	55
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Rippenfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt	55
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt proximale Oberarmfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt.....	56
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Unterarmfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt.....	56

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
BMD	Knochenmineraldichte
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation
I.E.	Internationale Einheit
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V.
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LAD	Limited Activity Days
mBPI-SF	Modified Brief Pain Inventory Short Form
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
OPAQ-SV	Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Romosozumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Romosozumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.03.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Romosozumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er Teriparatid nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da der pU sich für Alendronsäure entscheidet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 2 Jahren herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab wird die Studie ARCH eingeschlossen. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische Studie zum Vergleich von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. In die Studie wurden postmenopausale Frauen (keine vaginale Blutung oder Schmierblutung innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening) eingeschlossen, die mindestens eines der beiden folgenden Knochenmineraldichte(BMD)- und Fraktur-Kriterien erfüllten:

- BMD T-Score $\leq -2,5$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 leichte vertebrale Frakturen
- BMD T-Score $\leq -2,0$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 2 mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftrat

In die Studie wurden insgesamt 4093 Patientinnen eingeschlossen und stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre) entweder einer Behandlung mit Romosozumab für 12 Monate (N = 2046) oder einer Behandlung mit Alendronsäure (N = 2047) randomisiert zugeteilt. Ab Monat 12 erfolgte eine Behandlung mit Alendronsäure in beiden Studienarmen. Die ursprüngliche Verblindung der Zuteilung zur Behandlung mit Romosozumab oder Alendronsäure in den ersten 12 Studienmonaten blieb bestehen. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen mindestens 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung. Die Behandlung mit Romosozumab und Alendronsäure erfolgte entsprechend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation.

Als Begleitmedikation erhielten die Patientinnen in der Studie täglich mindestens 500 bis 1000 mg Kalzium und 600 bis 800 Internationale Einheit (I.E.) Vitamin-D-Supplemente. Bei einem Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level zwischen 20 und 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt erhielten die Patientinnen eine initiale Sättigungsdosis von 50 000 bis 60 000 I. E. Vitamin D nach der Randomisierung. Bei Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level über 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt war die Gabe einer initialen Sättigungsdosis von Vitamin D im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes möglich. Gemäß Studienprotokoll konnten die Prüffärztinnen und Prüfarzte im Studienverlauf die Dosierungen von Kalzium und Vitamin D je nach Bedarf der Patientinnen erhöhen oder reduzieren. Die genannten Dosierungen von Kalzium und Vitamin D liegen zwar unterhalb der in nationalen und internationalen Osteoporose-Leitlinien empfohlenen täglichen Dosierungen von 700 bis 1200 mg Kalzium sowie 800 bis 1000 I.E. Vitamin D, diese Abweichung in der Studie ARCH führt allerdings nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung.

Primäre Endpunkte der Studie waren das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel 74 Jahre alt und befanden sich seit ca. 27 Jahren in der Postmenopause; etwa 96 % hatten zu Studienbeginn eine prävalente vertebrale Fraktur und bei etwa 99 % der Patientinnen war im Alter von ≥ 55 Jahren eine osteoporotische (schließt vertebrale und nicht vertebrale Frakturen ein) Fraktur aufgetreten.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der erhobenen Endpunkte mit verwertbaren Daten wird als niedrig eingestuft. Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet, der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden nicht erhoben. Für die Endpunkte stärkster Schmerz (erhoben über Item 3 des Modified Brief Pain Inventory Short Form [mBPI-SF]), Gesundheitszustand (gemessen über die visuelle Analogskala [VAS] des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D]) sowie symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Klinische vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Major nicht vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Nicht major nicht vertebrale Frakturen

Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Stärkster Schmerz (mBPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben über Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) des mBPI-SF, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt

kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für diesen Endpunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARCH wurde kein geeignetes Instrument verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs, Osteonekrose des Kiefers und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], UEs)

Für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs, Osteonekrose des Kiefers und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen

Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekt für Romosozumab gegenüber Alendronsäure. Diese bestehen aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt der klinischen vertebrealen Frakturen sowie einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt der major nicht vertebrealen Frakturen.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Romosozumab.

Tabelle 3: Romosozumab^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^c	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. In der Studie ARCH wurde Romosozumab ausschließlich gefolgt von Alendronsäure untersucht. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt. c. bezieht sich auf Patientinnen mit manifester Osteoporose und bedeutsam erhöhten Frakturrisiko wie in der Studie ARCH definiert G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Romosozumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der G-BA hat Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU weicht insofern von der Festlegung des G-BA ab, als er Teriparatid nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie benennt. Dies hat für die vorliegende Nutzenbewertung keine Konsequenz, da der pU sich für Alendronsäure entscheidet.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 2 Jahren herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Romosozumab (Stand zum 16.01.2020)
- bibliografische Recherche zu Romosozumab (letzte Suche am 16.01.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Romosozumab (letzte Suche am 16.01.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Romosozumab (letzte Suche am 16.01.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Romosozumab (letzte Suche am 18.03.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein)	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
20110142 (ARCH ^d)	ja	ja	nein	nein ^e	ja [2-8]	ja [9,10]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: EPAR
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
 EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Romosozumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus der Studie ARCH. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ARCH	RCT, doppelblind, parallel ^b	postmenopausale ^c Frauen (≥ 55 bis ≤ 90 Jahre), mit mindestens 1 der folgenden BMD- und Fraktur-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD T-Score^d ≤ -2,50 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals <u>und</u> entweder mindestens 1 mittlere oder schwere [11] vertebrale Fraktur oder mindestens 2 leichte [11] vertebrale Frakturen oder <ul style="list-style-type: none"> ▪ BMD T-Score^d ≤ -2,00 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals <u>und</u> entweder mindestens 2 mittlere oder schwere [11] vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Oberschenkels (innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor Randomisierung aufgetreten) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Romosozumab gefolgt von Alendronsäure (N = 2046) ▪ Alendronsäure (N = 2047) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: 35 Tage vor Behandlungsbeginn ▪ Behandlung: Romosozumab für 12 Monate anschließend Alendronsäure bzw. durchgängige Behandlung mit Alendronsäure bis Studienende ▪ Beobachtung: mindestens 24 Monate, maximal bis Studienende^e 	270 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Bulgarien, Chile, Dänemark, Deutschland, Dominikanische Republik, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Guatemala, Hong Kong, Israel, Italien, Kanada, Kolumbien, Lettland, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Österreich, Peru, Polen, Republik Korea, Rumänien, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südafrika, Taiwan, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, USA 05/2012–06/2017 <u>primäre Analyse</u> : vorgesehen, wenn klinische Frakturen ^f bei ≥ 330 Patientinnen bestätigt und Studienvsiste zu Monat 24 abgeschlossen (27.02.2017) <u>Studienende</u> ^e : 29.06.2017	<ul style="list-style-type: none"> ▪ primär: Auftreten neuer klinischer Frakturen^f, neuer vertebraler Frakturen ▪ sekundär: Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Ab Monat 12 erfolgte eine Behandlung mit Alendronsäure in beiden Studienarmen, die ursprüngliche Verblindung, d. h. Verdeckung der Zuteilung zur vorherigen Behandlung mit Romosozumab oder Alendronsäure, blieb bestehen.</p> <p>c. definiert als fehlende vaginale Blutung oder Schmierblutung innerhalb von 12 aufeinanderfolgenden Monaten vor Screening</p> <p>d. BMD T-Score und vertebrale Frakturen wurden zum Screeningzeitpunkt auf Basis radiologischer Untersuchungen bewertet, eine Fraktur des proximalen Oberschenkels durch Entlassungsbericht, radiologischem Befund oder einer vergleichbaren Dokumentation von Art und Datum des Bruchs.</p> <p>e. Gemäß Studienprotokoll sollte nach der primären Analyse eine finale Analyse erfolgen, wenn mindestens 440 Patientinnen eine nicht vertebrale Fraktur erlitten haben; es sei denn, die primäre Analyse konnte bereits die Überlegenheit von Romosozumab für nicht vertebrale Frakturen zeigen. In der primären Analyse (Data Cut-off am 27.02.2017) zeigte sich die geforderte Überlegenheit von Romosozumab für nicht vertebrale Frakturen. Damit endete die Studie am 29.06.2017 und eine finale Analyse wurde protokollgemäß nicht durchgeführt.</p> <p>f. Klinische Frakturen beinhalten klinische (symptomatische) vertebrale Frakturen und nicht vertebrale Frakturen.</p> <p>BMD: Knochenmineraldichte; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ARCH	bis Monat 12: Romosozumab 210 mg, 1-mal monatlich (3 Injektionen s.c. je 70 mg) + Placebo-Tablette, oral, 1-mal wöchentlich	bis Monat 12: Alendronsäure 70 mg, oral, 1-mal wöchentlich + Placebo-Injektion, 1-mal monatlich (3 Injektionen s.c.)
	ab Monat 13: Alendronsäure 70 mg, oral, 1-mal wöchentlich	ab Monat 13: Alendronsäure 70 mg, oral, 1-mal wöchentlich
	Dosisanpassungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ keine Dosis-Adjustierungen für Romosozumab, Alendronsäure und Placebo erlaubt 	
	<p>Erforderliche Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ tägliche Einnahme von mindestens Kalzium (500 mg bis 1000 mg) und Vitamin-D-Supplementen (600 bis 800 I. E.)^a <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strontiumranelat oder Fluorid (für Osteoporose) ≤ 5 Jahren vor Randomisierung^b ▪ Zoledronsäure (i. v.) jegliche Dosis ≤ 3 Jahren sowie mehr als 1 Dosis ≤ 5 Jahren vor Randomisierung ▪ Ibandronsäure oder Pamidronsäure (i. v.) ≤ 1 Jahr vor Randomisierung^c ▪ orale Bisphosphonate^{c, d} ▪ Denosumab oder jeglicher Cathepsin K-Inhibitor ≤ 18 Monaten vor Randomisierung ▪ Teriparatid oder jegliche PTH-Analoga^d ▪ systemische orale oder transdermale Östrogene oder SERM ≤ 6 Monaten vor Randomisierung^b ▪ hormonelle Ersatztherapie ≤ 6 Monaten vor Randomisierung^b ▪ Tibolon, Cinacalcet oder Calcitonin, jegliche Dosis ≤ 3 Monaten vor Randomisierung ▪ systemische Glukokortikoide ≥ 5 mg Prednison Äquivalent / Tag länger als 14 Tage ≤ 3 Monaten vor Randomisierung <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Strontiumranelat ▪ Fluorid, Vitamin K und Vitamin K Analoga (zur Behandlung von Osteoporose) ▪ Bisphosphate i. v. und oral^e ▪ Denosumab ▪ Teriparatid oder jegliche PTH-Analoga ▪ orale Glukokortikoide ≥ 5 mg Prednison Äquivalent / Tag > 3 Monaten (ausgenommen: Ausschleichen von Glukokortikoiden < 1 Monat unabhängig von der Dosis) ▪ Östrogene^e (ausgenommen vaginale und kutane Anwendung) ▪ SERM^e, Tibolon^e, Calcitonin^e ▪ Cinacalcet ▪ hormonelle Ersatztherapie ▪ aktiviertes Vitamin D 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. Bei einem Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level von ≥ 20 und ≤ 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt erhielten die Patientinnen eine initiale Sättigungsdosis von 50 000 bis 60 000 I. E. Vitamin D nach Randomisierung. Bei Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level > 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt war die Gabe einer initialen Sättigungsdosis von Vitamin D im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes möglich. b. kumulative Einnahme über einen Zeitraum > 1 Monat c. kumulative Anwendung > 3 Jahren vor Randomisierung (Ausnahme letzte Dosis vor ≥ 5 Jahren vor der Randomisierung) d. jegliche Dosis ≤ 3 Monate vor Randomisierung, kumulative Einnahme > 1 Monat zwischen 3 und 12 Monate vor Randomisierung e. kumulative Anwendung ≤ 1 Monat als Begleitbehandlung erlaubt 25(OH)-Vitamin-D: 25-Hydroxy-Vitamin-D; I. E.: Internationale Einheit; i. v.: intravenös; PTH: Parathormon; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s.c.: subkutan; SERM: Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren	

Studiendesgin

Bei der Studie ARCH handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie zum Vergleich von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. In die Studie wurden postmenopausale Frauen (keine vaginale Blutung oder Schmierblutung innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening) eingeschlossen, die mindestens eines der beiden folgenden Knochenmineraldichte(BMD)- und Fraktur-Kriterien erfüllten:

- BMD T-Score¹ $\leq -2,5$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 leichten vertebrale Frakturen
- BMD T-Score¹ $\leq -2,0$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 2 mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftrat

Die Graduierung der vertebralen Frakturen erfolgte in der Studie ARCH mittels der semiquantitativen Methode nach Genant 1993 [11], bei der die Frakturen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Höhenminderung des betroffenen Wirbelkörpers in verschiedene Schweregrade von leicht bis schwer (Grad 1 bis Grad 3) unterteilt werden.

