



IQWiG-Berichte – Nr. 959

Romosozumab (Osteoporose) –

Addendum zum Auftrag A20-24

Addendum

Auftrag: A20-67
Version: 1.0
Stand: 14.08.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Romosozumab (Osteoporose) – Addendum zum Auftrag A20-24

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

28.07.2020

Interne Auftragsnummer

A20-67

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Katharina Wölke
- Katharina Biester
- Ulrich Grouven
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast

Schlagwörter: Romosozumab, Osteoporose – Postmenopausale, Nutzenbewertung, NCT01631214

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse zu vaskulären Ereignissen	3
2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.2.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	7
2.3 Zusammenfassung.....	8
3 Literatur	10
Anhang A – Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte für den Endpunkt adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs (Gesamtstudienperiode)	11
Anhang B – Auswertung patientenrelevanter Endpunkte zu Monat 12.....	12
B.1 – Verzerrungspotenzial	12
B.2 – Ergebnisse.....	13
Anhang C – Auswertungen zum OPAQ-SV und zu atypischen Oberschenkelfrakturen	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Gesamtstudienperiode).....	4
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Romosozumab vs. Alendronsäure.....	7
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure	8
Tabelle 4: Romosozumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	9
Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Sensitivitätsanalyse: unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Gesamtstudienperiode)	11
Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12).....	12
Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12)	13
Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12).....	14
Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12).....	15
Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Sensitivitätsanalyse: unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Monat 12).....	17
Tabelle 11: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12)	18
Tabelle 12: Ergebnisse zum OPAQ-SV – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Monat 24).....	19
Tabelle 13: Ergebnisse zu atypischen Oberschenkelfrakturen – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Gesamtstudienperiode)	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
OPAQ-SV	Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 28.07.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-24 (Romosozumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Romosozumab bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ARCH vorgelegt. Diese Studie wurde für die Nutzenbewertung zur Ableitung des Zusatznutzens von Romosozumab herangezogen.

Um über den Zusatznutzen zu beschließen, benötigt der G-BA weitere Auswertungen. Der Auftrag des G-BA umfasst die folgenden Bewertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier des pU sowie der mit den Stellungnahmen vorgelegten Auswertungen:

- Auswertung des Endpunkts atypische Oberschenkelfrakturen (ohne Unterteilung in symptomatisch / asymptomatisch)
- Auswertung des Messinstruments Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) einschließlich der Einschätzung zur klinischen Relevanz der Unterschiede (z. B. Hedges' g)
- Auswertung aller patientenrelevanten Endpunkte nach 12 Monaten (hier nach 12 Monaten Behandlung mit Romosozumab, vor Beginn der 12 Monate Behandlung mit Alendronat), insbesondere einschließlich der unerwünschten Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse: Auswertung der vaskulären (sowohl kardio- als auch zerebrovaskuläre) Ereignisse unabhängig von den vorgegebenen Schwellenwerten
- Bewertung der Sensitivitätsanalysen zu den in der Studie eingeschlossenen Patientinnen mit vaskulären Vorerkrankungen

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Bei der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie ARCH handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde multizentrische Studie zum Vergleich von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. Eine detaillierte Beschreibung der Population, Studien- und Interventionscharakteristika, der Datenschnitte und der Ergebnisse zu den eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkten ist der Dossierbewertung A20-24 zu entnehmen [1].

Für die Nutzenbewertung herangezogene Daten

Mit dem vorliegenden Addendum werden die Daten zu vaskulären (sowohl kardio- als auch zerebrovaskulären) Ereignissen in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Dabei werden vom pU vorgelegte Sensitivitätsanalysen einbezogen, die unter Ausschluss der Patientinnen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall durchgeführt wurden. Die Bewertung der Daten findet sich in Abschnitt 2.1.

Nicht für die Nutzenbewertung herangezogene Daten

Die Bewertungen aller patientenrelevanten Endpunkte zu Monat 12 sowie Auswertungen der Endpunkte OPAQ-SV und atypische Oberschenkelfrakturen (zu Monat 12 und Monat 24) werden nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Romosozumab herangezogen und daher in Anhang B und Anhang C dargestellt. Gründe dafür, dass diese Daten nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, werden nachfolgend beschrieben:

Patientenrelevante Endpunkte zu Monat 12

In der Dossierbewertung A20-24 wurde eine Mindeststudiendauer von 24 Monaten festgelegt [3].

Für die eingeschlossenen patientenrelevanten Endpunkte der Studie ARCH wurde in der Nutzenbewertung jeweils der letzte verfügbare und für die Bewertung relevante Analysezeitpunkt herangezogen (zu den verfügbaren Datenschnitten, siehe Tabelle 11 in [1]). Der letzte verfügbare Zeitraum beinhaltet für den Interventionsarm die Gabe von Romosozumab (12 Monate) gefolgt von Alendronsäure (Gesamtstudiendauer für alle Patientinnen mindestens 24 Monate).

Gemäß dem Auftrag des G-BA werden im vorliegenden Addendum für alle patientenrelevanten Endpunkte zusätzlich die Ergebnisse nach einer 12-monatigen Romosozumab-Gabe im Vergleich zu einer 12-monatigen Alendronsäure-Gabe bewertet. Die Bewertung findet sich in Anhang B des vorliegenden Addendums.

Weitere Endpunkte

OPAQ-SV

Der OPAQ-SV ist, wie in der Dossierbewertung A20-24 beschrieben, nicht geeignet um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Insgesamt lässt sich die Validität des OPAQ-

SV 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 dem Stellungnahmeverfahren haben sich hierzu keine neuen Informationen ergeben. Die vom pU im Dossier vorgelegten Daten zum OPAQ-SV zu Monat 12 und Monat 24 sind in Anhang C dargestellt.

Atypische Oberschenkelfrakturen

Für die Nutzenbewertung zum Auftrag A20-24 wurde der Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen eingeschlossen. Die vom pU vorgelegten Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen wurden nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da keine separaten Auswertungen zu symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen vorlagen. Aus dem Stellungnahmeverfahren haben sich hierzu keine neuen Informationen ergeben. Die vom pU im Dossier vorgelegten Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen zu Monat 12 und für die Gesamtstudienperiode sind in Anhang C dargestellt.

2.1 Ergebnisse zu vaskulären Ereignissen

In der Studie ARCH war die Erhebung von vaskulären Ereignissen als adjudizierte jegliche kardiovaskuläre schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) prädefiniert. Dieser Endpunkt setzt sich aus den Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung) zusammen. Für den Endpunkt wird als Auswertungszeitpunkt die Gesamtstudienperiode herangezogen, da dies für diesen Endpunkt den letzten verfügbaren und für die Nutzenbewertung relevanten Analysezeitpunkt der Studie ARCH darstellt.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs und seiner Einzelkomponenten (ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis [ohne Revaskularisierung]) wird als niedrig eingestuft.

Tabelle 1 fasst die Ergebnisse von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich mit Alendronsäure bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko zum kombinierten Endpunkt adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs und dessen Einzelkomponenten zusammen.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Gesamtstudienperiode)

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)					
adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs ^b	2040	144 (7,1)	2014	137 (6,8)	1,04 [0,83; 1,30]; 0,758
kardiales ischämisches Ereignis	2040	32 (1,6)	2014	25 (1,2)	1,26 [0,75; 2,12]; 0,424
zerebrovaskuläres Ereignis	2040	47 (2,3)	2014	27 (1,3)	1,72 [1,07; 2,75]; 0,025
Tod ^c	2040	67 (3,3)	2014	68 (3,4)	0,97 [0,70; 1,36]; 0,930
Herzinsuffizienz	2040	14 (0,7)	2014	25 (1,2)	0,55 [0,29; 1,06]; 0,078
nicht koronare Revaskularisierung	2040	7 (0,3)	2014	10 (0,5)	0,69 [0,26; 1,81]; 0,477
peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung	2040	2 (< 0,1)	2014	5 (0,2)	0,39 [0,08; 2,03]; 0,286
<p>a. Mantel-Haenszel-Methode ohne Kovariatenadjustierung, Fishers exakter Test</p> <p>b. Alle Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUEs, die mit einem PT (MedDRA-Terminologie) einer vom pU prädefinierten PT-Liste übereinstimmten, und alle von der Prüffärztin bzw. vom Prüffarzt für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUEs wurden durch ein Adjudizierungscommittee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Die Darstellung erfolgte für jegliche positiv-adjudizierte kardiovaskuläre SUEs sowie für die SUEs der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung). In Bezug auf die betrachteten PTs liegen vereinzelte Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor, die jeweiligen Gesamtraten unterscheiden sich jedoch nicht zwischen Modul 4 A und Modul 5.</p> <p>c. Zu dieser Einzelkomponente wurde neben „Tod mit kardiovaskulären Bezug“ auch „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ gezählt.</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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>					