In die Studie wurden insgesamt 4093 Patientinnen eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 und stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre / ≥ 75 Jahre) entweder einer Behandlung mit Romosozumab für 12 Monate (N = 2046) oder einer Behandlung mit Alendronsäure (N = 2047) randomisiert zugeteilt. Ab Monat 13 nach dem Screeningzeitpunkt erfolgte eine Behandlung mit Alendronsäure in beiden Studienarmen. Die ursprüngliche Verblindung der Zuteilung zur

¹ Bei dem T-Score handelt es sich um die in Standardabweichungen angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer jungen Frau [12]. In der Studie ARCH wurden die Daten weißer Frauen aus der National Health and Nutritional Examination Survey (1998) des National Center for Health Statistics als Grundlage herangezogen.

Behandlung mit Romosozumab oder Alendronsäure in den ersten 12 Studienmonaten blieb bestehen. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen mindestens 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung.

Die Behandlung mit Romosozumab und Alendronsäure erfolgte nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht den Vorgaben der Fachinformationen [13,14]. Entgegen der Fachinformation wurde Romosozumab zwar nicht durch 2 subkutane Injektionen (je 105 mg), sondern 3 subkutanen Injektionen (je 70 mg) verabreicht. Von der EMA wurde die pharmakologische Äquivalenz sowie die Nichtunterlegenheit dieses Dosierungsschemas als gegeben angesehen [10]. Die Abweichung des Dosierungsschemas hat daher für die Nutzenbewertung keine Konsequenz.

Als Begleitmedikation erhielten die Patientinnen in der Studie täglich mindestens 500 bis 1000 mg Kalzium und 600 bis 800 Internationale Einheit (I.E.) Vitamin-D-Supplemente. Innerhalb dieser Vorgaben konnten die Prüferärztinnen und Prüferärzte die Dosierungen von Kalzium und Vitamin D je nach Bedarf der Patientinnen erhöhen oder reduzieren. Bei einem Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level zwischen 20 und 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt erhielten die Patientinnen eine initiale Sättigungsdosis von 50 000 bis 60 000 I. E. Vitamin D nach der Randomisierung. Bei Serum-25(OH)-Vitamin-D-Level über 40 ng/ml zum Screeningzeitpunkt war die Gabe einer initialen Sättigungsdosis von Vitamin D im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes möglich.

Die genannten Dosierungen von Kalzium und Vitamin D liegen zwar unterhalb der in nationalen und internationalen Osteoporose-Leitlinien empfohlenen täglichen Dosierungen von 700 bis 1200 mg Kalzium [12,15,16] sowie 800 bis 1000 I.E. Vitamin D [12,17]. Die Abweichung der erlaubten Grenzen zu möglichen Dosierungen von Kalzium und Vitamin D in der Studie ARCH führt allerdings nicht zum Ausschluss der Studie aus der Nutzenbewertung.

Primäre Endpunkte der Studie waren Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren die Gesamtmortalität sowie Endpunkte der Endpunktkategorien Morbidität und Nebenwirkungen.

Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko in der Studie ARCH

Eine manifeste Osteoporose liegt gemäß der Leitlinie des Dachverband Osteologie (DVO) für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen vor, wenn bereits Frakturen infolge der Erkrankung aufgetreten sind [12]. Dies war bei den Patientinnen der Studie ARCH erfüllt.

So geht aus den Einschlusskriterien zur Studie hervor, dass alle Patientinnen in Abhängigkeit von der Knochenmineraldichte vor Studienbeginn bestehende Frakturen aufweisen mussten. Den Angaben zu den Patientencharakteristika (Tabelle 8) ist zu entnehmen, dass es sich bei

rund 99 % der eingeschlossenen Patientinnen um eine osteoporotische Fraktur (nach dem 55. Lebensjahr) handelt.

Die in der Studie ARCH definierten Kriterien für das Vorliegen eines deutlich erhöhten Frakturrisikos decken die Kriterien in der Leitlinie des DVO [12] ab, waren in der Studie ARCH allerdings etwas enger gefasst. Die Leitlinie des DVO nennt verschiedene Charakteristika bei postmenopausalen Frauen, die ein erhöhtes Frakturrisiko mit sich bringen, hierzu zählen u. a. ein zunehmendes Alter sowie bereits infolge der Osteoporose aufgetretene Frakturen. Diese Risikofaktoren liegen bei der eingeschlossenen Patientenpopulation vor (siehe Tabelle 8).

Gemäß Leitlinie des DVO wird bei einer postmenopausalen Frau mit einem T-Score $< -2,0$ an der Lendenwirbelsäule, dem Oberschenkelhals oder dem proximalen Oberschenkel, individuell auch bei einem T-Score $> -2,0$ eine medikamentöse Therapie empfohlen, wenn darüber hinaus:

- eine niedrigtraumatische singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant 1993 [11] oder
- niedrigtraumatische multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant 1993 [11] oder
- niedrigtraumatische proximale Oberschenkelfrakturen

aufgetreten sind. Dabei muss ausgeschlossen sein, dass andere, nicht osteoporotische Ursachen einer Fraktur nicht wahrscheinlicher sind. In den Einschlusskriterien der Studie ARCH wird der T-Score an der Hüfte und am Oberschenkelhals erhoben. Neben der Wirbelsäule sind dies gemäß internationaler Leitlinien geeignete Lokalisationen um den T-Score zu erheben [16,18].

Entgegen der Einschätzung des pU zeigt sich im Abgleich mit den Einschlusskriterien der Studie ARCH (siehe Abschnitt oben zum Studiendesign), dass die eingeschlossene Studienpopulation der Studie ARCH nicht alle Patientinnen abdeckt, für die laut DVO-Leitlinie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko vorliegt und damit eine medikamentöse Therapie angezeigt ist. Beispielsweise sind Patientinnen mit einem T-Score $< -2,0$ und $\geq -2,5$ und einzelnen mittleren (Grad 2) oder schweren (Grad 3) oder multiplen leichten (Grad 1) Wirbelkörperfrakturen von den Einschlusskriterien der Studie ARCH nicht umfasst.

Patientinnen mit kardiovaskulärem Risiko in der Studie ARCH

Romosozumab ist gemäß Fachinformation bei Patientinnen kontraindiziert, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben. Zudem ist bei der Therapieentscheidung für Romosozumab das Frakturrisiko über das nächste Jahr sowie das kardiovaskuläre Risiko der Patientin zu berücksichtigen. Die Gabe von Romosozumab soll nur nach entsprechender Risikoabwägung erfolgen [13].

Laut Angabe des pU in Modul 4 A war der Anteil der eingeschlossenen Patientinnen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Studie ARCH mit 6,1 % sehr gering. Aufgrund des geringen Anteils bleibt dies für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

Datenschnitte

In der Studie ARCH waren a priori Auswertungen, die potenziell relevant für die vorliegende Bewertung sind, für verschiedene Erhebungszeiträume geplant:

- Monat 0 bis 24: In die Analyse gehen Daten aus der Beobachtung der einzelnen Patientinnen von Monat 0 bis 24 ein.
- primäre Analyse (primäre Analyseperiode): Die primäre Analyse war geplant sobald klinische Frakturen (klinische vertebrale Frakturen und nicht vertebrale Frakturen) bei ≥ 330 Patientinnen aufgetreten waren und alle Patientinnen die Studienvisite zu Monat 24 abgeschlossen hatten; dies war am 27.02.2017 erreicht (Datum des Data Cut-off).
- Monat 0 bis zur finalen Analyse: Die finale Analyse war geplant sobald nicht vertebrale Frakturen bei 440 Patientinnen aufgetreten waren; die finale Analyse sollte entfallen, wenn in der primären Analyse bereits für nicht vertebrale Frakturen die Überlegenheit von Romosozumab festgestellt wurde.

Die primäre Analyse wurde auf Basis des Cut-off am 27.02.2017 durchgeführt und zeigte laut pU für nicht vertebrale Frakturen eine Überlegenheit von Romosozumab. Die finale Analyse entfiel daher protokollgemäß und die Studie endete somit am 29.06.2017 (bezeichnet als Gesamtstudienperiode). Die Analyse der UE-Endpunkte beruht auf dieser Gesamtstudienperiode.

Gemäß Studienprotokoll wurden nicht alle Endpunkte zu allen Erhebungszeitpunkten erhoben. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird für die eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte jeweils der letzte verfügbare und für die Nutzenbewertung relevante Analysezeitpunkt herangezogen (siehe Tabelle 11).

Das Vorgehen entspricht weitgehend dem Vorgehen des pU, wobei der pU für verschiedene Endpunkte zusätzlich zu den Analysen zu Monat 24 oder der primären Analyse auch die Ergebnisse zu Monat 12 betrachtet.

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
 Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Romosozumab gefolgt von Alendronsäure N^a = 2046	Alendronsäure N^a = 2047
ARCH		
Alter [Jahre], MW (SD)	74 (8)	74 (8)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	137 (6,7)	149 (7,3)
schwarz oder afroamerikanisch	19 (0,9)	23 (1,1)
weiß	1447 (70,7)	1415 (69,1)
Andere ^b	443 (21,7)	459 (22,4)
Angabe fehlt	0 (0)	1 (< 0,1)
geografische Region, n (%)		
Asien-Pazifik und Südafrika	213 (10,4)	216 (10,6)
Westeuropa und Neuseeland / Australien	269 (13,1)	264 (12,9)
Zentral- und Osteuropa und Mittlerer Osten	835 (40,8)	798 (39,0)
Zentral- und Lateinamerika	674 (32,9)	727 (35,5)
Nordamerika	55 (2,7)	42 (2,1)
BMI [kg/m ²], MW (SD)	25,5 (4,4)	25,4 (4,4)
Zeit seit Menopause [Jahre], MW (SD)	26,9 (9,4)	26,9 (9,2)
10-Jahres-Frakturrisiko ^c für „major osteoporotic fractures“ ^{cd} [%], MW (SD)	20,2 (10,2)	20,0 (10,1)
10-Jahres-Frakturrisiko ^c für Hüftfrakturen [%], MW (SD)	9,9 (7,9)	9,8 (7,8)
Fraktur-Historie, n (%)		
prävalente vertebrale Fraktur	1969 (96,2)	1964 (95,9)
schwere [11] vertebrale Fraktur ^e	1369 (66,9)	1321 (64,5)
Fraktur im Alter ≥ 55 Jahre		
osteoporotische Fraktur	2021 (98,8)	2029 (99,1)
nicht vertebrale (osteoporotische) Fraktur	705 (34,5)	692 (33,8)
davon major nicht vertebrale Frakturen	554 (27,1)	564 (27,6)
BMD T-Score ^f der Lendenwirbelsäule, n (%)		
≤ -3	997 (48,7)	1024 (50,0)
> -3 und ≤ -2,5	304 (14,9)	305 (14,9)
> -2,5	649 (31,7)	617 (30,1)
Angabe fehlt	96 (4,7)	101 (4,9)
BMD T-Score ^f der Hüfte, n (%)		
≤ -2,5	1356 (66,3)	1384 (67,6)
> -2,5	690 (33,7)	662 (32,3)
Angabe fehlt	0 (0)	1 (< 0,1)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
 Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Romosozumab gefolgt von Alendronsäure N ^a = 2046	Alendronsäure N ^a = 2047
BMD T-Score ^f des Oberschenkelhalses, n (%)		
≤ -2,5	1712 (83,7)	1691 (82,6)
> -2,5	334 (16,3)	355 (17,3)
Angabe fehlt	0 (0)	1 (< 0,1)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	471 (23,0 ^b)	472 (23,1 ^b)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. eigene Berechnung c. Basierend auf den FRAX-Komponenten, berechnet mit BMD; FRAX ist ein Rechenmodell der WHO, welches das länderspezifische 10-Jahres-Frakturrisiko für Hüftfrakturen und „major osteoporotic fractures“ abschätzt. d. bestehen aus Frakturen der Hüfte, des Oberarms, des Unterarms und klinischen vertebrale Frakturen e. basierend auf Wirbelsäulenradiografie beim Screening f. Quotient aus individuellem BMD – BMD-Mittelwert erwachsener junger Frauen und SD in der Population zur Bestimmung des Mittelwerts BMD: Knochenmineraldichte; BMI: Body-Mass-Index; FRAX: Fracture Risk Assessment Tool; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; WHO: Weltgesundheitsorganisation		

Die Charakteristika der eingeschlossenen Studienpopulation sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen waren im Mittel 74 Jahre alt, überwiegend weißer Abstammung und befanden sich seit ca. 27 Jahren in der Postmenopause.

Etwa 96 % der Patientinnen hatten zu Studienbeginn eine prävalente vertebrale Fraktur, bei etwa 99 % der Patientinnen war im Alter von ≥ 55 Jahren eine osteoporotische (schließt vertebrale und nicht vertebrale Frakturen ein) Fraktur aufgetreten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU bewertet in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) die Ergebnisse der Studie ARCH als übertragbar auf den deutschen Versorgungskontext.

Der pU erläutert, dass es sich bei den in die Studie ARCH eingeschlossenen Patientinnen um postmenopausale Frauen handelte, für die gemäß den Kriterien der Leitlinie des DVO [12] ein deutliches erhöhtes Frakturrisiko vorlag. Zudem seien die Fraktur-Endpunkte leitlinienkonform erhoben worden.