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

Nebenwirkungen

Adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs sowie Einzelkomponenten kardiales ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung)

Für den kombinierten Endpunkt adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Aufgrund der unterschiedlichen Effektrichtungen der Ergebnisse in den Einzelkomponenten ist das Ergebnis des kombinierten Endpunkts allerdings nicht sinnvoll interpretierbar. Daher erfolgt die Interpretation der Ergebnisse auf Basis der Einzelkomponenten.

Für die Einzelkomponenten kardiales ischämisches Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Einzelkomponente zerebrovaskuläres Ereignis zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Bereits zu Monat 12 ist die Effektrichtung zum Nachteil von Romosozumab, allerdings ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 9 in Anhang B.2). Die Mehrheit der Ereignisse (fast 2 Drittel) trat erst in der 2. Studienhälfte auf.

In der Studie ARCH hatten 6,1 % der Patientinnen einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte (Kontraindikationen von Romosozumab [4]). Der pU hat in Modul 5 des Dossiers Sensitivitätsanalysen vorgelegt, in denen Patientinnen mit diesen beiden Kontraindikationen nicht berücksichtigt wurden. Die Angaben zu den Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 5 (Anhang A) dargestellt.

Aus diesen Analysen geht hervor, dass zwar absolut betrachtet viele der beobachteten kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse (kombinierter Endpunkt) bei Patientinnen ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte aufgetreten sind: von den 144 Ereignissen im Interventionsarm bzw. 137 im Vergleichsarm in der Gesamtpopulation traten 128 Ereignisse bzw. 119 im Interventions- bzw. Vergleichsarm bei Patientinnen ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte auf. Relativ betrachtet, zeigt sich jedoch, dass der Anteil der Patientinnen mit Ereignis in der zahlenmäßig kleineren Population der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte vergleichsweise höher ist. So traten in dieser Population bei 12,9 % der Patientinnen im Interventionsarm bzw. 14,5 % der Patientinnen im Vergleichsarm kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse auf, während es in der Population der Patientinnen ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte 6,7 % im Interventionsarm bzw. 6,3 % im Vergleichsarm waren.

Unbenommen des vergleichsweise geringeren Anteils an kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen in der Population der Patientinnen ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der

Vorgeschichte bleibt der oben beschriebene statistisch signifikante Effekt zum Nachteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure für die Einzelkomponente zerebrovaskuläres Ereignis in dieser Population bestehen. Dieser Effekt unterscheidet sich quantitativ nicht relevant vom beobachteten Effekt in der Gesamtpopulation. Daher wird, wie für alle anderen Endpunkte, auch für die kardio- und zerebrovaskulären Ereignisse die Analyse der Gesamtpopulation berücksichtigt.

Insgesamt ergibt sich auf Basis der zerebrovaskulären Ereignisse ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

2.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die weiteren Endpunkte.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Romosozumab vs. Alendronsäure

Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab vs. Alendronsäure Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs	7,1 % vs. 6,8 % RR: 1,04 [0,83; 1,30] p = 0,758	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
kardiales ischämisches Ereignis	1,6 % vs. 1,2 % RR: 1,26 [0,75; 2,12] p = 0,424	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
zerebrovaskuläres Ereignis	2,3 % vs. 1,3 % RR: 1,72 [1,07; 2,75] RR: 0,58 [0,36; 0,93] ^c p = 0,025 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Tod	3,3 % vs. 3,4 % RR: 0,97 [0,70; 1,36] p = 0,930	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Herzinsuffizienz	0,7 % vs. 1,2 % RR: 0,55 [0,29; 1,06] p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
nicht koronare Revaskularisierung	0,3 % vs. 0,5 % RR: 0,69 [0,26; 1,81] p = 0,477	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung	< 0,1 % vs. 0,2 % RR: 0,39 [0,08; 2,03] p = 0,286	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o).</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

2.2.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate der Nutzenbewertung zum Auftrag A20-24 und des vorliegenden Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: 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	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ zerebrovaskuläres Ereignis: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ klinische vertebrale Frakturen: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	-
Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den zusätzlich für dieses Addendum ausgewerteten Daten.	

Aus den zusätzlich für dieses Addendum ausgewerteten Daten ergibt sich 1 negativer Effekt von Romosozumab gegenüber Alendronsäure. Dieser besteht in einem Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis.

Demgegenüber stehen 2 positive Effekte, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen sowie ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt der klinischen vertebrealen Frakturen.

Der negative Effekt für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis stellt die positiven Effekte teilweise infrage und führt daher zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

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

2.3 Zusammenfassung

Die zusätzlich für dieses Addendum ausgewerteten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Romosozumab aus der Dossierbewertung A20-24: Für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Romosozumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-24 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Romosozumab^a – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens ^c
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^d	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid	Hinweis auf einen geringen 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. Änderungen im Vergleich zur Dossierbewertung A20-24 sind fett markiert.</p> <p>d. 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Romosozumab (Osteoporose): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-24 [online]. 10.06.2020 [Zugriff: 17.06.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 925). URL: https://www.iqwig.de/download/A20-24_Romosozumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. UCB Pharma. Romosozumab (Evenity): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 10.03.2020 [Zugriff: 03.08.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/529/#dossier>.
3. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [online]. 16.11.2006 [Zugriff: 04.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf.
4. UCB Pharma. EVENITY 105 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze: Fachinformation [online]. 12.2019 [Zugriff: 29.04.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. 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.

Anhang A – Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte für den Endpunkt adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs (Gesamtstudienperiode)

Tabelle 5: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Sensitivitätsanalyse: unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Gesamtstudienperiode)

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 (Gesamtstudienperiode)					
Nebenwirkungen					
adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs ^b	1916	128 (6,7)	1890	119 (6,3)	1,06 [0,83; 1,35]; 0,646
kardiales ischämisches Ereignis	1916	28 (1,5)	1890	23 (1,2)	1,20 [0,69; 2,08]; 0,574
zerebrovaskuläres Ereignis	1916	41 (2,1)	1890	23 (1,2)	1,76 [1,06; 2,92]; 0,032
Tod ^c	1916	63 (3,3)	1890	61 (3,2)	1,02 [0,72; 1,44]; 0,928
Herzinsuffizienz	1916	12 (0,6)	1890	21 (1,1)	0,56 [0,28; 1,14]; 0,118
nicht koronare Revaskularisierung	1916	3 (0,2)	1890	8 (0,4)	0,37 [0,10; 1,39]; 0,143
peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung	1916	2 (0,1)	1890	4 (0,2)	0,49 [0,09; 2,69]; 0,450
<p>a. Mantel-Haenszel-Methode ohne Kovariatenadjustierung, Fishers exakter Test</p> <p>b. Alle Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUEs, die mit einem PT (MedDRA-Terminologie) einer vom pU prädefinierten PT-Liste übereinstimmten, und alle von der Prüferin bzw. vom Prüfer für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUEs wurden durch ein Adjudizierungscommittee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Die Darstellung erfolgte für jegliche positiv-adjudizierte kardiovaskuläre SUEs sowie für die SUEs der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung). In Bezug auf die betrachteten PTs liegen vereinzelte Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor, die jeweiligen Gesamtraten unterscheiden sich jedoch nicht zwischen Modul 4 A und Modul 5.</p> <p>c. Zu dieser Einzelkomponente wurde neben „Tod mit kardiovaskulären Bezug“ auch „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ gezählt.</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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>					

Anhang B – Auswertung patientenrelevanter Endpunkte zu Monat 12**B.1 – Verzerrungspotenzial**

Tabelle 6: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12)