Der pU verweist darauf, dass die Studie auch in Studienzentren in Deutschland durchgeführt wurde, darüber hinaus lägen keine relevanten Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen vor.

Der pU führt an, dass Romosozumab in der Studie ARCH durch 3 subkutane Injektionen je 70 mg pro Monat über 1 Jahr verabreicht wird, gemäß der Fachinformation [13] Romosozumab jedoch durch 2 subkutane Injektionen je 105 mg pro Monat über 1 Jahr angewendet werden sollen. In diesem Zusammenhang verweist der pU darauf, dass in klinischen Studien die pharmakologische Äquivalenz sowie die Nichtunterlegenheit des in der Studie ARCH angewendeten Dosierungsschemas nachgewiesen wurde [10].

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen	Behandelnde Personen			
ARCH	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie ARCH als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - klinische vertebrale Frakturen
 - major nicht vertebrale Frakturen
 - nicht major nicht vertebrale Frakturen
 - stärkster Schmerz (Modified Brief Pain Inventory Short Form [mBPI-SF], gemessen mit der Skala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ [Item 3])
 - Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D] visuelle Analogskala [VAS])
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - Osteonekrose des Kiefers
 - symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen
 - Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie	Endpunkte											
	Gesamtmortalität	Klinische vertebrale Frakturen	Major nicht vertebrale Frakturen ^a	Nicht major nicht vertebrale Frakturen	Stärkster Schmerz (mBPI-SF) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Osteonekrose des Kiefers	Symptomatische atypische Oberschenkelfraktur	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)
ARCH	j	j	j	n ^d	n ^e	n ^e	n ^e	j	j	j	n ^f	j
<p>a. kombinierter Endpunkt bestehend aus den Frakturen an folgenden Lokalisationen: Hüfte, Becken, distaler Oberschenkel, proximales Schienbein, Rippen, proximaler Oberarm, Unterarm</p> <p>b. gemessen mit der Skala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Item 3)</p> <p>c. ohne Erfassung von osteoporotischen Ereignissen</p> <p>d. Endpunkt wurde nicht separat ausgewertet.</p> <p>e. keine verwertbaren Daten</p> <p>f. keine verwertbaren Daten; der pU legt zwar Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen vor, nicht jedoch separat zu symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; j: ja; mBPI-SF: Modified Brief Pain Inventory Short Form; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: nein; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

Morbidität

mBPI-SF

Es liegen keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

EQ-5D VAS

Es liegen keine verwertbaren Daten vor, da > 30 % der Patientinnen in der relevanten Analyse zur Änderung des EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert nicht berücksichtigt wurden.

Um die Validität eines Responsekriteriums von 10 Punkten zu belegen, verweist der pU auf die Arbeit von Pickard 2007 [19]. Diese Arbeit ist nicht geeignet, die Validität eines Responsekriteriums für den EQ-5D VAS zu zeigen [20]. Das vom pU verwendete Responsekriterium wird daher nicht herangezogen (die Ergebnisse sind ergänzend in Anhang A dargestellt).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV)

Der pU legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten auf Basis des OPAQ-SV vor. Entgegen der Einschätzung des pU ist dieses Instrument nicht geeignet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Insgesamt lässt sich die Validität des OPAQ-SV aus den vom pU vorgelegten Quellen [21-24] nicht beurteilen. Insbesondere ist nicht klar, ob bei der Reduktion der Ursprungsversion mit 102 Items auf die verkürzte Version (SV) mit 34 Items noch alle patientenrelevanten Aspekte abgebildet sind. Aus diesem Grund werden die vom pU vorgelegten Daten zum OPAQ-SV nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Limited Activity Days (LAD)

Der pU legt für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität Daten zum LAD vor. Dies ist gemäß Literatur des pU [25,26] nicht als Instrument anzusehen, sondern besteht aus 3 Einzelfragen zu Hospitalisierung, Bettlägerigkeit und Aktivitätseinschränkungen. Damit ist der LAD nicht geeignet das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden, allenfalls werden Aspekte der Morbidität behandelt. Unabhängig davon, dass die genaue Formulierung der Einzelfragen unbekannt ist, bleibt unklar wie diese ausgewertet wurden. Aus den verfügbaren Unterlagen geht hervor, dass es sich um 2-stufige Fragen handelt. Für die Ereignisse Hospitalisierung, Bettlägerigkeit und Aktivitätseinschränkungen wird dabei in einer 2. Stufe jeweils abgefragt, ob diese aus gesundheitlichen Gründen oder aufgrund einer Fraktur aufgetreten sind und für wie viele Tage diese Einschränkung im Zeitraum der letzten 30 Tage bestand. Es bleibt jedoch insgesamt unklar, nach welcher Auswertungsmethode die so erhobenen Daten analysiert wurden. Insgesamt werden die vom pU vorgelegten Daten zum LAD in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Tabelle 11 zeigt, welcher Auswertungszeitpunkt für die jeweiligen Endpunkte herangezogen wird.

Tabelle 11: Übersicht zu herangezogenem Auswertungszeitpunkt pro Endpunkt

Endpunktkategorie Endpunkt	Herangezogener Auswertungszeitpunkt
Mortalität	
Gesamt mortalität	Gesamtstudienperiode
Morbidität	
klinische vertebrale Frakturen	Monat 24
major nicht vertebrale Frakturen, nicht major nicht vertebrale Frakturen	primäre Analyse
stärkster Schmerz (mBPI-SF), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Monat 24
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Monat 24
Nebenwirkungen	Gesamtstudienperiode

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie	Studienebene	Endpunkte											
		Gesamtmortalität	Klinische vertebrale Frakturen	Major nicht vertebrale Frakturen ^a	Nicht major nicht vertebrale Frakturen	Stärkster Schmerz (mBPI-SF) ^b	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs ^c	Osteonekrose des Kiefers	Symptomatische atypische Oberschenkelfraktur	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)
ARCH	N	N	N	N	_{-d}	_{-e}	_{-e}	_{-e}	N	N	N	_{-f}	N

a. kombinierter Endpunkt bestehend aus den Frakturen an folgenden Lokalisationen: Hüfte, Becken, distaler Oberschenkel, proximales Schienbein, Rippen, proximaler Oberarm, Unterarm
 b. gemessen mit der Skala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Item 3)
 c. ohne Erfassung von osteoporotischen Ereignissen
 d. Endpunkt wurde nicht separat ausgewertet
 e. keine verwertbaren Daten
 f. keine verwertbaren Daten; der pU legt zwar Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen vor, nicht jedoch separat zu symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen.

EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; mBPI-SF: Modified Brief Pain Inventory Short Form; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der erhobenen Endpunkte mit verwertbaren Daten wird als niedrig eingestuft. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet, der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde nicht erhoben, daher entfällt jeweils eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Für die Endpunkte stärkster Schmerz (erhoben über Item 3 des mBPI-SF), Gesundheitszustand (gemessen über die VAS des EQ-5D) sowie symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor. Für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten erfolgt daher keine Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 13, Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich mit Alendronsäure bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den herangezogenen Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B, die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs in Anhang C dargestellt. Der zugrunde liegende Datenschnitt der Kaplan-Meier-Kurven ist unbekannt. Aufgrund der Darstellung der häufigen UEs und SUEs in Modul 4 A werden Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Begriffe (PTs) jeweils getrennt dargestellt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
ARCH					
Mortalität (Gesamtstudienperiode)					
Gesamtmortalität ^a	2040	k. A. 101 (5,0)	2014	k. A. 103 (5,1)	0,98 [0,74; 1,29]; 0,87
Morbidität (primäre Analyseperiode, sofern nicht anders angegeben)					
klinische vertebrale Frakturen (Monat 24) ^b	2046	– 18 (0,9)	2047	– 44 (2,1)	RR: 0,41 [0,24; 0,71]; < 0,001 ^c
major nicht vertebrale Frakturen	2046	k. A. 146 (7,1)	2047	k. A. 196 (9,6)	0,73 [0,59; 0,90]; 0,004
Hüftfrakturen	2046	k. A. 41 (2,0)	2047	k. A. 66 (3,2)	0,62 [0,42; 0,92]; 0,015
Beckenfrakturen	2046	k. A. 5 (0,2)	2047	k. A. 17 (0,8)	0,29 [0,11; 0,78]; 0,009
distale Oberschenkelfrakturen	2046	k. A. 11 (0,5)	2047	k. A. 7 (0,3)	1,56 [0,60; 4,01]; 0,36
proximale Schienbeinfrakturen	2046	k. A. 4 (0,2)	2047	k. A. 6 (0,3)	0,65 [0,18; 2,29]; 0,49
Rippenfrakturen	2046	k. A. 13 (0,6)	2047	k. A. 23 (1,1)	0,56 [0,29; 1,11]; 0,094
proximale Oberarmfrakturen	2046	k. A. 17 (0,8)	2047	k. A. 28 (1,4)	0,60 [0,33; 1,09]; 0,091
Unterarmfrakturen	2046	k. A. 65 (3,2)	2047	k. A. 73 (3,6)	0,89 [0,63; 1,24]; 0,47
nicht major nicht vertebrale Frakturen	Endpunkt nicht separat ausgewertet				
<p>a. Daten der Safety-Population; in Modul 4 A stellt der pU für den Endpunkt Gesamtmortalität UEs, die zum Tod führten, dar. Aus den vorliegenden Quellen geht hervor, dass bezogen auf die randomisierten Patientinnen bei 106 Patientinnen im Interventionsarm bzw. 113 Patientinnen im Vergleichsarm Todesfälle auftraten, allerdings liegt für diese Angaben kein HR vor.</p> <p>b. Es handelt sich um die Angaben für den Zeitraum, für den die Werte für alle Frauen für den individuellen Beobachtungszeitraum von Studienbeginn bis Monat 24 eingehen; für die primäre Analyseperiode (mediane Beobachtungsdauer 33 Monate) liegen keine Daten vor.</p> <p>c. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [27])</p> <p>HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab gefolgt von Alendronsäure			Alendronsäure			Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 24 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
ARCH							
Morbidity							
stärkster Schmerz (mBPI-SF) ^a			keine verwertbaren Daten ^b				
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)			keine verwertbaren Daten ^b				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
keine verwertbaren Daten ^c							
<p>a. gemessen mit der Skala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Item 3)</p> <p>b. Keine verwertbaren Daten, da > 30 % der Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt wurden. In den vorliegenden Auswertungen zeigen sich keine statistisch signifikanten Ergebnisse.</p> <p>c. Keine verwertbaren Daten; der OPAQ-SV bzw. die Einzelfragen des LAD sind nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben.</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; mBPI-SF: Modified Brief Pain Inventory Short Form; LAD: Limited Activity Days; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; VAS: visuelle Analogskala</p>							

Tabelle 15: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ARCH					
Nebenwirkungen (Gesamtstudienperiode)					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	2040	1761 (86,3)	2014	1776 (88,2)	–
SUEs ^b	2040	568 (27,8)	2014	553 (27,5)	1,01 [0,92; 1,12]; 0,806
Abbruch wegen UEs ^{b, c}	2040	142 (7,0)	2014	152 (7,5)	0,92 [0,74; 1,15]; 0,505
Osteonekrose des Kiefers ^d	2040	2 (< 0,1)	2014	1 (< 0,1)	1,97 [0,18; 21,76]; > 0,999
symptomatische atypische Oberschenkelfraktur	keine verwertbaren Daten ^e				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	2040	777 (38,1)	2014	796 (39,5)	0,96 [0,89; 1,04]; 0,350
<p>a. Mantel-Haenszel-Methode ohne Kovariatenadjustierung, Fishers exakter Test</p> <p>b. Basierend auf vom pU vorgelegte Auswertungen ohne Erfassung von osteoporotischen Ereignissen. Der pU rechnet nicht die PTs Knochenschmerzen, Wirbelsäulenschmerz und Fraktur des Fußes heraus, obwohl bei diesen Ereignissen mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls ein Bezug zur Grunderkrankung besteht. Da diese Ereignisse jedoch bei weniger als 3 % der Patientinnen aufgetreten sind, bleibt dies ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung.</p> <p>c. Es handelt sich um Therapieabbrüche wegen UEs; 43 Patientinnen (2,1 %) im Interventionsarm bzw. 44 Patientinnen (2,2 %) im Vergleichsarm brachen außerdem die Studie wegen UEs ab.</p> <p>d. Ereignisse einer vom pU prädefinierten MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste; die aufgetretenen PTs wurden durch ein Adjudizierungscommittee bewertet. Zudem gibt der pU in Modul 4 A an, dass auch Ereignisse, die nach Sichtung der Prüfbogen identifiziert und durch ein Adjudizierungscommittee zugeordnet wurden, erfasst wurden. Es liegen diskrepante Angaben zwischen Registereintrag und Modul 4 A vor. Aus dem Registereintrag geht hervor, dass im Vergleichsarm je 1 Patient mit Ereignis der PTs „Osteonekrose“, „Osteonekrose des Kiefers“, „Kieferschmerzen“ und „Osteomyelitis“ aufgetreten ist. Für den Interventionsarm traten laut Registereintrag keine Ereignisse auf. Aufgrund der geringen Ereignisse ist dies nicht relevant für die Nutzenbewertung.</p> <p>e. Der pU legt zwar Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen vor, nicht jedoch separat zu symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für alle Endpunkte maximal Hinweise, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde über die Todesfälle, die in den individuellen Prüfbogen der Patientinnen vermerkt wurden und im Rahmen der UEs, die zum Tod führten, erhoben. Diese Operationalisierung erfasst gegebenenfalls nicht alle Todesfälle; aus den Angaben des Patientenflusses ist erkennbar, dass die Anzahl der Verstorbenen nur geringfügig abweicht.

Ergebnis

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein, der für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Klinische vertebrale Frakturen

Operationalisierung

Der Endpunkt klinische vertebrale Frakturen umfasst Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur. Der Endpunkt war a priori definiert als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Frakturen. Dabei wurden auch Rückenschmerzen erfasst, die zeitlich versetzt und damit nicht unmittelbar mit der Feststellung der Fraktur aufgetreten waren. Dadurch könnten zwar auch Rückenschmerzen anderer Ursache fälschlicherweise als Symptom einer vertebralen Fraktur gewertet worden sein. Da Rückenschmerz allerdings das zentrale Symptom einer vertebralen Fraktur ist, wird davon ausgegangen, dass mit dieser Operationalisierung symptomatische vertebrale Frakturen hinreichend erfasst werden.

Ergebnis

Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Major nicht vertebrale Frakturen

Operationalisierung

Der Endpunkt umfasste keine Frakturen mit hoher Trauma-Intensität oder pathologische Frakturen (definiert als Frakturen aufgrund einer anderen Erkrankung als Osteoporose).

Ergebnis

Für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Der Effekt des kombinierten Endpunkts wird besonders durch die Komponente Hüftfrakturen bestimmt. Es ergibt sich für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Nicht major nicht vertebrale Frakturen

Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht insofern vom Vorgehen des pU ab, der den Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen nicht als separaten Endpunkt heranzieht.

Stärkster Schmerz (mBPI-SF)

Für den Endpunkt Schmerz, erhoben über Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) des mBPI-SF, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts stärkster Schmerz (mBPI-SF) darstellt, jedoch keine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt trifft.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitszustand darstellt, jedoch keine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt trifft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie ARCH wurde kein geeignetes Instrument verwendet, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des OPAQ-SV und des LAD darstellt.

Basierend auf den Ergebnissen des OPAQ-SV von post hoc definierten Responderanalysen für die klinisch bedeutsame Veränderung in der Dimension der Physischen Funktionalität zu Monat 24 leitet der pU einen Hinweis auf einen Zusatznutzen von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure ab. Der pU stellt zudem die Ergebnisse der präspezifizierten Mittelwertdifferenzen OPAQ-SV und des LAD dar, auf deren Basis sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt; der pU zieht diese Ergebnisse jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran.

Nebenwirkungen

SUEs und Abbruch wegen UEs

Operationalisierung

Für die Bewertung der Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs legt der pU Auswertungen vor, in denen von ihm festgelegte osteoporotische Ereignisse nicht betrachtet wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ergebnis

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Osteonekrose des Kiefers

Operationalisierung

Für den Endpunkt Osteonekrose des Kiefers legt der pU Auswertungen vor, in die zum einen Ereignisse aus einer Abfrage prädefinierter PTs anhand des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) eingingen und zum anderen Ereignisse, die nach Sichtung der individuellen Prüfbogen der Patientinnen identifiziert wurden. In die Auswertung wurden nur solche Ereignisse einbezogen, die durch ein verblindetes Adjudizierungscommittee bestätigt wurden.

Ergebnis

Für den Endpunkt Osteonekrose des Kiefers zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts Osteonekrose des Kiefers darstellt, jedoch keine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt trifft.

Symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen

Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts atypische Oberschenkelfrakturen heranzieht, ohne die symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen separat zu betrachten. Der pU trifft für den Endpunkt atypische Oberschenkelfrakturen keine Aussage zum Zusatznutzen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Ergebnisse des Endpunkts Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts darstellt, jedoch keine Aussage zum Zusatznutzen für den Endpunkt trifft.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung war das Subgruppenmerkmal Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) relevant.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Nutzenbewertung liegen die Subgruppenanalysen für die erhobenen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität vollständig vor. Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen Subgruppenanalysen für die Endpunkte SUEs, Abbruch wegen UEs und Osteonekrose des Kiefers vor.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen zeigen sich unter Anwendung der oben beschriebenen Methodik keine Effektmodifikationen.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [28].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Klinische vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen liegen keine ausreichenden Informationen zur Einschätzung des Schweregrads vor. Zum Beispiel könnten Informationen zur Einschätzung der Patientinnen bezüglich Schwere der aufgetretenen Rückenschmerzen, die zur Erfassung einer klinischen vertebrealen Fraktur erhoben wurde, Aufschluss über die Schwere der klinischen vertebrealen Frakturen geben. Solche Daten liegen allerdings nicht vor. Daher wird der Endpunkt klinische vertebrale Frakturen der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Major nicht vertebrale Frakturen

Der kombinierte Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen wird der Endpunktkategorie schwer / schwerwiegend zugeordnet, da der Effekt des Endpunkts vorwiegend auf den Effekten bei den Hüft- und Beckenfrakturen beruht. Bei diesen Frakturen handelt es sich um schwerwiegende Ereignisse, die mit einer Hospitalisierung der Patientinnen verbunden sind.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Romosozumab vs. Alendronsäure (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab vs. Alendronsäure Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Monat 24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	5,0 % vs. 5,1 % HR: 0,98 [0,74; 1,29]; p = 0,87	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
klinische vertebrale Frakturen	0,9 % vs. 2,1 % RR: 0,41 [0,24; 0,71]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI ₀ < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
major nicht vertebrale Frakturen	7,1 % vs. 9,6 % HR: 0,73 [0,59; 0,90]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
nicht major nicht vertebrale Frakturen	Endpunkt nicht erhoben	
stärkster Schmerz (mBPI-SF)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
SUEs	27,8 % vs. 27,5 % RR: 1,01 [0,92; 1,12]; p = 0,806	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	7,0 % vs. 7,5 % RR: 0,92 [0,74; 1,15]; p = 0,505	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Osteonekrose des Kiefers	< 0,1 % vs. < 0,1% RR: 1,97 [0,18; 21,76]; p > 0,999	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	38,1 % vs. 39,5 % RR: 0,96 [0,89; 1,04]; p = 0,350	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Romosozumab vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab vs. Alendronsäure Ereignisanteil (%) bzw. MW Änderung zu Monat 24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o). EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; mBPI-SF: Modified Brief Pain Inventory Short Form; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure

Positive Effekte	Negative Effekte
schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ major nicht vertebrale Frakturen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ klinische vertebrale Frakturen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	-

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekt für Romosozumab gegenüber Alendronsäure. Diese bestehen aus einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt der klinischen vertebrealen Frakturen sowie einem Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt der major nicht vertebrealen Frakturen.

Zusammenfassend gibt es für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Romosozumab^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^c	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<p>a. In der Studie ARCH wurde Romosozumab ausschließlich gefolgt von Alendronsäure untersucht.</p> <p>b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt.</p> <p>c. bezieht sich auf Patientinnen mit manifester Osteoporose und bedeutsam erhöhten Frakturrisiko wie in der Studie ARCH definiert</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Osteoporose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation ist Romosozumab angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko [13]. Der pU gibt diese Indikation korrekt wieder. Der pU liefert eine Operationalisierung u. a. für ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko, die in Abschnitt 3.1.3 adressiert wird.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt einen therapeutischen Bedarf vor allem für Patientinnen mit manifester Osteoporose aufgrund des Risikos für eine Folgefraktur besonders für das 1. Jahr nach der initialen Fraktur. Laut pU sollte ein neues Präparat zur Therapie von Patientinnen mit Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko die Knochenmasse und Knochenstärke zeitnah erhöhen und so das Frakturrisiko effektiv senken.

3.1.3 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte:

Schritt 1) Patientinnen mit Osteoporose

Der pU verweist für seine Schätzung auf eine Quelle [29], bei der es sich laut pU um eine Routinedatenanalyse des Instituts für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. (IPAM) zu vollständig anonymisierten Abrechnungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus den Jahren 2010 bis 2016 handelt. Laut pU wurde die Anzahl der Patientinnen mit Osteoporose über die folgenden Kriterien ermittelt:

- mindestens 1 ambulant oder stationär gestellte M80.- (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.-Diagnose (Osteoporose ohne pathologische Fraktur) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) im Jahr 2016 und
- durchgehende Versicherung bei der AOK PLUS in den Jahren 2010 bis 2016.

Anschließend wurden die aus der Analyse gewonnenen Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert [30]. Auf dieser Basis gibt der pU eine Anzahl von 2 976 042 prävalenten Patientinnen mit Osteoporose im Jahr 2016 in Deutschland an.

Schritt 2) postmenopausale Patientinnen mit Osteoporose

Der pU geht auf Basis einer Studie zu Altersunterschieden beim Eintritt der Menopause [31] davon aus, dass ein weit überwiegender Anteil der Frauen im Alter von 55 Jahren postmenopausal ist. Daher schränkt er die Anzahl der Patientinnen auf diejenigen ab einem Alter von 55 Jahren ein. Auf diese Weise schätzt er eine Anzahl von 2 801 720 postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Schritt 3) postmenopausale Patientinnen mit Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko

Mit Verweis auf die Leitlinie des DVO [12] liegt laut pU ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko vor, wenn mindestens 1 der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- singuläre Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades oder multiple Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant
- proximale Femurfraktur
- hoch dosierte orale Glukokortikoidtherapie
- andere Konstellationen eines hohen Gesamtfrakturrisikos

Der pU geht davon aus, dass u. a. Patientinnen, die eine andere Konstellation eines hohen Gesamtfrakturrisikos aufweisen, eine spezifische Therapie zur Behandlung der Osteoporose erhalten.

Um anhand der Routinedatenanalyse [29] diejenigen postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose zu identifizieren, die gemäß DVO-Leitlinie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, musste laut pU auf sie mindestens 1 der folgenden Kriterien zutreffen:

- Zeitraum nach einer vertebrealen Fraktur von 3 Jahren
- Zeitraum nach einer Femurfraktur von 3 Jahren
- 1 stationäre bzw. 2 ambulante Diagnosen M80.4 (arzneimittelinduzierte Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.4 (arzneimittelinduzierte Osteoporose) sowie mindestens 2 Verschreibungen von oralen Kortikosteroiden in 3 aufeinanderfolgenden Quartalen im Zeitraum der Jahre 2015 und 2016
- spezifische medikamentöse Therapie zur Behandlung der Osteoporose

Die Festlegung des Zeitraums nach einer vertebrealen Fraktur oder einer Femurfraktur auf 3 Jahre begründet der pU damit, dass in diesem Zeitraum ein relatives Risiko > 3 für Folgefrakturen besteht, was gemäß der DVO-Leitlinie [12] ein starkes Risiko für Folgefrakturen impliziert.

Hochgerechnet ergibt sich laut pU eine Anzahl von 1 080 618 postmenopausalen Patientinnen mit Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko in der deutschen Gesamtbevölkerung.

Schritt 4) postmenopausale Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko

Anschließend grenzt der pU die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 3 auf diejenigen ein, bei denen eine manifeste Osteoporose vorliegt. Dafür wurden laut pU alle Patientinnen ausgeschlossen, die

- zwar eine Verordnung einer spezifischen medikamentösen Therapie zur Behandlung der Osteoporose im Jahr 2016 erhalten hatten oder
- 1 stationäre bzw. 2 ambulante Diagnosen einer arzneimittelinduzierten Osteoporose sowie mindestens 2 Verschreibungen von oralen Kortikosteroiden in 3 aufeinanderfolgenden Quartalen im Zeitraum der Jahre 2015 und 2016 aufwiesen,

bei denen jedoch keine Fraktur in der Historie (ohne Angabe in Modul 3 A zum Zeitraum) vorlag. Auf diese Weise schätzt der pU hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung eine Anzahl von 597 230 postmenopausalen Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Schritt 5) postmenopausale Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ausgenommen derjenigen mit einer steroidinduzierten Osteoporose

Zur weiteren Eingrenzung reduziert der pU die Anzahl der Patientinnen aus Schritt 4 um diejenigen Patientinnen mit einer steroidinduzierten Osteoporose und schätzt auf Basis der Routinedatenanalyse des IPAM [29] hochgerechnet auf die deutsche Gesamtbevölkerung eine Anzahl von 587 258 postmenopausalen Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ausgenommen derjenigen mit einer steroidinduzierten Osteoporose.