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 Oberschenkelfrakturen	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	Adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs ^d
ARCH (Monat 12)	N	N	N	N	– ^e	H ^f	H ^f	– ^g	N	N	N	– ^h	N	N ⁱ
<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. Operationalisierung siehe Tabelle 9</p> <p>e. Endpunkt wurde nicht separat ausgewertet</p> <p>f. > 10 % fehlende Werte</p> <p>g. keine verwertbaren Daten, zur Begründung siehe Dossierbewertung A20-24 [1]; die Daten zum OPAQ-SV sind in Anhang C des vorliegenden Addendums dargestellt</p> <p>h. keine verwertbaren Daten; der pU legt zwar Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen vor, nicht jedoch separat zu symptomatischen atypischen Oberschenkelfrakturen. Die vom pU vorgelegten Daten sind in Anhang C des vorliegenden Addendums dargestellt.</p> <p>i. Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials als niedrig bezieht sich ebenfalls auf die Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung).</p> <p>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; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

B.2 – Ergebnisse

Tabelle 7: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab		Alendronsäure		Romosozumab vs. Alendronsäure HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ARCH (Monat 12)					
Mortalität					
Gesamtmortalität ^a	2040	k. A. 30 (1,5)	2014	k. A. 22 (1,1)	1,37 [0,79; 2,37]; 0,26
Morbidität					
klinische vertebrale Frakturen	2046	– 10 (0,5)	2047	– 18 (0,9)	RR: 0,56 [0,26; 1,20]; 0,135 ^b
major nicht vertebrale Frakturen	2046	n. e. 59 (2,9)	2047	n. e. 88 (4,3)	0,67 [0,48; 0,94]; 0,019
Hüftfrakturen	2046	n. e. 14 (0,7)	2047	n. e. 22 (1,1)	0,64 [0,33; 1,26]; 0,19
Beckenfrakturen	2046	n. e. 1 (< 0,1)	2047	n. e. 8 (0,4)	0,13 [0,02; 1,03]; 0,022
distale Oberschenkelfrakturen	2046	n. e. 1 (< 0,1)	2047	n. e. 1 (< 0,1)	1,01 [0,06; 16,10]; > 0,999
proximale Schienbeinfrakturen	2046	n. e. 2 (< 0,1)	2047	n. e. 4 (0,2)	0,48 [0,09; 2,63]; 0,39
Rippenfrakturen	2046	n. e. 5 (0,2)	2047	n. e. 10 (0,5)	0,49 [0,17; 1,44]; 0,19
proximale Oberarmfrakturen	2046	n. e. 5 (0,2)	2047	n. e. 10 (0,5)	0,51 [0,17; 1,50]; 0,21
Unterarmfrakturen	2046	n. e. 33 (1,6)	2047	n. e. 42 (2,1)	0,80 [0,50; 1,25]; 0,32
nicht major nicht vertebrale Frakturen		Endpunkt nicht separat ausgewertet			
a. Daten der Safety-Population; in Modul 4 A stellt der pU für den Endpunkt Gesamtmortalität UEs, die zum Tod führten, dar.					
b. eigene Berechnung von RR und KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])					
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					

Tabelle 8: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, stetig) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab			Alendronsäure			Romosozumab vs. Alendronsäure
	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE)	N	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
ARCH (Monat 12)							
Morbidität							
stärkster Schmerz (mBPI-SF) ^{a, b}	1547	3,9 (2,8)	-0,7 (0,1)	1532	4,0 (2,9)	-0,5 (0,1)	-0,1 [-0,29; 0,05]; 0,18
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	1557	67,7 (20,5)	3,6 (0,4)	1540	67,8 (20,6)	3,0 (0,4)	0,5 [-0,63; 1,67]; 0,37
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
keine verwertbaren Daten ^d							
<p>a. gemessen mit der Skala „stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden“ (Item 3)</p> <p>b. Niedrigere (abnehmende) Werte bedeuten bessere Symptomatik; negative Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Romosozumab.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besseren Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für Romosozumab.</p> <p>d. keine verwertbaren Daten; der OPAQ-SV bzw. die Einzelfragen des LAD sind nicht geeignet, die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben zur Begründung siehe Dossierbewertung A20-24 [1]; die Daten zum OPAQ-SV sind in Anhang C des vorliegenden Addendums dargestellt</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 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab		Alendronsäure		Romosozumab vs. Alendronsäure RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ARCH (Monat 12)					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^b	2040	1528 (74,9)	2014	1560 (77,5)	–
SUEs ^b	2040	238 (11,7)	2014	239 (11,9)	0,98 [0,83; 1,16]; 0,846
Abbruch wegen UEs ^{b, c}	2040	68 (3,3)	2014	64 (3,2)	1,05 [0,75; 1,47]; 0,791
Osteonekrose des Kiefers ^d	2040	0 (0)	2014	0 (0)	–
symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen	keine verwertbaren Daten ^e				
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	2040	494 (24,2)	2014	541 (26,9)	0,90 [0,81; 1,00]; 0,056
adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs ^f	2040	50 (2,5)	2014	38 (1,9)	1,30 [0,86; 1,97]; 0,237
kardiales ischämisches Ereignis	2040	16 (0,8)	2014	6 (0,3)	2,63 [1,03; 6,71]; 0,052
zerebrovaskuläres Ereignis	2040	16 (0,8)	2014	7 (0,3)	2,26 [0,93; 5,47]; 0,092
Tod ^g	2040	17 (0,8)	2014	12 (0,6)	1,40 [0,67; 2,92]; 0,457
Herzinsuffizienz	2040	4 (0,2)	2014	8 (0,4)	0,49 [0,15; 1,64]; 0,263
nicht koronare Revaskularisierung	2040	3 (0,1)	2014	5 (0,2)	0,59 [0,14; 2,48]; 0,505
peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung	2040	0 (0)	2014	2 (< 0,1)	0,20 [0,01; 4,11] ^h ; 0,247

Tabelle 9: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab		Alendronsäure		Romosozumab vs. Alendronsäure RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
<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; 30 Patientinnen (1,5 %) im Interventionsarm bzw. 27 Patientinnen (1,3 %) 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“, „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. Die vom pU vorgelegten Daten zu atypischen Oberschenkelfrakturen sind in Anhang C des vorliegenden Addendums dargestellt.</p> <p>f. Alle Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUEs, die mit einem PT (MedDRA-Terminologie) einer vom pU prädefinierten PT-Liste übereinstimmten, und alle vom Prüfarzt bzw. von der Prüffärztin für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUEs wurden durch ein Adjudizierungscommittee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Die Darstellung erfolgte für jegliche positiv-adjudizierte kardiovaskuläre SUEs sowie für die SUEs der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung). In Bezug auf die betrachteten PTs liegen vereinzelte Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor, die jeweiligen Gesamtraten unterscheiden sich jedoch nicht zwischen Modul 4 A und Modul 5.</p> <p>g. Zu dieser Einzelkomponente wurde neben „Tod mit kardiovaskulären Bezug“ auch „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ gezählt.</p> <p>h. eigene Berechnung von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</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>					

Tabelle 10: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Sensitivitätsanalyse: unter Ausschluss der Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Vorgeschichte, Monat 12)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab		Alendronsäure		Romosozumab vs. Alendronsäure RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ARCH (Monat 12)					
Nebenwirkungen					
adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUEs ^b	1916	44 (2,3)	1890	30 (1,6)	1,45 [0,91; 2,29]; 0,127
kardiales ischämisches Ereignis	1916	15 (0,8)	1890	5 (0,3)	2,96 [1,08; 8,13]; 0,041
zerebrovaskuläres Ereignis	1916	15 (0,8)	1890	4 (0,2)	3,70 [1,23; 11,12]; 0,019
Tod ^c	1916	14 (0,7)	1890	11 (0,6)	1,26 [0,57; 2,76]; 0,689
Herzinsuffizienz	1916	4 (0,2)	1890	6 (0,3)	0,66 [0,19; 2,33]; 0,546
nicht koronare Revaskularisierung	1916	1 (< 0,1)	1890	5 (0,3)	0,20 [0,02; 1,69]; 0,122
peripher vaskuläres ischämisches Ereignis, ohne Revaskularisierung	1916	0 (0)	1890	1 (< 0,1)	0,33 [0,01; 8,07] ^d ; 0,497
<p>a. Mantel-Haenszel-Methode ohne Kovariatenadjustierung, Fishers exakter Test</p> <p>b. Alle Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUEs, die mit einem PT (MedDRA-Terminologie) einer vom pU prädefinierten PT-Liste übereinstimmten, und alle vom Prüfarzt bzw. von der Prüffärztin für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUEs wurden durch ein Adjudizierungscommittee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Die Darstellung erfolgte für jegliche positiv-adjudizierte kardiovaskuläre SUEs sowie für die SUEs der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung). In Bezug auf die betrachteten PTs liegen vereinzelte Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und Modul 5 vor, die jeweiligen Gesamtraten unterscheiden sich jedoch nicht zwischen Modul 4 A und Modul 5.</p> <p>c. Zu dieser Einzelkomponente wurde neben „Tod mit kardiovaskulären Bezug“ auch „Tod aufgrund unbestimmter Ursache“ gezählt.</p> <p>d. eigene Berechnung von RR (mit Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen) und KI (asymptotisch)</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; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>					

Tabelle 11: Ergänzende Darstellung: Ergebnisse (Gesundheitszustand) – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab		Alendronsäure		Romosozumab vs. Alendronsäure RR ^a [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ARCH					
Morbidität (Monat 12)					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
≥ 10 Punkte ^b	1658	590 (35,6)	1676	571 (34,1)	1,05 [0,95; 1,15]; 0,421
<p>a. basiert auf der Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert für Altersstrata, BMD T-Score der Hüfte zu Studienbeginn und Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen zu Studienbeginn</p> <p>b. Patientinnen mit einer klinischen relevanten Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>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</p>					

Anhang C – Auswertungen zum OPAQ-SV und zu atypischen Oberschenkelfrakturen**Ergebnisse zum OPAQ-SV**

Tabelle 12: Ergebnisse zum OPAQ-SV – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Monat 24)

Studie Endpunkt Zeitpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure (Monat 24)			Alendronsäure			Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure (Monat 24) vs. Alendronsäure
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 bzw. 24 MW (SE) ^b	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Monat 12 bzw. 24 MW (SE) ^b	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
ARCH							
OPAQ-SV^c							
Monat 12							
physische Funktionalität	1562	67,6 (23,4)	2,7 (0,4)	1550	67,1 (23,0)	1,6 (0,4)	1,1 [0,06; 2,15]; 0,038 Hedges' g ^d : 0,07 [0,004; 0,14]
emotionaler Status	1560	53,7 (22,9)	1,7 (0,4)	1544	52,8 (22,8)	1,7 (0,4)	0,0 [-1,05; 1,13]; 0,94
Rückenschmerzen	1561	51,3 (26,9)	7,1 (0,5)	1546	51,6 (26,9)	6,1 (0,5)	1,0 [-0,44; 2,44]; 0,17
Monat 24							
keine verwertbaren Daten ^e							
<p>a. Anzahl der Patientinnen, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b. Basiert auf einem <i>Repeated Measures</i>-Modell adjustiert für Behandlung, Altersstrata, Vorliegen schwerer vertebraler Frakturen zu Baseline, Visite, Baselinewert und <i>Treatment by Visit</i>-Interaktion.</p> <p>c. Höhere (zunehmende) Werte bedeuten besserer Gesundheitszustand; positive Effekte (Intervention minus Kontrolle) bedeuten einen Vorteil für die Intervention.</p> <p>d. eigene Berechnung</p> <p>e. Zu Monat 24 wurden > 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt.</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; OPAQ-SV: Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler</p>							

Ergebnisse zu atypischen Oberschenkelfrakturen

Tabelle 13: Ergebnisse zu atypischen Oberschenkelfrakturen – RCT, direkter Vergleich: Romosozumab vs. Alendronsäure (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure (Gesamtstudienperiode)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure (Gesamtstudienperiode)		Alendronsäure		Romosozumab (Monat 12) bzw. Romosozumab gefolgt von Alendronsäure (Gesamtstudienperiode) vs. Alendronsäure RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	
ARCH					
Atypische Oberschenkelfrakturen^b					
Monat 12	2040	0 (0,0)	2014	0 (0,0)	n. b.
Gesamtstudienperiode	2040	3 (0,1)	2014	4 (0,2)	0,74 [0,17; 3,30]; 0,725
a. Mantel-Haenszel-Methode ohne Kovariatenadjustierung, Fishers exakter Test					
b. Ereignisse einer vom pU prädefinierten MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste; die aufgetretenen PTs wurden durch ein Adjudizierungskomitee bewertet.					
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					