Schritt 6) vom vorigen Schritt diejenigen Patientinnen ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie

Weiterhin grenzt der pU die Zielpopulation auf diejenigen Patientinnen ein, die keinen Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie haben. Dafür zieht der pU eine Quelle [32] heran, bei der es sich laut pU um eine weitere Analyse von GKV-Routinedaten handelt, die auf Basis einer Stichprobe der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) durchgeführt wurde. Dabei wurden Daten zu ca. 4 Millionen Versicherten für die Jahre 2011 bis 2016 als aktuellstem verfügbaren Untersuchungszeitraum herangezogen und der Anteil derjenigen Patientinnen innerhalb der Zielpopulation ermittelt, die einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie hatten.

Übertragen auf die Ergebnisse aus Schritt 5 ergibt sich laut pU eine Anzahl von 542 509 postmenopausalen Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ausgenommen derjenigen mit einer steroidinduzierten Osteoporose oder Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie.

Schritt 7) GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,64 % [33,34] ermittelt der pU eine Anzahl von 475 455 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers sowie öffentlich zugängliche Quellen dar.

Das Vorgehen des pU kann anhand der Angaben in Modul 3 A weitgehend nachvollzogen werden. Insbesondere auf folgende methodische Aspekte ist jedoch hinzuweisen:

Der pU geht allgemein davon aus, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse des IPAM als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können. Für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung erfolgt daher laut pU nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht. Da es sich bei der AOK PLUS um eine einzelne regionale Krankenkasse handelt, sind Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität – z. B. der Morbiditätsstruktur – jedoch nicht auszuschließen. Außerdem erfolgt für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen keine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr (2020), für das der pU an anderer Stelle seines Dossiers eine höhere Prävalenz der Osteoporose annimmt.

Zu Schritt 2)

Für die Eingrenzung auf Patientinnen in der Postmenopause setzt der pU eine Altersgrenze von 55 Jahren an. Es ist zu beachten, dass in der vom pU angeführten Quelle eine Spannweite europäischer länderweiter Mediane von 50,1 bis 52,8 Jahren angegeben ist [31]. Dies führt tendenziell zu einer Unterschätzung der Anzahl postmenopausaler Frauen, wenn davon ausgegangen wird, dass das mediane Alter des Eintritts der Menopause zwischen Frauen mit Osteoporose und Frauen ohne Osteoporose nicht wesentlich voneinander abweicht.

Zu Schritt 3)

Zur Operationalisierung des deutlich erhöhten Frakturrisikos, die der pU an Angaben in der Leitlinie des DVO anlehnt, bestehen Unsicherheiten. Der Leitlinie ist für die bereits beschriebenen Kriterien eine Einschränkung auf niedrigtraumatische proximale Femurfrakturen bzw. niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen zu entnehmen [12]. Durch das oben beschriebene Vorgehen des pU werden Femur- und Wirbelkörperfrakturen unabhängig von der verursachenden Krafteinwirkung eingeschlossen. Außerdem werden der Beschreibung des pU zufolge auch Patientinnen mit einer singulären Wirbelfraktur 1. Grades sowie einer nicht proximalen Femurfraktur eingeschlossen. Auch ist die Einschränkung auf einen Zeitraum von 3 Jahren nach vertebraler Fraktur oder Femurfraktur nur teilweise nachvollziehbar, da sich der pU lediglich auf das Einzelrisiko einer Folgefraktur bezieht und nicht auf ein insgesamt deutlich erhöhtes Frakturrisiko gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet.

Der Fachinformation [13] ist zwar keine Definition für das deutlich erhöhte Frakturrisiko zu entnehmen, jedoch findet sich in der Beschreibung des Anwendungsgebiets ein Hinweis auf

den Abschnitt 5.1 der Fachinformation. Dort werden einige der Einschlusskriterien der Zulassungsstudie ARCH aufgeführt. Diese weichen von der Operationalisierung auf Basis der Leitlinie des DVO ab. Dies führt zu weiterer Unsicherheit in diesem Schritt.

Zu Schritt 4)

Es ist einerseits unklar, inwieweit durch das vom pU beschriebene Vorgehen Patientinnen eingeschlossen wurden, deren Fraktur nicht die Folge der Osteoporose war und die somit – entgegen dem Anwendungsgebiet – keine manifeste Osteoporose aufwiesen. Andererseits ist unklar, inwieweit Patientinnen trotz einer manifesten Osteoporose ausgeschlossen wurden, wenn eine Fraktur ausschließlich vor dem Beobachtungszeitraum auftrat. Insgesamt liegt daher für diesen Schritt eine Unsicherheit vor.

Zu Schritt 5)

Die vom pU vorgenommene Einschränkung auf Patientinnen ohne steroidinduzierte Osteoporose lässt sich nicht anhand des Anwendungsgebietes gemäß der Fachinformation von Romosozumab [13] herleiten. Daher führt dieser Schritt zu einer tendenziellen Unterschätzung.

Zu Schritt 6)

Die Einschränkung auf Patientinnen ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie ergibt sich nicht aus dem zugelassenen Anwendungsgebiet gemäß Abschnitt 4.1 der Fachinformation von Romosozumab, sondern wird in dieser unter Abschnitt 4.3 als Gegenanzeige benannt [13]. Der Rechenschritt ist daher eher in Abschnitt 3.2.6 Versorgungsanteile der Dossierbewertung anzusiedeln, weshalb an dieser Stelle keine Bewertung des Schrittes vorgenommen wird.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, die aus den Schritten 1 bis 5 resultiert (also vor Ausschluss derjenigen Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie), unsicher, wobei die Schritte 2 und 5 zu einer Unterschätzung führen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht unter Einbezug der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [34] davon aus, dass die Inzidenz und die Prävalenz der Osteoporose bis zum Jahr 2025 auf 508 631 Patientinnen (Inzidenz) bzw. 3 245 256 Patientinnen (Prävalenz) leicht ansteigen wird.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid benannt.

Darüber hinaus wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.

Für das zu bewertende Arzneimittel macht der pU sowohl Angaben für die Impulstherapie mit Romosozumab im 1. Behandlungsjahr als auch für eine antiresorptive Folgetherapie ab dem 2. Behandlungsjahr. Für die antiresorptive Folgetherapie liefert der pU Angaben für die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie zu den Kosten von Alendronsäure (1-mal täglich und 1-mal wöchentlich), Risedronsäure (1-mal täglich, 1-mal wöchentlich und 2-mal monatlich), Zoledronsäure, Denosumab und Ibandronsäure (intravenös sowie oral). Für Ibandronsäure wird im Folgenden nur die wirtschaftlichere Darreichungsform bewertet. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist beispielsweise mit Raloxifen [35] ein weiterer antiresorptiver Wirkstoff zugelassen, zu dem der pU keine Angabe macht.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie liefert der pU Angaben für die Behandlungsdauer, den Verbrauch sowie zu den Kosten für Alendronsäure (1-mal täglich und 1-mal wöchentlich), Risedronsäure (1-mal täglich, 1-mal wöchentlich und 2-mal monatlich), Zoledronsäure und Denosumab. Für Teriparatid gibt der pU lediglich die Therapiekosten für eine 24-monatige Behandlung an, ohne separate Angaben zu Behandlungsdauer, Verbrauch und verwendetem Präparat zu machen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [13,14,36-42]. Für die 1-mal wöchentliche Anwendung von Alendronsäure und Risedronsäure rundet der pU die Anzahl der Wochen und damit der Behandlungstage auf ganze Zahlen ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [13,14,36-42].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Romosozumab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.03.2020, der erstmaligen Leistung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben den Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2020 wieder.

Bei Berechnung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags ergeben sich für folgende Präparate höhere Rabatte und somit niedrigere Kosten für die GKV:

- Alendronsäure 10 mg, Packungsgröße 112 Tabletten
- Alendronsäure 70 mg, Packungsgröße 12 Tabletten

- Risedronsäure 75 mg, Packungsgröße 6 Tabletten
- Ibandronsäure 150 mg, Packungsgröße 3 Tabletten

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Romosozumab, Alendronsäure, Risedronsäure und Ibandronsäure veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [13,14,37-39,41,42] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Zoledronsäure setzt der pU Kosten für die Bestimmung der Kreatinin-Clearance gemäß Ziffer 32197 (Harnstoff-, Phosphat- und / oder Kalzium-Clearance, ggf. inkl. Kreatinin-Clearance) des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) an. Für die einzelne Bestimmung der Kreatinin-Clearance steht mit der EBM-Ziffer 32124 (Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance) eine kostengünstigere Option zur Verfügung. Zusätzlich können Kosten für die Dauer der Infusion angesetzt werden (EBM-Ziffer 02100).

Für Denosumab setzt der pU Kosten für die Kontrolle des Kalziumspiegels vor jeder Behandlung an. Hierbei handelt es sich um eine laut Fachinformation [36] lediglich empfohlene Leistung.

Der pU weist Kosten für eine Versorgung mit Kalzium und Vitamin D aus. Diese berücksichtigt er jedoch nicht weiter, da sie gleichermaßen für Romosozumab als auch für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Romosozumab Jahrestherapiekosten in Höhe von 10 796,52 €pro Patientin für das 1. Jahr der Behandlung. Diese Angabe beinhaltet ausschließlich Arzneimittelkosten und ist plausibel. Für die nachfolgende antiresorptive Therapie ergibt sich aus den Angaben des pU eine Spanne von 203,23 €bis 608,04 €pro Patientin je Folgejahr. Für die untere Grenze ergeben sich unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags niedrigere Kosten als vom pU angegeben. Die obere Grenze ist – trotz Veranschlagung einer lediglich empfohlenen zusätzlichen GKV-Leistung (siehe Abschnitt 3.2.4) – in der Größenordnung plausibel.

Für Alendronsäure und Risedronsäure (2-mal monatlich) liegen die ausschließlich aus Arzneimittelkosten bestehenden Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben.

Für Risedronsäure (1-mal täglich sowie 1-mal wöchentlich) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

Für Zoledronsäure und Denosumab sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten – trotz abweichender Veranschlagung von Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (siehe Abschnitt 3.2.4) – in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU für die maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten angegebenen Therapiekosten für Teriparatid sind rechnerisch anhand der Angaben in Modul 3 A nicht nachvollziehbar. Verglichen mit eigenen Berechnungen auf Basis der Fachinformation [43] stellen die vom pU angegebenen Therapiekosten jedoch eine Überschätzung dar.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 21 in Abschnitt 4.4.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass sich die ärztliche Verordnung von Romosozumab in Deutschland auf Patientinnen mit neuen vertebralem Frakturen und neuen Hüftfrakturen konzentriert. Die Anzahl der Patientinnen in der GKV mit einer inzidenten vertebralem Fraktur bzw. einer inzidenten Femurfraktur schätzt der pU auf Basis einer Routinedatenanalyse [29] auf 167 772. Außerdem weist der pU auf die Kontraindikation für Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie hin. Für die weiteren Kontraindikationen gemäß Fachinformation [13] geht der pU davon aus, dass diese nur für eine geringe Zahl von Patientinnen relevant ist. U. a. basierend auf der Verordnungshäufigkeit anderer Arzneimittel zur Therapie der Osteoporose erwartet der pU bei Patientinnen mit inzidenten Frakturen für Romosozumab einen Marktanteil von ca. 2 % für die ersten 12 Monate nach Markteinführung.

Laut pU wird Romosozumab voraussichtlich zu mehr als 90 % im ambulanten Bereich Anwendung finden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU kann anhand der Angaben in Modul 3 A weitgehend nachvollzogen werden. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, die aus den Schritten 1 bis 5 resultiert (also vor Ausschluss derjenigen Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie), ist insgesamt unsicher, wobei die Schritte 2 und 5 zu einer Unterschätzung führen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind für Romosozumab plausibel. Für die nachfolgende antiresorptive Therapie ergibt sich auf Basis der Angaben des pU eine Spanne, bei der die untere Grenze unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben liegt. Die obere Grenze ist in der Größenordnung plausibel.

Für Risedronsäure (1-mal täglich sowie 1-mal wöchentlich) sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel. Für Zoledronsäure und Denosumab sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten in der Größenordnung plausibel, während sie für Alendronsäure und Risedronsäure (2-mal monatlich) unter Berücksichtigung des Herstellerrabattes auf Basis des Festbetrags niedriger als vom pU angegeben liegen.

Für Teriparatid stellen die vom pU für die maximale Behandlungsdauer von 24 Monaten angegebenen Therapiekosten eine Überschätzung dar.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Romosozumab^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^c	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a. In der Studie ARCH wurde Romosozumab ausschließlich gefolgt von Alendronsäure untersucht. b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt. c. bezieht sich auf Patientinnen mit manifester Osteoporose und bedeutsam erhöhten Frakturrisiko wie in der Studie ARCH definiert G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Romosozumab	postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	475 455	Das Vorgehen des pU kann anhand der Angaben in Modul 3 A weitgehend nachvollzogen werden. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, die aus den Schritten 1 bis 5 resultiert, ist insgesamt unsicher, wobei die Schritte 2 und 5 zu einer Unterschätzung führen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie kosten pro Patientin in €	Kommentar
Romosozumab (1. Behandlungsjahr) gefolgt von	postmenopausale Frauen mit manifesten Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	10 796,52	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
antiresorptive Therapie (Folgejahre)		203,23–608,04 ^b	Die untere Grenze liegt bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags niedriger. Die obere Grenze ist in der Größenordnung plausibel.
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Alendronsäure (1-mal täglich)	postmenopausale Frauen mit manifesten Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	203,23	Bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis der Festbeträge ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten.
Alendronsäure (1-mal wöchentlich)		211,81	
Risedronsäure (1-mal täglich)		232,26	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Risedronsäure (1-mal wöchentlich)		234,22	
Risedronsäure (2-mal monatlich)		231,60	Bei Veranschlagung des Herstellerrabatts auf Basis des Festbetrags ergeben sich niedrigere Jahrestherapiekosten.
Zoledronsäure		481,15	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Denosumab		608,04	
Teriparatid		k. A.	Der pU beziffert die Kosten einer 24-monatigen Therapie auf insgesamt 12 794,22 € Dies stellt eine Überschätzung dar.
<p>a. Angaben des pU. Die angegebenen Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und – für Zoledronsäure und Denosumab – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. b. Spanne auf Basis der Angaben des pU. Für das vorliegende Anwendungsgebiet ist beispielsweise mit Raloxifen [35] ein weiterer antiresorptiver Wirkstoff zugelassen, zu dem der pU keine Angabe macht. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

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

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

Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myokardinfarkt und Schlaganfall

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

Weitere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Amgen. Study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis (ARCH): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.12.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631214>.
3. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-blind, alendronate-controlled study to determine the efficacy and safety of amg 785 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003142-41.
4. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-bind, alendronate-controlled study to determine the efficacy and safety of amg 785 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis [online]. In: Clinical Trials Peruvian Registry. [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=085-12>.
5. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-blind, alendronate-controlled study to determine the efficacy and safety of amg 785 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 15.07.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-003142-41/results>.
6. Amgen. Study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis (ARCH): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.12.2018 [Zugriff: 30.03.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01631214>.
7. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-blind, Alendronate-controlled study to determine the efficacy safety of Romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis; study 20110142; statistical analysis plan; version 3.0 [online]. 07.04.2017 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/14/NCT01631214/SAP_002.pdf.

8. Amgen. A multicenter, international, randomized, double-blind, alendronate-controlled study to determine the efficacy safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis: study 20110142; study protocol [online]. 14.07.2016 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/14/NCT01631214/Prot_000.pdf.
9. 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). *N Engl J Med* 2017; 377(15): 1417-1427.
10. European Medicines Agency. Evenity: European public assessment report [online]. 17.10.2019 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf.
11. Genant HK, Wu CY, Van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8(9): 1137-1148.
12. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.; Langfassung (DVO-Leitlinie). 2017.
13. UCB Pharma. EVENITY 105 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
14. MSD. FOSAMAX einmal wöchentlich 70 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 06.2018 [Zugriff: 30.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
15. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Archives of osteoporosis* 2017; 12: 43.
16. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2016. *Endocr Pract* 2016; 22(Suppl 4): 1-42.
17. Dawson-Hughes B, Mithai A, Bonjour J, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan G et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010; 21(7): 1151-1154.
18. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [online]. 16.11.2006 [Zugriff: 02.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf.
19. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
21. Silverman SL. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): a reliable and valid disease-targeted measure of health-related quality of life (HRQOL) in osteoporosis. *Qual Life Res* 2000; 9(Suppl 1): 767-774.
22. Madureira MM, Ciconelli RM, Pereira RM. Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. *Clinics* 2012; 67(11): 1315-1320.
23. Shen W, Silverman SL, Minshall ME, Harper KD, Xie S. Measuring health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: Development and validation of a short version of the Osteoporosis Assessment Questionnaire. *Journal of Bone and Mineral Research* 1999; 14(Suppl 1): T259.
24. Silverman SL, Mason J, Greenwald M. The Osteoporosis Assessment Questionnaire (OPAQ): a reliable and valid self assessment measure of quality of life in osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research* 1993; 8(Suppl 1): 343 (abs 904).
25. Scholes D, LaCroix AZ, Wagner EH, Grothaus LC, Hecht JA. Tracking progress toward national health objectives in the elderly: what do restricted activity days signify? *Am J Public Health* 1991; 81(4): 485-488.
26. Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, Rubin SR, Ensrud K, Yates JA et al. Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. *Arch Intern Med* 2000; 160(1): 77-85.
27. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
29. IPAM. Real world treatment of postmenopausal women with severe osteoporosis at high risk of fracture. 2020.
30. Statistisches Bundesamt. Tabelle 12421-0002: vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre (Stand: 30.04.2018) [online]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12421>.
31. 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.

32. Xcenda Gmb H. Analysis of German Claims Data to Support the Epidemiology Section (Module 3) of the AMNOG Dossier (§ 35a SGB V) for Romosozumab. 2020.
33. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2018 [Zugriff: 16.01.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf.
34. Statistisches Bundesamt. 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland für das Jahr 2016 [online]. [Zugriff: 16.01.2020]. URL: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Bevoelkerungsvorausberechnung.html>.
35. Ratiopharm. Raloxifen Teva 60 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2016 [Zugriff: 09.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
36. Amgen Europe. Fachinformation Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: Januar 2020).
37. Atnahs Pharma Netherlands. Fachinformation Bonviva 150 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2019).
38. Aliud Pharma. Fachinformation Risedronat AL 75 mg Filmtabletten (Stand: Dezember 2015).
39. Heumann Pharma. Fachinformation Alendronsäure Heumann 10 mg Tabletten (Stand: Februar 2018).
40. Novartis Europharm. Fachinformation Aclasta 5 mg Infusionslösung (Stand: Juli 2019).
41. Theramex Ireland. Fachinformation Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: November 2018).
42. Theramex Ireland. Fachinformation Actonel 5 mg Filmtabletten (Stand: November 2018).
43. Stada Arzneimittel. Fachinformation Movymia 20 Mikrogramm/80 Mikroliter Injektionslösung (Stand: April 2019).

**Anhang A – Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt
 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Tabelle 22: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab gefolgt von Alendronsäure		Alendronsäure		Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
ARCH					
Morbidität (zu Monat 24)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 10 Punkte ^b	1665	795 (47,7)	1684	791 (47,0)	1,02 [0,95; 1,09]; 0,742
a. basiert auf der Mantel-Haenszel Methode, adjustiert für Altersstrata, BMD T-Score der Hüfte zu Studienbeginn und Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen zu Studienbeginn b. Patientinnen mit einer klinischen relevanten Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven

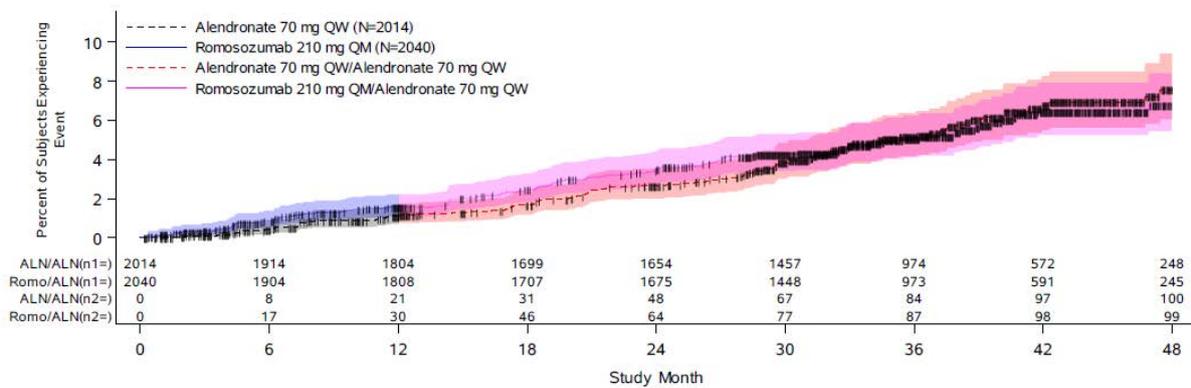


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Gesamt mortalität aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

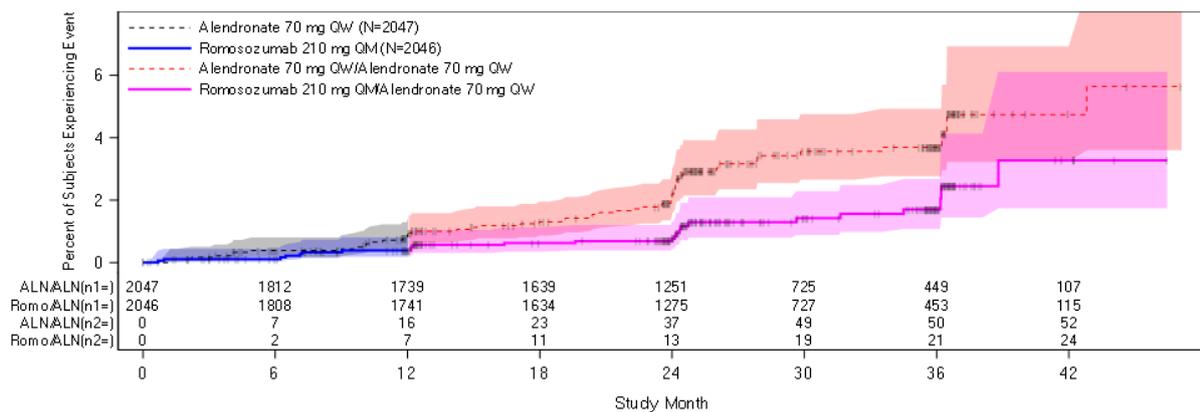


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt klinische vertebraale Frakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

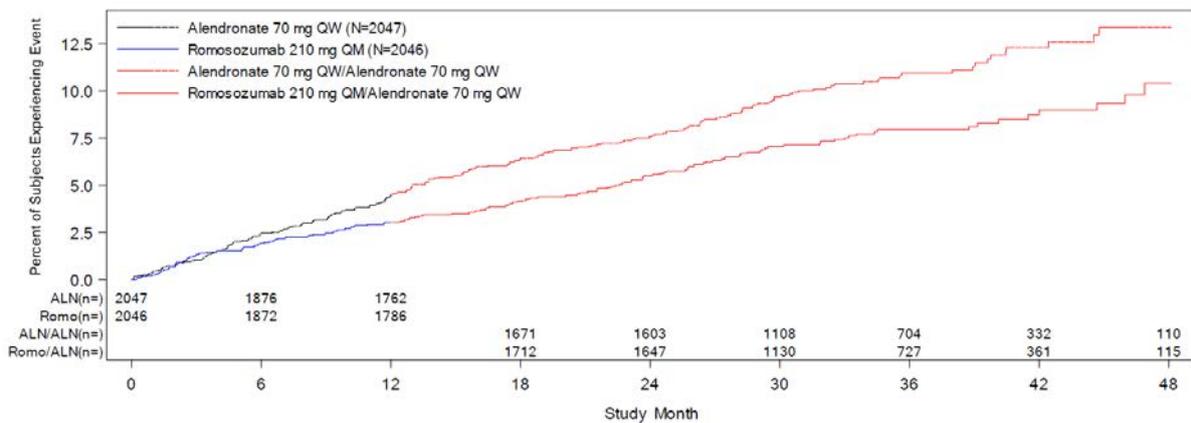


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

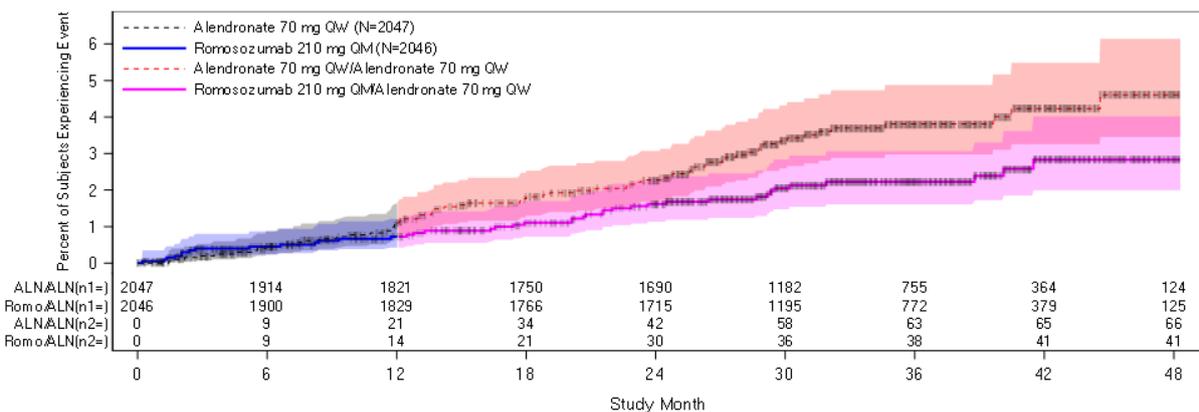


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Hüftfrakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

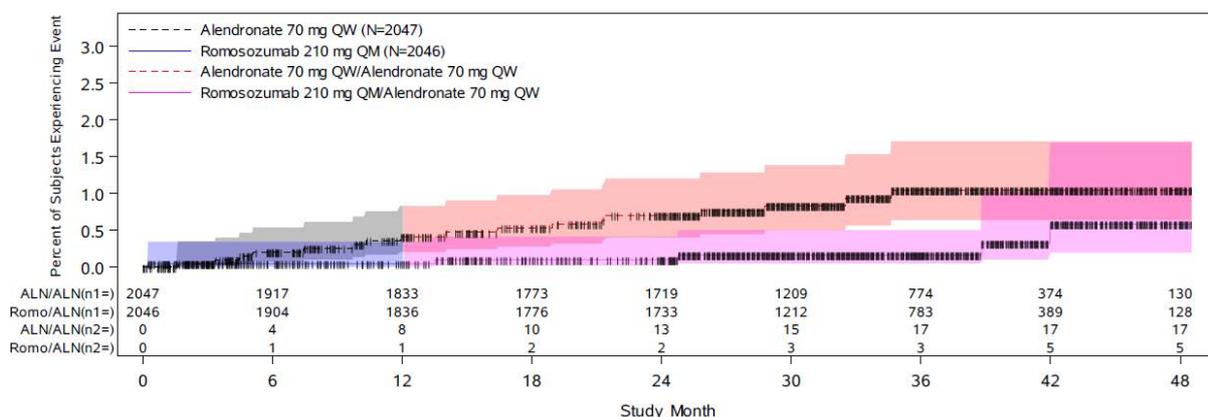


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Beckenfrakturen aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

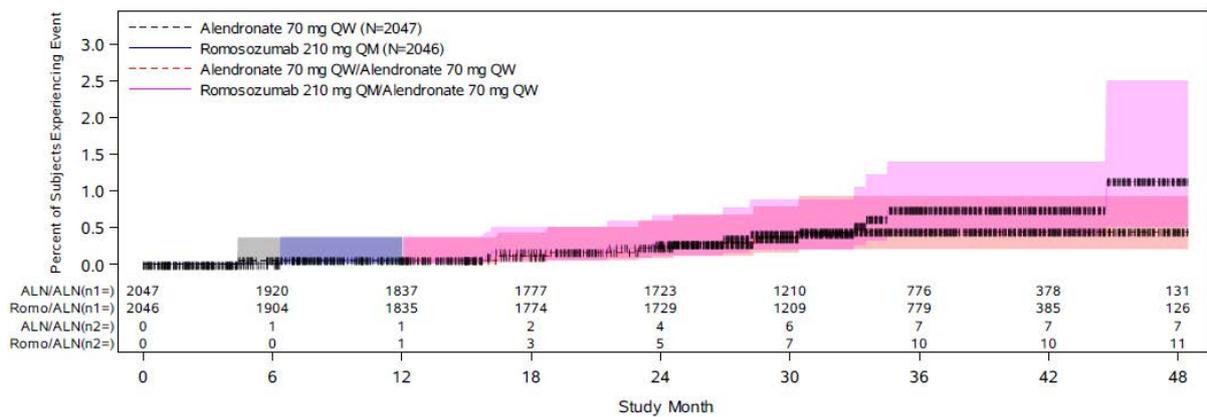


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt distale Oberschenkelfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

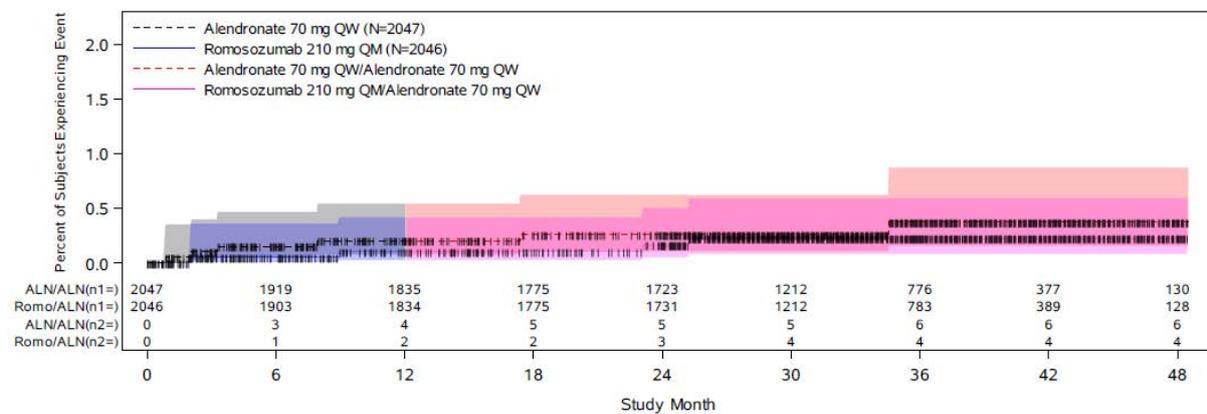


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt proximale Schienbeinfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

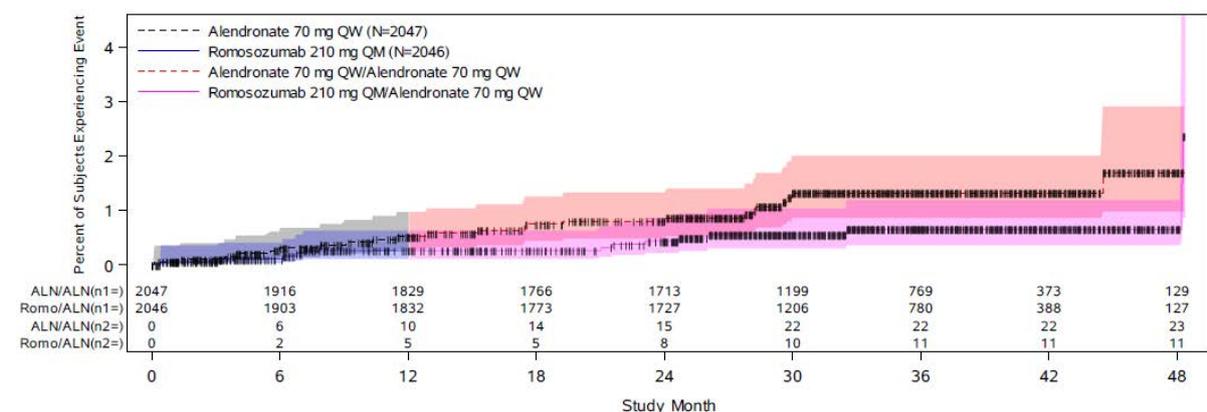


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Rippenfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

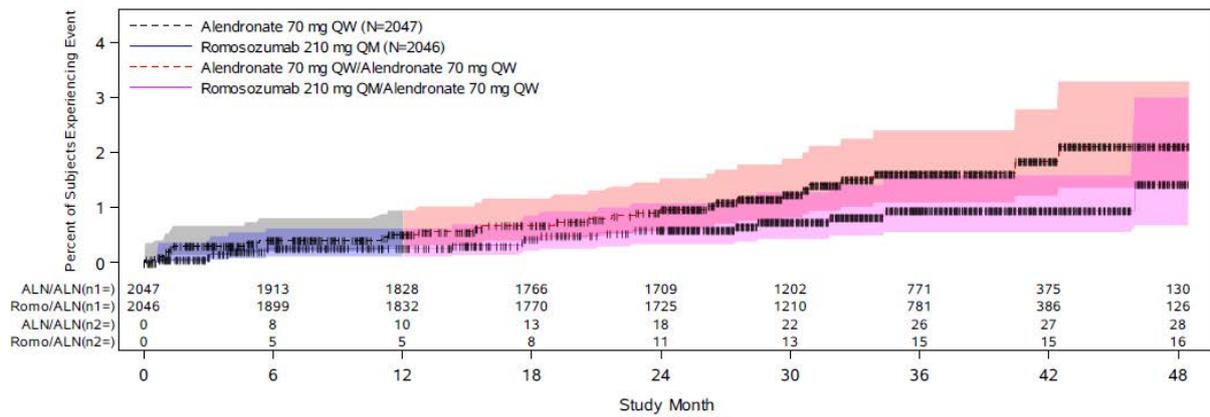


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt proximale Oberarmfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

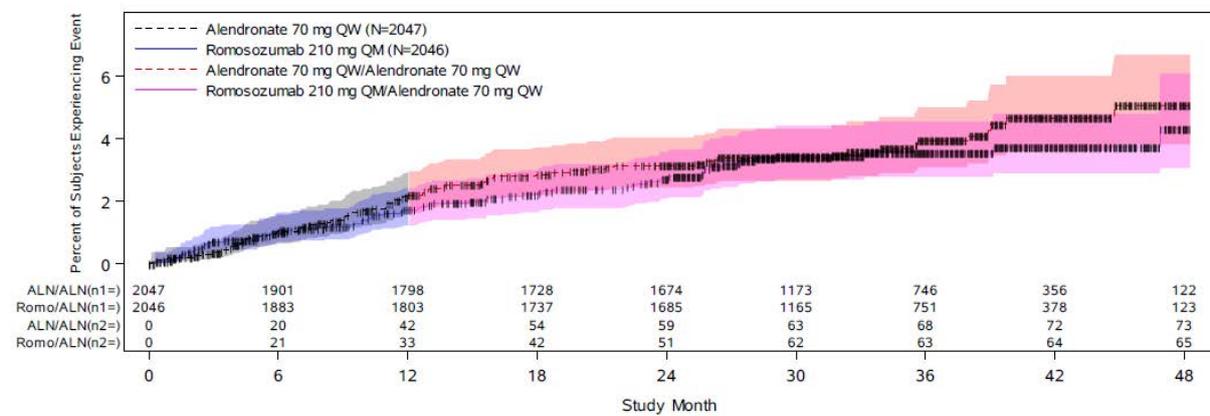


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven mit 95 %-Konfidenzbändern zum Endpunkt Unterarmfraktur aus der Studie ARCH, zugrunde liegender Datenschnitt unbekannt

Anhang C – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und bei mindestens 1 % der Patientinnen in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
ARCH		
Gesamtrate UEs^b	1781 (87,3)	1793 (89,0)
SOC^c		
Herzerkrankungen	256 (12,5)	251 (12,5)
Augenerkrankungen	240 (11,8)	234 (11,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	777 (38,1)	796 (39,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	420 (20,6)	473 (23,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1.149 (56,3)	1.215 (60,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	650 (31,9)	742 (36,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	332 (16,3)	337 (16,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1018 (49,9)	1101 (54,7)
Erkrankungen des Nervensystems	615 (30,1)	638 (31,7)
Psychiatrische Erkrankungen	219 (10,7)	240 (11,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	372 (18,2)	356 (17,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	319 (15,6)	322 (16,0)
Gefäßerkrankungen	435 (21,3)	438 (21,7)
SOC^d		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	149 (7,3)	185 (9,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	159 (7,8)	158 (7,8)
Endokrine Erkrankungen	92 (4,5)	78 (3,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	76 (3,7)	84 (4,2)
Erkrankungen des Immunsystems	33 (1,6)	33 (1,6)
Untersuchungen	140 (6,9)	153 (7,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	148 (7,3)	156 (7,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	186 (9,1)	187 (9,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	69 (3,4)	65 (3,2)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
SOC		
PT		
PT^c		
Nasopharyngitis	72 (3,5)	70 (3,5)
Rückenschmerzen	337 (16,5)	404 (20,1)
Arthralgie	345 (16,9)	381 (18,9)
Sturz	295 (14,5)	348 (17,3)
Infektion der oberen Atemwege	206 (10,1)	226 (11,2)
Schmerzen in den Extremitäten	231 (11,3)	255 (12,7)
Osteoarthrose	200 (9,8)	210 (10,4)
Bluthochdruck	240 (11,8)	236 (11,7)
Harnwegsinfektion	196 (9,6)	255 (12,7)
Virale Infektion der oberen Atemwege	388 (19,0)	406 (20,2)
PT^d		
Anaemie	89 (4,4)	120 (6,0)
Vorhofflimmern	39 (1,9)	41 (2,0)
Herzinsuffizienz	38 (1,9)	44 (2,2)
Mitralklappeninsuffizienz	26 (1,3)	25 (1,2)
Trikuspidalklappeninsuffizienz	13 (0,6)	23 (1,1)
Hypakusis	26 (1,3)	34 (1,7)
Tinnitus	15 (0,7)	21 (1,0)
Vertigo	86 (4,2)	68 (3,4)
Struma	22 (1,1)	24 (1,2)
Hypothyreose	45 (2,2)	35 (1,7)
Katarakt	114 (5,6)	105 (5,2)
Glaukom	26 (1,3)	25 (1,2)
Bauch aufgetrieben	17 (0,8)	23 (1,1)
Abdominalschmerz	71 (3,5)	87 (4,3)
Schmerzen Oberbauch	103 (5,0)	110 (5,5)
chronische Gastritis	21 (1,0)	32 (1,6)
Obstipation	122 (6,0)	134 (6,7)
Karies	27 (1,3)	33 (1,6)
Diarrhoe	170 (8,3)	171 (8,5)
Darmdivertikel	19 (0,9)	22 (1,1)
Dyspepsie	94 (4,6)	82 (4,1)
Gastritis	94 (4,6)	107 (5,3)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	68 (3,3)	58 (2,9)
Haemorrhoiden	32 (1,6)	37 (1,8)
Hiatushernie	26 (1,3)	30 (1,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC PT	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
Reizkolon-Syndrom	17 (0,8)	33 (1,6)
Uebelkeit	63 (3,1)	48 (2,4)
Zahnschmerzen	25 (1,2)	32 (1,6)
Erbrechen	47 (2,3)	43 (2,1)
Asthenie	77 (3,8)	85 (4,2)
Brustkorbschmerz	24 (1,2)	30 (1,5)
Tod	14 (0,7)	21 (1,0)
Ermuedung	30 (1,5)	38 (1,9)
grippeaehnliche Erkrankung	17 (0,8)	32 (1,6)
Schmerzen an der Injektionsstelle	32 (1,6)	24 (1,2)
Unwohlsein	22 (1,1)	24 (1,2)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	31 (1,5)	42 (2,1)
Oedem peripher	64 (3,1)	83 (4,1)
Schmerz	20 (1,0)	22 (1,1)
Periphere Schwellung	36 (1,8)	36 (1,8)
Fieber	28 (1,4)	34 (1,7)
Cholelithiasis	27 (1,3)	36 (1,8)
Steatosis hepatis	12 (0,6)	21 (1,0)
Bronchitis	185 (9,1)	190 (9,4)
Zellulitis	26 (1,3)	29 (1,4)
Konjunktivits	31 (1,5)	36 (1,8)
Zystitis	40 (2,0)	49 (2,4)
Gastroenteritis	68 (3,3)	79 (3,9)
virale Gastroenteritis	29 (1,4)	25 (1,2)
Herpes zoster	46 (2,3)	47 (2,3)
Grippe	108 (5,3)	121 (6,0)
Infektion der unteren Atemwege	24 (1,2)	19 (0,9)
Pharyngitis	57 (2,8)	50 (2,5)
Pneumonie	98 (4,8)	97 (4,8)
Atemwegsinfektion	50 (2,5)	39 (1,9)
Rhinitis	20 (1,0)	20 (1,0)
Sinusitis	30 (1,5)	51 (2,5)
Kontusion	117 (5,7)	164 (8,1)
Oberschenkelhalsfraktur	15 (0,7)	33 (1,6)
Oberschenkelfraktur	43 (2,1)	53 (2,6)
Kopfverletzung	19 (0,9)	29 (1,4)
Humerusfraktur	24 (1,2)	35 (1,7)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC PT	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
Gelenksverletzung	43 (2,1)	52 (2,6)
Risswunde	21 (1,0)	25 (1,2)
Baenderzerrung	33 (1,6)	33 (1,6)
Verletzung der Gliedmassen	59 (2,9)	57 (2,8)
Radiusfraktur	62 (3,0)	68 (3,4)
Rippenfraktur	19 (0,9)	27 (1,3)
Hautabschuerfung	19 (0,9)	23 (1,1)
Weichteilverletzung	38 (1,9)	27 (1,3)
Ulnafraktur	32 (1,6)	38 (1,9)
Wunde	25 (1,2)	27 (1,3)
Blutdruck erhoeht	17 (0,8)	20 (1,0)
Gewicht erniedrigt	33 (1,6)	49 (2,4)
Appetit vermindert	35 (1,7)	29 (1,4)
Diabetes mellitus	28 (1,4)	28 (1,4)
Dyslipidaemie	55 (2,7)	64 (3,2)
Hypercholesterinaemie	46 (2,3)	36 (1,8)
Hyperglykaemie	17 (0,8)	20 (1,0)
Hypokaliaemie	30 (1,5)	20 (1,0)
Hyponatriaemie	29 (1,4)	29 (1,4)
Knochenschmerzen	20 (1,0)	37 (1,8)
Bandscheibenerkrankung	26 (1,3)	15 (0,7)
Gelenkschwellung	27 (1,3)	19 (0,9)
Muskelspasmen	121 (5,9)	128 (6,4)
Muskelschwaeche	21 (1,0)	17 (0,8)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	30 (1,5)	50 (2,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	145 (7,1)	155 (7,7)
Myalgie	82 (4,0)	76 (3,8)
Nackenschmerzen	60 (2,9)	75 (3,7)
Osteoarthritis der Wirbelsaeule	53 (2,6)	52 (2,6)
Wirbelsaeulenschmerz	61 (3,0)	48 (2,4)
Tendonitis	21 (1,0)	34 (1,7)
apoplektischer Insult	21 (1,0)	18 (0,9)
Demenz	20 (1,0)	15 (0,7)
Schwindelgefuehl	156 (7,6)	157 (7,8)
Kopfschmerz	163 (8,0)	190 (9,4)
Hypoaesthesie	25 (1,2)	26 (1,3)
Erinnerungsvermoegeen eingeschraenkt	35 (1,7)	31 (1,5)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC PT	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
Paraesthesie	42 (2,1)	53 (2,6)
Ischialgie	49 (2,4)	53 (2,6)
Synkope	36 (1,8)	32 (1,6)
Angst	29 (1,4)	28 (1,4)
Depression	80 (3,9)	87 (4,3)
Schlaflosigkeit	57 (2,8)	74 (3,7)
chronische Nierenerkrankung	22 (1,1)	31 (1,5)
Dysurie	23 (1,1)	19 (0,9)
Nierenzyste	34 (1,7)	29 (1,4)
Harninkontinenz	21 (1,0)	30 (1,5)
Asthma	23 (1,1)	27 (1,3)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	49 (2,4)	60 (3,0)
Husten	147 (7,2)	118 (5,9)
Dyspnoe	29 (1,4)	28 (1,4)
pulmonale Hypertonie	12 (0,6)	21 (1,0)
Alopezie	29 (1,4)	24 (1,2)
Dermatitis	29 (1,4)	25 (1,2)
Dermatitis allergisch	22 (1,1)	28 (1,4)
Ekchymose	14 (0,7)	24 (1,2)
Ekzem	20 (1,0)	18 (0,9)
Pruritus	31 (1,5)	43 (2,1)
Pruritus generalisiert	18 (0,9)	20 (1,0)
Ausschlag	36 (1,8)	39 (1,9)
Arteriosklerose der Aorta	29 (1,4)	15 (0,7)
Arteriosklerose	18 (0,9)	21 (1,0)
Haematom	30 (1,5)	43 (2,1)
Varizen	25 (1,2)	34 (1,7)

a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind
b. mit osteoporotischen Ereignissen
c. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen
d. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure

Studie	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
ARCH		
Gesamtrate SUEs^b	611 (30,0)	638 (31,7)
SOC^c		
Herzerkrankungen	101 (5,0)	113 (5,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	140 (6,9)	125 (6,2)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	130 (6,4)	174 (8,6)
Erkrankungen des Nervensystems	108 (5,3)	80 (4,0)
SOC^d		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	13 (0,6)	20 (1,0)
Augenerkrankungen	20 (1,0)	13 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	75 (3,7)	56 (2,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	37 (1,8)	48 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (0,9)	28 (1,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	52 (2,5)	62 (3,1)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	72 (3,5)	74 (3,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	49 (2,4)	64 (3,2)
Gefaesskrankungen	40 (2,0)	48 (2,4)
PT^d		
Pneumonie	54 (2,6)	46 (2,3)
Oberschenkelhalsfraktur	15 (0,7)	31 (1,5)
Oberschenkelfraktur	42 (2,1)	51 (2,5)
Radiusfraktur	14 (0,7)	20 (1,0)
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	24 (1,2)	29 (1,4)
Herzinsuffizienz	18 (0,9)	25 (1,2)
PT^c		
Tod	14 (0,7)	21 (1,0)
Harnwegsinfektionen	21 (1,0)	21 (1,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 1 % der Patientinnen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind b. mit osteoporotischen Ereignissen c. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A des Dossiers übernommen d. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
ARCH		
Gesamtrate Abbruch wegen UEs^b	44 (2,2)	45 (2,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (0,7)	10 (0,5)
Gebaermutterkrebs	2 (< 0,1)	0 (0)
Neubildung des Gehirns	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Brustkrebs	1 (< 0,1)	0 (0)
endometriales Adenokarzinom	1 (< 0,1)	0 (0)
Knochenmetastasen	1 (< 0,1)	0 (0)
Lebermetastasen	1 (< 0,1)	0 (0)
Lungenmetastasen	1 (< 0,1)	0 (0)
Neubildung der Niere	1 (< 0,1)	0 (0)
Karzinom des Duenndarms	1 (< 0,1)	0 (0)
Endometriumkarzinom	0 (0)	1 (< 0,1)
Krebs des Leber- und Gallensystems	0 (0)	1 (< 0,1)
Invasives duktales Mammakarzinom	0 (0)	1 (< 0,1)
Lymphom	0 (0)	1 (< 0,1)
Pankreaskarzinom	0 (0)	1 (< 0,1)
Neubildung des Pankreas	0 (0)	1 (< 0,1)
akute myeloische Leukaemie	1 (< 0,1)	0 (0)
Adenokarzinom des Magens	0 (0)	1 (< 0,1)
Adenokarzinom des Pankreas	0 (0)	1 (< 0,1)
Cholangiokarzinom	1 (< 0,1)	0 (0)
Kolonkarzinom	0 (0)	1 (< 0,1)
Neubildung der Lunge boesartig	1 (< 0,1)	0 (0)
Bauchfellmetastasen	1 (< 0,1)	0 (0)
Ovarialkarzinom mit Metastasen	1 (< 0,1)	0 (0)
Plattenepithelkarzinom der Mundhoehle	1 (< 0,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (0,2)	11 (0,5)
Gastritis	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Schmerzen Oberbauch	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Dyspepsie	1 (< 0,1)	0 (0)
erosive Oesophagitis	1 (< 0,1)	0 (0)
gastrooesophageale Refluxerkrankung	0 (0)	1 (< 0,1)
Zahnfleischbluten	0 (0)	1 (< 0,1)
Hiatushernie	0 (0)	1 (< 0,1)
Ileus	0 (0)	1 (< 0,1)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
Uebelkeit	0 (0)	1 (< 0,1)
Erbrechen	0 (0)	1 (< 0,1)
Magengeschwuer	0 (0)	1 (< 0,1)
Stomatitis	0 (0)	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (0,6)	7 (0,3)
ischaemischer Schlaganfall	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
apoplektischer Insult	1 (< 0,1)	0 (0)
Demenz	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
ischaemischer Zerebralinfarkt	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Apoplex im Progression	1 (< 0,1)	0 (0)
amyotrophische Lateralsklerose	1 (< 0,1)	0 (0)
Hirnblutung	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
kognitive Stoerung	2 (< 0,1)	0 (0)
Erinnerungsvermoegeen eingeschraenkt	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
senile Demenz	0 (0)	1 (< 0,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (0,2)	3 (0,1)
Osteoarthrose	1 (< 0,1)	0 (0)
rheumatoide Arthritis	1 (< 0,1)	0 (0)
Myalgie	0 (0)	2 (< 0,1)
Arthralgie	0 (0)	1 (< 0,1)
Knochenschmerzen	0 (0)	1 (< 0,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0 (0)	1 (< 0,1)
Rueckenschmerzen	1 (< 0,1)	0 (0)
Schmerz in einer Extremitaet	1 (< 0,1)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (< 0,1)	0 (0)
grippeaehnliche Erkrankung	1 (< 0,1)	0 (0)
Asthenie	0 (0)	1 (< 0,1)
Unwohlsein	0 (0)	1 (< 0,1)
Psychiatrische Erkrankungen	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Angst	1 (< 0,1)	0 (0)
Orientierungsstoerung	1 (< 0,1)	0 (0)
Depression	0 (0)	2 (< 0,1)

Tabelle 25: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC PT ^a	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
	Romosozumab N = 2040	Alendronsäure N = 2014
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (< 0,1)	0 (0)
Gastroenteritis	0 (0)	0 (0)
Infektion der oberen Atemwege	1 (< 0,1)	0 (0)
Pneumonie durch Bakterien	1 (< 0,1)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (< 0,1)	3 (0,1)
chronische Nierenerkrankung	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Nierenversagen	0 (0)	1 (< 0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Oberschenkelhalsfraktur	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Fraktur des Fusses	0 (0)	1 (< 0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Ausschlag mit Juckreiz	1 (< 0,1)	0 (0)
Psoriasis	0 (0)	1 (< 0,1)
Endokrine Erkrankungen	1 (< 0,1)	0 (0)
Hyperthyroidismus	1 (< 0,1)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0)	2 (< 0,1)
Appetit vermindert	0 (0)	2 (< 0,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0)	2 (< 0,1)
Leukozytose	0 (0)	1 (< 0,1)
Anaemie	0 (0)	1 (< 0,1)
Herzerkrankungen	0 (0)	2 (< 0,1)
Herzinsuffizienz dekompensiert	0 (0)	1 (< 0,1)
Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (< 0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0)	1 (< 0,1)
Amyloidose	0 (0)	1 (< 0,1)
Untersuchungen	0 (0)	1 (< 0,1)
C-reaktives Protein erhöht	0 (0)	1 (< 0,1)

a. MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b. UEs, die zum Studienabbruch führten, mit osteoporotischen Ereignissen

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis