

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abaloparatid (Eladynos[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 4 A

*Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen
Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 10.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	14
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	29
4.2.1 Fragestellung	29
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	30
4.2.3 Informationsbeschaffung	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	36
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	37
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	40
4.2.5.3 Meta-Analysen	55
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	56
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	57
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	60
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	63
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	65
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	68
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	96
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	99
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT	99
4.3.1.3.1.1 Mortalität	102
4.3.1.3.1.2 Morbidität – Vertebrale Frakturen	105

4.3.1.3.1.3	Morbidität – Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen	111
4.3.1.3.1.4	Morbidität – Knochenmineraldichte (BMD)	132
4.3.1.3.1.5	Nebenwirkungen – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	149
4.3.1.3.1.6	Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT	154
4.3.1.3.1.7	Nebenwirkungen – UE von speziellem Interesse (UESI)	188
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	200
4.3.1.3.2.1	Nebenwirkungen – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	212
4.3.1.3.2.2	Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT	214
4.3.1.3.2.3	Nebenwirkungen – UE von speziellem Interesse (UESI)	220
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	227
4.3.2	Weitere Unterlagen	227
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	227
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	227
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	228
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	228
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	228
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	231
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	231
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	231
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	232
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	233
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	233
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	235
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	235
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	235
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	236
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	236
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	236
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	237
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	237
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	238
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	238
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	239
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	252
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	252
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	252
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	252

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	252
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	253
4.6 Referenzliste.....	254
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	260
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	263
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	265
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	267
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	273
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	304

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Studie ACTIVE (BA058-05-003) (Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132).....	18
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	30
Tabelle 4-3: In das Nutzendossier eingeschlossene Endpunkte der Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	42
Tabelle 4-4: Bewertung von vertebrealen Frakturen nach Genant	45
Tabelle 4-5: Definition der klinischen und nicht-vertebralen Frakturen in der Studie ACTIVE (BA058-05-003)	46
Tabelle 4-6: Übersicht der zu den einzelnen UESI identifizierten relevanten PT in der Studie ACTIVE (BA058-05-003)	51
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-14: Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Patientinnen (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	74
Tabelle 4-15: Disposition der Patientinnen (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	83
Tabelle 4-16: Medizinische Vorgeschichte nach SOC und PT (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	86
Tabelle 4-17: Exposition gegenüber der Studienmedikation (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	90
Tabelle 4-18: UE, die zu einer Intervention bzgl. der Studienmedikation führten (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	92
Tabelle 4-19: Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	93
Tabelle 4-20: Prämedikation (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	94
Tabelle 4-21: Begleitmedikation (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	95

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität	102
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der RCT ACTIVE	103
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	104
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Vertebrale Frakturen.....	105
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Vertebrale Frakturen in der RCT ACTIVE.....	106
Tabelle 4-29: Neue vertebrale oder sich verschlechternde vertebrale Frakturen (mITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	108
Tabelle 4-30: Neue vertebrale Frakturen – Sensitivitätsanalyse (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	109
Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen	111
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen in der RCT ACTIVE.....	113
Tabelle 4-33: Klinische Frakturen und NVF (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	115
Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Knochenmineraldichte (BMD)	132
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) in der RCT ACTIVE	133
Tabelle 4-36: Prozentuale Veränderung der BMD der Hüfte (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	136
Tabelle 4-37: Prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	140
Tabelle 4-38: Prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	144
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtraten unerwünschter Ereignisse..	149
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der RCT ACTIVE	150
Tabelle 4-41: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	152
Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT.....	154
Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT in der RCT ACTIVE.....	155

Tabelle 4-44: Jegliche UE nach SOC/PT (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	158
Tabelle 4-45: Schwerwiegende UE nach SOC/PT (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	173
Tabelle 4-46: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	175
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts UE von speziellem Interesse (UESI)	188
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) in der RCT ACTIVE	189
Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	191
Tabelle 4-50: Wichtiger Sicherheitsendpunkt Hyperkalzämie (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	199
Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	202
Tabelle 4-52: Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	204
Tabelle 4-53: Subgruppenanalyse Jegliche UE (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	213
Tabelle 4-54: Subgruppenanalyse Jegliche UE – PT Übelkeit (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	216
Tabelle 4-55: Subgruppenanalyse Jegliche UE – PT Bronchitis (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	217
Tabelle 4-56: Subgruppenanalyse Jegliche UE – PT Hyperkalzämie (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	219
Tabelle 4-57: Subgruppenanalyse UESI Hyperkalzämie (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	222
Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse UESI Hypersensitivität (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	223
Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse UESI Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	225
Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse UESI Übelkeit (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	226
Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	227
Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	228
Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	229
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	229

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	230
Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	230
Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	232
Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	233
Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	233
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	234
Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	236
Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	236
Tabelle 4-73: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Studie ACTIVE (BA058-05-003) (Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132).....	241
Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	252
Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	273
Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACTIVE (BA058-05-003)	305

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
Abbildung 4-2: Studienphasen der Studie ACTIVE (BA058-05-003)	79
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	118
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Fraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	119
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	120
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Handgelenksfraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	121
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF unabhängig von der Trauma-Intensität (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	122
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Wirbelkörperfraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	123
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major NVF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	124
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	125
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Fraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	126
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	127
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Handgelenksfraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	128
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF unabhängig von der Trauma-Intensität (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	129
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Wirbelkörperfraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	130
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major NVF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003).....	131

Abbildung 4-17: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der Hüfte im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	138
Abbildung 4-18: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der Hüfte im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	139
Abbildung 4-19: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	142
Abbildung 4-20: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	143
Abbildung 4-21: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der LWS im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	146
Abbildung 4-22: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der LWS im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)	147
Abbildung 4-23: Flow-Chart Studie ACTIVE (BA058-05-003 – Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132)	302
Abbildung 4-24: Flow-Chart Studie ACTIVE (BA058-05-003) – Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	303

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin-Konversionsenzym (engl. <i>angiotensin converting enzyme</i>)
ACTIVE	<i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i>
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Analyse der Kovarianz (engl. <i>analysis of covariance</i>)
ANOVA	Varianzanalyse (engl. <i>analysis of variance</i>)
AP	Alkalische Phosphatase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMD	Knochenmineraldichte (engl. <i>bone mineral density</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSAP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase (engl. <i>bone specific alkaline phosphatase</i>)
BUN	Harnstoff-Stickstoff (engl. <i>blood urea nitrogen</i>)
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CPK	Creatinkinase (engl. <i>creatine phosphokinase</i>)
CRF	Prüfbogen (engl. <i>case report form</i>)
CTCAE	Gemeinsame Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (engl. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
CT	Computertomographie
CTIS	<i>Clinical Trials Information System</i>
CTX	Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid-Querverbindungen (engl. <i>C-Telopeptides of Type 1 Collagen Crosslinks</i>)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Datenüberwachungskomitee (engl. <i>data safety monitoring board</i>)
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl. <i>dual energy x-ray absorptiometry</i>)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (engl. <i>electronic case report form</i>)

Abkürzung	Bedeutung
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EOT	Ende der Behandlung (engl. <i>end of treatment</i>)
FDA	<i>Food and Drug Administration (US)</i>
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMG-CoA	β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HRT	Hormonersatztherapie (engl. <i>hormone replacement therapy</i>)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (engl. <i>International Classification of Disease</i>)
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IE	Internationale Einheit
IEC	<i>Independent Ethics Committee</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
ISCD	Internationale Gesellschaft für klinische Densitometrie (engl. <i>International Society for Clinical Densitometry</i>)
ITT	<i>Intention-to-Treat</i>
IVRS	Interaktives Sprach-Antwortsystem (engl. <i>interactive voice response system</i>)
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LOCF	<i>Last observation carried forward</i>
LS-MW	<i>Least square Mittelwert</i>
MACE	<i>Major adverse cardiac event</i>
MAR	<i>Missing at random</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>

Abkürzung	Bedeutung
mITT	<i>Modified Intention-to-Treat</i>
MMRM	<i>Mixed effect Model Repeat Measurement</i>
MTC	<i>Mixed Treatment Comparison</i>
NVF	Nicht-vertebrale Fraktur
OR	<i>Odds Ratio</i>
PD	Pharmakodynamik
PT	Bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i>)
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon-verwandtes Peptid (engl. <i>parathyroid hormone-related peptide</i>)
PTH1R	Parathormon-1-Rezeptor
PTH2R	Parathormon-2-Rezeptor
RA	Radiologische Beurteilung (engl. <i>radiologic assessment</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	Risiko-Differenz
rDNA	Rekombinante Desoxyribonukleinsäure
REML	<i>Restricted maximum likelihood</i>
rhPTH (1-34)	Rekombinantes menschliches Parathormon (engl. <i>recombinant human parathyroid hormone</i>)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SERM	Selektiver Östrogenrezeptormodulator (engl. <i>selective estrogen receptor modulator</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	<i>Standardised MedDRA Queries</i>
SOC	Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i>)
s-P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid im Serum (engl. <i>serum procollagen type 1 N propeptide</i>)
SQ	Semiquantitativ
STE	<i>Surrogate Threshold Effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in</i>

Abkürzung	Bedeutung
	<i>Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	<i>Treatment Emergent Adverse Event</i>
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normbereich (engl. <i>upper limit of normal</i>)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Ist für Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid oder Romosozumab, bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Abaloparatid wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu sollten randomisierte kontrollierte klinische Studien, in welchen Abaloparatid gemäß Fachinformation angewendet wurde (European Medicines Agency (EMA), 2023a), herangezogen werden. Zur Identifizierung dieser Studien wurde eine systematische bibliographische Literaturrecherche und Recherche in einschlägigen Studienregistern durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien, entsprechend den angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Begutachtenden unabhängig voneinander vorgenommen. Es wurde die randomisierte kontrollierte Studie (engl.

randomized controlled trial, RCT) ACTIVE (*Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints*) (BA058-05-003) als relevante Studie für die vorliegende Nutzenbewertung von Abaloparatid identifiziert.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Bei der Selektion von Studien für die Nutzenbewertung von Abaloparatid wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko
- Intervention: Abaloparatid gemäß Fachinformation
- zVT: Teriparatid oder Romosozumab (die antiresorptiv wirkenden Arzneimittel Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab wurden ebenfalls als aus Sicht des G-BA relevante zVT-Optionen der Vollständigkeit halber in der Suche berücksichtigt)
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und/oder Nebenwirkungen
- Studientyp: RCT (oder Meta-Analyse aus RCT)
- Studiendauer: mindestens 18 Monate
- Ergebnisdarstellung: Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar.

Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Einstufung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers.

Bei der Studie ACTIVE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte, internationale, multizentrische Studie der Phase 3. Diese ist der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (5. Kap. § 5 Abs. 6 VerfO). Details zum Studiendesign der RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 diskutiert. Eine Bewertung der Studie ACTIVE gemäß den Anforderungen des *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statements (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT Flow Chart) ist in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Der vorliegenden Nutzenbewertung liegt die RCT ACTIVE zugrunde, in der die Wirksamkeit und Sicherheit der einmal täglichen Anwendung von 80 µg Abaloparatid über einen maximalen Behandlungszeitraum von 18 Monaten gegenüber Placebo und der einmal täglichen Anwendung von 20 µg Teriparatid bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko untersucht wurde. Die Studie ACTIVE war primär hinsichtlich der fraktursenkenden Überlegenheit von Abaloparatid gegenüber Placebo gepowert. In der vorliegenden Bewertung wird ein Vergleich der Behandlung mit Abaloparatid gegenüber Teriparatid vorgenommen.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt primär auf Grundlage der Ergebnisse der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132. Dies entspricht dem vorgeschlagenen Vorgehen der *European Medicines Agency* (EMA) und stellt eine konservative Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Verzerrung aufgrund von Hinweisen zu GCP-Abweichungen dar, die im Rahmen von regulatorischen Audits am Studienzentrum 131 aufkamen. Durch den Ausschluss der beiden Studienzentren wurde die Größe der Studienpopulation um 16 % reduziert, was in einem deutlichen Powerverlust für den Nachweis von statistisch signifikanten Unterschieden zwischen Abaloparatid und Teriparatid resultiert. Unter Berücksichtigung der insgesamt konsistenten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 sowie der höheren Power der gesamten Studienpopulation, um Unterschiede zwischen Abaloparatid und Teriparatid zu zeigen, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse unter Einschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 ergänzend.

In der Gesamtschau ergibt sich auf Basis der hohen Evidenzstufe der RCT ACTIVE und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die primär betrachtete Studienpopulation (exkl. der Studienzentren 131 und 132) bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse. Aufgrund der beobachteten konsistenten Effekte in der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132), die keinen Anhaltspunkt für eine tatsächliche Verzerrung der Ergebnisse erkennen lassen, werden auch diese Ergebnisse als relevant eingestuft und in der Gesamtschau zum Zusatznutzen ergänzend berücksichtigt.

Da der vorliegenden Nutzenbewertung für Abaloparatid eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde liegt, kann grundsätzlich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung und dem daraus resultierenden Verzerrungspotenzial für die Berichterstattung der Nebenwirkungen sowie dem Powerverlust durch Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 in der primären Analyse, wird insgesamt auf Basis der vorliegenden Evidenz ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

Auf der Grundlage der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten und im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse der RCT ACTIVE wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zVT Teriparatid zusammenfassend beschrieben. Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-1: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Studie ACTIVE (BA058-05-003) (Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132)

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert		
Mortalität						
Todesfälle	n. b. ^a	-	n. b. ^b	-	↔	
Morbidität						
Vertebrale Frakturen						
Neue vertebrale Frakturen	RR = 0,77 [0,17; 3,43]	1,0000	RR = 0,69 [0,20; 2,44]	0,7535	↑	
Neue oder sich verschlechternde vertebrale Frakturen	RR = 0,62 [0,15; 2,57]	0,7259	RR = 0,74 [0,24; 2,33]	0,7739		
Klinische und nicht-vertebrale Frakturen						
NVF ^c	HR = 1,30 [0,61; 2,79]	0,4919	HR = 0,79 [0,43; 1,45]	0,4383		
Jegliche klinische Frakturen ^d	HR = 1,04 [0,57; 1,90]	0,9037	HR = 0,81 [0,49; 1,33]	0,3978		
Major osteoporotische Frakturen ^e	HR = 0,51 [0,21; 1,27]	0,1396	HR = 0,45 [0,21; 0,95]	0,0309		
Handgelenksfrakturen	HR = 0,51 [0,18; 1,50]	0,2159	HR = 0,43 [0,18; 1,03]	0,0521		
NVF unabhängig von der Trauma-Intensität ^f	HR = 1,28 [0,62; 2,66]	0,5072	HR = 0,80 [0,45; 1,44]	0,4643		
Klinische Wirbelkörperfrakturen ^g	HR = 0,00 [0,00; n. b.]	0,0854	HR = 0,35 [0,04; 3,32]	0,3342		
Hüftfrakturen	n. b. ^h	n. b. ^h	n. b. ^h	n. b. ^h		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Major NVF ⁱ	HR = 0,94 [0,40; 2,21]	0,8849	HR = 0,63 [0,33; 1,23]	0,1759	
Knochenmineraldichte (BMD)^j					
Hüfte (Monat 18)	LS-MW-Differenz = 0,357 [0,054; 0,661]	0,0211	LS-MW-Differenz = 0,607 [0,324; 0,891]	< 0,0001	
Schenkelhals (Monat 18)	LS-MW-Differenz = 0,366 [0,019; 0,713]	0,0389	LS-MW-Differenz = 0,605 [0,272; 0,937]	0,0004	
Lendenwirbelsäule (Monat 18)	LS-MW-Differenz = -0,087 [-0,714; 0,541]	0,7861	LS-MW-Differenz = 0,068 [-0,505; 0,642]	0,8155	
Nebenwirkungen					
Gesamtraten UE					
Jegliche UE	RR = 1,01 [0,97; 1,05]	0,6036	RR = 1,01 [0,97; 1,04]	0,7248	
Schwere UE	RR = 1,04 [0,67; 1,63]	0,8511	RR = 1,07 [0,74; 1,56]	0,7042	↔
SUE	RR = 0,96 [0,69; 1,34]	0,7986	RR = 0,97 [0,72; 1,30]	0,8429	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR = 1,46 [1,02; 2,09]	0,0369	RR = 1,47 [1,06; 2,04]	0,0215	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
<i>UESI</i>					
Orthostatische Hypotonie	RR = 1,43 [1,18; 1,73]	0,0002	1,36 [1,14; 1,63]	0,0007	
Hyperkalzämie	RR = 0,45 [0,25; 0,82]	0,0072	0,44 [0,24; 0,80]	0,0056	
Hyperkalziurie	RR = 0,81 [0,63; 1,03]	0,0870	0,80 [0,63; 1,02]	0,0765	
Hypersensitivität	RR = 1,02 [0,77; 1,35]	0,8710	1,03 [0,79; 1,34]	0,8473	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	RR = 1,52 [0,97; 2,37]	0,0663	1,54 [0,99; 2,40]	0,0526	
Palpitationen	RR = 2,43 [1,53; 3,86]	0,0001	2,12 [1,39; 3,24]	0,0003	
Übelkeit	RR = 1,39 [0,96; 2,02]	0,0788	1,43 [1,01; 2,03]	0,0411	
Schwindel	RR = 1,34 [0,96; 1,85]	0,0805	1,34 [0,97; 1,84]	0,0707	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
↔ kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied					
↑ positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit					
^a Effektschätzer wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechnet. Es traten 3 (0,4 %) bzw. 2 (0,3 %) Todesfälle im Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm auf. ^b Effektschätzer wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechnet. Es traten jeweils 3 (0,4 %) Todesfälle im Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm auf. ^c Klinische Frakturen unter Einschluss von Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht der Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht des Knies oder Knöchels), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht der Hüfte), des Steißbeins und andere; Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten); Frakturen, die mit einem minimalen oder mäßigen Trauma verbunden waren, das nicht auf einen Sturz zurückzuführen war. Ausgeschlossen waren Frakturen von Wirbelkörpern; Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen; pathologische Frakturen; Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter entsprach); Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz verbunden waren. ^d Sämtliche Frakturen, einschließlich von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, unabhängig von der Stärke des Traumas. ^e Klinische Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder klinische vertebrale Frakturen. ^f NVF ohne Ausschluss von Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma. ^g Alle Frakturen von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, weil sie symptomatisch waren (meistens: Rückenschmerzen). ^h In der Studie ACTIVE traten keine Ereignisse von Hüftfrakturen auf. ⁱ Klinische Frakturen des Beckens, des distalen Femurs (Oberschenkel [nicht Hüfte]), der proximalen Tibia (Unterschenkel [nicht Knie oder Knöchel]), der Rippen, des proximalen Humerus (Oberarm oder Schulter), des Unterarms (Handgelenk) und der Hüfte. ^j Der Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) stellt einen Surrogatparameter dar, der aufgrund der hohen klinischen Relevanz ergänzend berichtet wurde. BMD: Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS-MW-Differenz: <i>Least square</i> Mittelwert-Differenz; NVF: nicht-vertebrale Fraktur; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse					

Mortalität

Während der Studie ACTIVE traten in der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 3 Todesfälle im Abaloparatid-Arm und 2 Todesfälle im Teriparatid-Arm auf. Keiner der Todesfälle wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

In der Gesamtstudienpopulation unter Einschluss der Studienzentren 131 und 132 traten jeweils 3 Todesfälle im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm auf. Keiner der Todesfälle wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Fazit zur Mortalität

Insgesamt ist für die Endpunktkategorie Mortalität ein Zusatznutzen für Abaloparatid gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt.

Morbidität

Die Reduktion des Frakturrisikos und die Verhinderung von Frakturen stellen das primäre Therapieziel in der Behandlung der Osteoporose dar. Da klinische Frakturen mit einer erheblichen Symptomatik, u. a. starke akute und chronische Schmerzen, sowie zumeist relevanten Einschränkung der Autonomie und Funktionalität der Patientin verbunden sind, stellt jede Vermeidung von Frakturen einen medizinischen Nutzen und im Kontext der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V einen medizinischen Zusatznutzen dar.

Vertebrale Frakturen

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt vertebrale Frakturen in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, bei insgesamt niedriger Inzidenz von neuen oder sich verschlechternden vertebralen Frakturen. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für major osteoporotische Frakturen (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,21; 1,27]; p = 0,1396), Handgelenksfrakturen (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,18; 1,50]; p = 0,2159) und klinische Wirbelkörperfrakturen (HR = 0,00 [95 %-KI: 0,00; n. b.]; p = 0,0854) zeigten sich deutliche positive Trends zugunsten von Abaloparatid. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132), welche eine höhere Power für die Bewertung von Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen aufweisen, war der Vorteil zugunsten von Abaloparatid für das Auftreten von major osteoporotischen Frakturen statistisch signifikant (HR = 0,45 [95 %-KI: 0,21; 0,95]; p = 0,0309). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur konnte somit um 55 % gegenüber Teriparatid gesenkt werden.

Auch für die Endpunkte Handgelenksfrakturen und klinische Wirbelkörperfrakturen bestätigte sich bei Betrachtung der Gesamtstudienpopulation der positive Effekt von Abaloparatid (HR = 0,43 [95 %-KI: 0,18; 1,03]; $p = 0,0521$ bzw. HR = 0,35 [95 %-KI: 0,04; 3,32]; $p = 0,3342$). Die Ereignisraten waren für major osteoporotische Frakturen, Handgelenksfrakturen sowie für klinische Wirbelkörperfrakturen im Abaloparatid-Arm konstant niedriger als im Teriparatid-Arm und unterstreichen den positiven Effekt von Abaloparatid auf das Frakturrisiko.

Knochenmineraldichte (BMD)

Die Bestimmung der Knochenmineraldichte hat aufgrund ihrer Relevanz für die Diagnostik, Therapieentscheidung und Therapieverlaufskontrolle einen hohen klinischen Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies beruht u. a. darauf, dass die Ergebnisse der Knochenmineraldichtemessung bereits frühzeitig im Therapieverlauf Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie ermöglichen und ein valides Surrogat für die Verhinderung von Frakturen und die Reduktion des Frakturrisikos darstellen – Zielkriterien, die erst zeitlich verzögert beobachtet werden können. Entsprechend werden die Ergebnisse für die Knochenmineraldichte als klinisch relevanter Endpunkt ergänzend berichtet und in der Gesamtschau zum Zusatznutzen mitberücksichtigt.

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) an der Hüfte und dem Schenkelhals in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für alle drei bewerteten Zeitpunkte (Monat 6, Monat 12 und Monat 18) signifikante Vorteile zugunsten von Abaloparatid (Least square Mittelwert (LS-MW)-Differenz der BMD der Hüfte (Monat 18) = 0,357 [95 % -KI: 0,054; 0,661]; $p = 0,0211$; LS-MW-Differenz der BMD des Schenkelhalses (Monat 18) = 0,366 [95 %-KI: 0,019; 0,713]; $p = 0,0389$). Der Anstieg der BMD an der Hüfte und dem Schenkelhals war unter Abaloparatid schneller und größer als unter Teriparatid. Bezogen auf die BMD der Lendenwirbelsäule zeigte sich auch hier ein schnellerer und deutlicherer Anstieg der BMD unter Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid (Monat 6 und 12). Der prozentuale Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule war nach 18 Monaten im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm vergleichbar ($p = 0,7861$). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Wirbelkörper zu einem sehr hohen Anteil (ca. 70 – 80 %) (Eastell et al., 1990) aus trabekulärem Knochen bestehen, für den aufgrund eines höheren Knochenstoffwechsels im Vergleich zum kortikalen Knochen nach 18 Monaten auch unter einer langsamer einsetzenden osteoanabolen Therapie wie Teriparatid eine deutliche Zunahme beobachtet werden kann (Chen et al., 2007). In Knochen mit einem höheren Anteil kortikalen Knochens, wie beispielsweise der Hüfte, wird hingegen deutlich, dass der Wirkungseintritt von Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid deutlich schneller stattfindet und auch bis Monat 19 statistisch signifikant überlegen ist.

Diese beobachteten Effekte sind im klinischen und therapeutischen Kontext der Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber Teriparatid insbesondere relevant, da eine Zunahme der Knochenmineraldichte eine Voraussetzung für die Verhinderung von Frakturen und der Reduktion des Frakturrisikos ist. Nur bei Erhöhung der Festigkeit des Knochens (u. a.

gemessen anhand der Knochenmineraldichte) kann ein osteoporotisches Frakturereignis verhindert werden. Die schnelle und deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte unter Abaloparatid stützt somit substanziell die beobachteten positiven Effekte hinsichtlich des Auftretens von klinischen Frakturen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) sind konsistent mit den Ergebnissen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

Fazit zur Morbidität

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, der postmenopausalen Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, ist die Verhinderung von Frakturen und Reduktion des Frakturrisikos oberstes Therapieziel. Die Vermeidung von klinischen Frakturen geht direkt mit einer Vermeidung klinisch relevanter Symptome, wie erheblichen akuten und chronischen Schmerzen, sowie einem Erhalt der Autonomie und Funktionalität der Patientinnen einher. Darüber hinaus ist aufgrund des imminentsen Frakturrisikos im ersten Jahr nach einer Fraktur die Verhinderung von Frakturen auch mit dem weiteren Risiko für Folgefrakturen eng verknüpft. Entsprechend ist jede Vermeidung von Frakturen klinisch äußerst relevant und stellt einen medizinischen Nutzen und – im Kontext der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – im Vergleich zur zVT einen medizinischen Zusatznutzen dar.

In der Studie ACTIVE zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten von major osteoporotischen Frakturen ein relevanter Vorteil zugunsten von Abaloparatid. Dieser Effekt war in der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) statistisch signifikant und entsprach einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von major osteoporotischen Frakturen unter Abaloparatid gegenüber Teriparatid um 55 %. Bei Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132, welcher mit einem deutlichen Powerverlust für die Bewertung von Behandlungsunterschieden einherging, zeigte sich nach wie vor der deutlich positive Effekt von Abaloparatid gegenüber Teriparatid (Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur um 49 %), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich eines schnelleren und deutlicheren Anstiegs der Knochenmineraldichte an der Hüfte, dem Schenkelhals und (bis Monat 12) der Lendenwirbelsäule unter Abaloparatid gegenüber einer Behandlung mit Teriparatid unterstreichen den positiven Effekt von Abaloparatid auf den Knochen und bestärken den klinischen Nutzen auch hinsichtlich einer frakturreduzierenden Wirkung. Eine Zunahme der Stabilität der Knochen, u. a. in Form einer erhöhten Knochenmineraldichte, ist Voraussetzung für die Verhinderung von Frakturen und der Reduktion des Frakturrisikos. Der statistisch signifikante Vorteil von Abaloparatid auf die Knochenmineraldichte konnte sowohl in Bereichen mit einem hohen Anteil trabekulären Knochens (z. B. der Lendenwirbelsäule) als auch in Bereichen mit einem höheren Anteil kortikalen Knochens (z. B. an der Hüfte) gezeigt werden und unterstreicht somit die schnelle und deutliche osteoanabole Wirksamkeit von Abaloparatid.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Besonderheiten bezüglich der untersuchten Studienpopulation unter Ein- bzw. Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 **liegt ein Zusatznutzen für Abaloparatid vor, der sich jedoch nicht quantifizieren lässt.**

Nebenwirkungen

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der Studie ACTIVE zeigten sich für die Gesamtraten jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE), schwerer UE und schwerwiegender UE (SUE) in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abaloparatid vor (RR = 1,46 [95 %-KI: 1,02; 2,09]; $p = 0,0369$). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten insgesamt selten ($< 10\%$) auf. Die häufigsten UE (Ereignishäufigkeit $\geq 1\%$), die im Abaloparatid-Arm zum Therapieabbruch führten, waren Übelkeit (1,6 %), Schwindel (1,4 %) und Kopfschmerzen (1,2 %). Insgesamt waren die Gründe für einen Therapieabbruch aufgrund von UE heterogen (Ereignishäufigkeiten auf Ebene der PT $\leq 1,6\%$), ein Muster oder bestimmte UE, die vermehrt mit einem Therapieabbruch assoziiert sind, lassen sich nicht ableiten. Keine dieser UE wurden als SUE eingestuft.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sind konsistent mit den Ergebnissen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) und bevorzugtem Begriff (*preferred term*, PT) in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 nur für einzelne SOC und PT der Kategorie jegliche UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die Kategorien schwere UE und SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

UE von speziellem Interesse (UESI)

Für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für das UESI Hyperkalzämie ein statistisch signifikanter Vorteil für Abaloparatid (RR = 0,45 [95 %-KI: 0,25; 0,82]; $p = 0,0072$), der sich in den ergänzend berichteten Auswertungen zum wichtigen Sicherheitsendpunkt (*key safety endpoint*), definiert als ein Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel $\geq 10,7$ mg/dl (oder $\geq 2,67$ mmol/l), bestätigte (RR = 0,55 [95 %-KI: 0,34; 0,91]; $p = 0,0187$). Für die UESI orthostatische Hypotonie und Palpitationen zeigten sich im Teriparatid-Arm statistisch signifikant weniger Ereignisse als im Abaloparatid-Arm. Die beobachteten Ereignisse waren vornehmlich nicht schwer und nicht schwerwiegend. In einer Nachanalyse der Studienergebnisse zum kardiovaskulären Sicherheitsprofil von Abaloparatid spiegelten sich die hier beobachteten Effekte auf orthostatische Hypotonie und Palpitationen nicht in einem

erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiale UE, MACE (*major adverse cardiac event*) oder Herzinsuffizienz wider (Cosman et al., 2020).

Für alle weiteren betrachteten UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132). Lediglich für das UESI Übelkeit zeigten sich in der Gesamtstudienpopulation im Teriparatid-Arm statistisch signifikant weniger Ereignisse als im Abaloparatid-Arm (RR = 1,43 [95 %-KI: 1,01; 2,03]; p = 0,0411). Alle bis auf ein beobachtetes Ereignis dieses UESI waren nicht schwer und nicht schwerwiegend.

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Studie ACTIVE zeigten sich keine besonderen Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Einsatzes von Abaloparatid gegenüber Teriparatid. Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil zwischen Abaloparatid und Teriparatid vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen bezogen auf das Auftreten jeglicher UE, schwerer UE und SUE lagen nicht vor. Auch bei Betrachtung der UE auf Ebene der SOC und PT zeigten sich nur vereinzelte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für jegliche UE. Statistisch signifikante oder klinisch relevante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT lagen für schwere UE und SUE nicht vor.

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abaloparatid. Therapieabbrüche traten insgesamt nur selten (< 10 %). Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen (≤ 1 % mit Ausnahme von Übelkeit (1,6 %), Schwindel (1,4 %) und Kopfschmerzen (1,2 %)) lassen sich keine Muster oder Gruppierungen bestimmter UE ableiten, die zu einem Therapieabbruch führten. Keines der UE, die zum Therapieabbruch führten, war ein SUE.

Bezogen auf UESI zeigten sich sowohl signifikante Effekte zugunsten als auch zuungunsten von Abaloparatid. Schwere und schwerwiegende UESI traten nur sehr vereinzelt auf. Ereignisse, die in die Berichterstattung der UESI eingeflossen sind, wurden im Rahmen der Bewertung auf Ebene der Gesamtraten sowie SOC und PT der UE bereits berücksichtigt. Es lassen sich keine darüberhinausgehenden relevanten Ableitungen hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Abaloparatid ableiten.

Insgesamt lässt sich auf Grundlage der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen ableiten. Ebenso ergibt sich auf Grundlage der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen von Abaloparatid gegenüber der zVT kein Anhaltspunkt, der zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen könnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung

der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die klinische Relevanz der Osteoporose ergibt sich vor allem aus den Osteoporose-bedingten symptomatischen Frakturen, die mit erheblichen akuten und chronischen Schmerzen sowie Behinderungen verbunden sein können. Entsprechend ist das primäre Therapieziel die Reduktion des Frakturrisikos und die Verhinderung von Frakturen und damit einhergehend die Verbesserung und der Erhalt der Autonomie und Funktionalität der Patientinnen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Derzeit stehen zwei grundsätzlich voneinander zu differenzierende Therapiekonzepte zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung: antiresorptive Arzneimittel, d. h. den Knochenabbau hemmende Wirkstoffe, und osteoanabole Arzneimittel, d. h. die Knochenneubildung stimulierende Wirkstoffe. Aufgrund der höheren frakturrisikosenkenden Wirkung sind die osteoanabolen Arzneistoffe bei Vorliegen eines 3-Jahres-Frakturrisikos $\geq 10\%$ (oberhalb der osteoanabolen Schwelle) einzusetzen. Bislang stehen als osteoanabole Arzneimittel Teriparatid und Romosozumab zur Verfügung, welche aus Sicht von Theramex die zVT für die vorliegende Nutzenbewertung darstellen. Für beide Wirkstoffe liegen Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen vor, welche den Einsatz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitieren können. So ist die Anwendung von Teriparatid auf eine im Leben einmalige Behandlungsdauer von 24 Monaten beschränkt. Zudem kann die Notwendigkeit der Kühlung des Pens auch nach dem Anbruch Patientinnen vor logistische Herausforderungen stellen und die Therapieadhärenz stark einschränken (European Medicines Agency (EMA), 2022b). Die Anwendung von Romosozumab ist bei Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert, sodass dessen Anwendung insbesondere vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung und des voranschreitenden Alters der von Osteoporose betroffenen Patientinnen zunehmend eingeschränkt ist (European Medicines Agency (EMA), 2023b).

Auch bei Abaloparatid handelt es sich um ein osteoanaboles Arzneimittel. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt die RCT ACTIVE vor, welche den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber Teriparatid untersucht.

Bezüglich der Wirksamkeit von Abaloparatid zeigt sich gegenüber der Vergleichstherapie Teriparatid ein deutlicher Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur. In der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) entspricht dies einer statistisch signifikanten Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur von 55 %. In den Ergebnissen unter

Ausschluss der beiden Studienzentren beträgt die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur 49 %, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse zur Knochenmineraldichte (BMD) unterstützen den beobachteten positiven Effekt von Abaloparatid hinsichtlich der Vermeidung major osteoporotischer Frakturen und zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Abaloparatid gegenüber Teriparatid für den Anstieg der BMD der Hüfte und des Schenkelhalses über alle ausgewerteten Zeitpunkte (6, 12 und 18 Monate). Bezüglich des Anstiegs der BMD der Lendenwirbelsäule lag zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil und für den Zeitpunkt 18 Monate ein positiver Trend von Abaloparatid gegenüber Teriparatid vor. Diese Ergebnisse bestätigen den schnelleren und deutlicheren Wirkungseintritt von Abaloparatid gegenüber Teriparatid, und zwar unabhängig von der Zusammensetzung des Knochens aus vermehrt trabekulärem oder kortikalem Knochen. Zudem bekräftigen diese Ergebnisse das Konzept eines größeren osteoanabolen Fensters von Abaloparatid gegenüber Teriparatid, welches auf dem Wirkmechanismus, insbesondere der höheren Selektivität gegenüber der R^G-Konformation des Parathormon-1-Rezeptors (PTH1R), basiert (vgl. auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Im Rahmen der Bewertung der Nebenwirkungen von Abaloparatid gegenüber der zVT Teriparatid zeigte sich insgesamt ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Statistisch signifikante Unterschiede bezogen auf die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE lagen nicht vor. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Abaloparatid statistisch signifikant häufiger auf als unter Teriparatid. Insgesamt brachen aber nur wenige Patientinnen (< 10 %) die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Die den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrundeliegenden Ereignisse traten sehr vereinzelt auf, Muster oder Gruppierungen bestimmter UE, die mit einem Therapieabbruch assoziiert sind, ließen sich nicht ableiten.

Auf Ebene der SOC und PT und auch bei Betrachtung der UESI zeigten sich nur vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, die sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Abaloparatid ausfielen. Bewertungsrelevante statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT und innerhalb der UESI für die Kategorien schwere UE und SUE lagen nicht vor.

In der Gesamtschau liegen deutliche Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von klinischen Frakturen, insbesondere von major osteoporotischen Frakturen, unter der Behandlung mit Abaloparatid im Vergleich zur Behandlung mit Teriparatid vor, welche in Verbindung mit einem klinisch relevanten schnelleren und deutlicheren Anstieg der BMD einem medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber Teriparatid entsprechen. Das Sicherheitsprofil von Abaloparatid und Teriparatid ist insgesamt als vergleichbar einzustufen, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, den vorliegenden Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung von klinischen Frakturen einzuschränken oder herabzustufen. Darüber hinaus und unabhängig von der formalen Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V stellt die einfachere Handhabung von Abaloparatid in der täglichen Anwendung aufgrund der fehlenden Notwendigkeit einer Kühlung des Pens nach dem Anbruch einen zusätzlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gegenüber Teriparatid dar.

Insgesamt ergibt sich für Abaloparatid für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Abaloparatid für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zu quantifizieren. Die konkrete Fragestellung lautet: Ist für Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko ein Zusatznutzen gegenüber der zVT bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV quantifizieren?

Aus Sicht von Theramex ist die zVT für die vorliegende Nutzenbewertung eine osteoanabole Therapie mit Teriparatid oder Romosozumab (s. auch Modul 3A, Abschnitt 3.1). Im Rahmen einer Beratung am 17. Juli 2023 hat der G-BA neben diesen beiden osteoanabolen Therapien auch antiresorptive Wirkstoffe (Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure oder Denosumab) als zVT definiert. Diese stellen aus Sicht von Theramex für die vorliegende Nutzenbewertung des osteoanabolen Wirkstoffs Abaloparatid keine zweckmäßigen

Vergleichstherapien dar. Der Vollständigkeit halber werden in der vorliegenden Fragestellung die vom G-BA zusätzlich benannten antiresorptiven zVT-Optionen ergänzend berücksichtigt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Für die systematische Auswahl von Studien zur Untersuchung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, die Studiendauer, die Ergebnisdarstellung und die Sprache definiert (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population	E1	Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko	A1	Population, die nicht der Definition von E1 entspricht
Intervention	E2	Abaloparatid gemäß Fachinformation	A2	Intervention, die nicht der Definition von E2 entspricht
Vergleichstherapie	E3	Teriparatid oder Romosozumab (ergänzend: Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab) ^a gemäß jeweiliger Fachinformation	A3	Vergleichstherapie, die nicht der Definition von E3 entspricht
Endpunkte	E4	Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt der Kategorie Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Nebenwirkungen	A4	Keine Angaben zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	RCT oder Meta-Analysen aus RCT	A5	Studientyp, der nicht der Definition von E5 entspricht
Studiendauer	E6	mindestens 18 Monate ^b	A6	Studiendauer kürzer als 18 Monate

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Ergebnisdarstellung	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte	A7	Poster- bzw. Konferenzvortrag Letter/Notes/Editorial kein Volltext verfügbar keine Original-Publikation (Review)
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A8	Andere Sprache als in E8 definiert

^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Modul 3A Abschnitt 3.1.2). Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber wurden die Wirkstoffe, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, in der Studienselktion ergänzend berücksichtigt.

^b Gemäß Leitlinie des *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* wird eine Studiendauer von mindestens 24 Monaten grundsätzlich für die Bewertung von Arzneimitteln für die Behandlung der primären Osteoporose als adäquat erachtet (European Medicines Agency (EMA), 2006a). Im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Studien mit einer Studiendauer von mindestens 18 Monaten als relevante Studien betrachtet, da sie die maximale Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid gemäß Fachinformation vollständig abbilden.

RCT: *randomized controlled trial*

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

Die Population postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Abaloparatid (European Medicines Agency (EMA), 2023a).

Intervention

Abaloparatid wird gemäß Fachinformation als subkutane Injektion in einer Dosierung von 80 µg einmal täglich angewendet. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate (European Medicines Agency (EMA), 2023a).

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA zur Feststellung der zVT fand am 17. Juli 2023 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2023-B-149 dokumentiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023). Der G-BA bestimmte bei der Beratung folgende zVT für die Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko:

„Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023).

Abweichend davon sieht Theramex ausschließlich die beiden osteoanabolen Arzneimittel Teriparatid oder Romosozumab als zVT für die Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden osteoanabolen Arzneimittels Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet

an. Dies ist insbesondere darauf begründet, dass gemäß aktueller S3-Leitlinie distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit antiresorptiv bzw. osteoanabol wirkenden Arzneimitteln vorliegen. Als osteoanaboles Arzneimittel umfasst die Zielpopulation von Abaloparatid nur solche Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen. Gleichermaßen kommen für die Bewertung von Abaloparatid nur solche Arzneimittel als zVT in Betracht, die denselben Therapieansatz, d. h. eine osteoanabole Wirkung, haben. Patientinnen, die für eine Therapie mit Abaloparatid in Frage kommen, entsprechen hingegen nicht der Patientenpopulation, die ausreichend mit antiresorptiv wirkenden Arzneimitteln, wie den Bisphosphonaten oder Denosumab, behandelt werden können. Die detaillierte Begründung hierzu findet sich in Modul 3A, Abschnitt 3.1.2.

Die zVT aus Sicht von Theramex fasst sich entsprechend wie folgt:

„Teriparatid oder Romosozumab“.

Für die Selektion relevanter Studien werden der Vollständigkeit halber neben den aus Sicht von Theramex zweckmäßigen osteoanabolen Arzneimitteln Teriparatid und Romosozumab auch die antiresorptiv wirkenden Arzneimittel Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab ergänzend berücksichtigt.

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll laut § 2 Abs. 3 und § 5 Abs. 5 AM-NutzenV sowie gemäß 5. Kap. § 3 Abs. 1 VerfO auf patientenrelevante Zielgrößen der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen Bezug genommen werden. Studien mit Angaben zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt wurden eingeschlossen.

Studientyp

Für Abaloparatid soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

Entsprechend wurde primär nach RCT (Evidenzstufe 1b) oder Meta-Analysen aus RCT (Evidenzstufe 1a) gesucht.

Studiendauer

Gemäß Leitlinie des *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP) wird grundsätzlich eine Studiendauer von 24 Monaten für die Bewertung von Arzneimitteln für die Therapie der primären Osteoporose als adäquat angesehen (European Medicines Agency (EMA), 2006a). Aufgrund der maximalen Behandlungsdauer von 18 Monaten für Abaloparatid (European Medicines Agency (EMA), 2023a) wurden abweichend davon bereits Studien mit einer Mindeststudiendauer von 18 Monaten eingeschlossen, da diese die Gesamtbehandlungsdauer mit Abaloparatid adäquat abbilden und nicht davon auszugehen ist, dass sich im Vergleich zu einer Studiendauer von mindestens 24 Monaten relevante klinische Unterschiede ergeben.

Ergebnisdarstellung und Sprache

Für die Nutzenbewertung wurden solche Veröffentlichungen berücksichtigt, für die Studienberichte bzw. Vollpublikationen in deutscher oder englischer Sprache verfügbar waren.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist i. d. R. nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Weitere Einschränkungen, z. B. hinsichtlich des Publikationsjahres, wurden nicht vorgenommen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliographischen Literaturrecherchen wurden am 16.02.2024 in den Datenbanken PubMed (inkl. MEDLINE), *Excerpta Medica Database* (EMBASE) sowie in der *Cochrane Library* Datenbank *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) durchgeführt.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Als Grundlage wurde nach Studien mit dem Wirkstoff Abaloparatid gesucht. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Dabei wurden die Suchen getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Bei der Sprache wurden englische und deutsche Artikel berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei begutachtenden Personen unabhängig voneinander bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den begutachtenden Personen aufgelöst. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen werden ab Abschnitt 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte

Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche nach klinischen Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [ClinicalTrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), dessen Nachfolgeregister *Clinical Trials Information System* der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/>) sowie *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal* (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (*World Health*

Organization, WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), und wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt.

Als Grundlage wurde nach Studien mit dem Wirkstoff Abaloparatid gesucht. Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Suchergebnisse wurden von zwei begutachtenden Personen unabhängig voneinander bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den begutachtenden Personen aufgelöst. Alle ausgeschlossenen Treffer sind zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D/Anhang 4-D dokumentiert.

Die Suche nach Studienergebnisberichten bereits identifizierter relevanter Studien in den Portalen *Clinical Data* Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt. Es konnten keine relevanten Einträge identifiziert werden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „Abaloparatid“ bzw. „Eladynos“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt. Es wurden keine relevanten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung identifiziert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Abschnitt 4.2.3.1, der systematischen bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2, der Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA gemäß Abschnitt 4.2.3.4 ergibt, wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei begutachtenden Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den begutachtenden Personen aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Die Bewertung der eingeschlossenen klinischen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z. B. Assessment-Reports der Zulassungsbehörden) wurden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte wurden von zwei Begutachtenden unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion wurden durch Diskussion unter den Begutachtenden aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei wurden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Teilnehmenden der Studie sowie der Behandelnden
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des *Intention-to-treat* (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 7.0 wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten RCT ACTIVE werden in Abschnitt 4.3.1 beschrieben und entsprechend den Vorgaben des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14) in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT-Statements wurden die entsprechenden Studienberichte, Studienprotokolle und statistischen Analysepläne herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-23 und Abbildung 4-24).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Für die Nutzenbewertung von Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde die relevante RCT ACTIVE (BA058-05-003) identifiziert:

Bei der Studie ACTIVE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte, internationale, multizentrische Studie der Phase 3. Diese ist der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024). Details zum Studiendesign der RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation der eingeschlossenen RCT ACTIVE wird anhand folgender relevanter demographischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben:

- Alter
- Jahre seit der Menopause
- Körpergröße
- Gewicht
- *Body-Mass-Index* (BMI)
- Abstammung
- Ethnizität
- Region
- Knochenmineraldichte (BMD-T-Score)
- Frühere vertebrale und osteoporotische Frakturen
- Medizinische Vorgeschichte

- Prämedikation
- Begleitmedikation

Patientenrelevanz der Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll laut § 2 Abs. 3 und § 5 Abs. 5 AM-NutzenV sowie gemäß 5. Kap. § 3 Abs. 1 VerfO des G-BA auf patientenrelevante Zielgrößen der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen Bezug genommen werden. Als patientenrelevant wird gemäß Definition des IQWiG verstanden, „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier hinsichtlich der untersuchten klinisch relevanten und patientenrelevanten Endpunkte aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.3.1). Ergebnisse zur Mortalität beruhen auf Todesfällen, die im Rahmen der Erhebung zu den unerwünschten Ereignissen (UE) dokumentiert wurden.

Tabelle 4-3 zeigt eine Übersicht der im Dossier berichteten Endpunkte sowie deren Zuordnung zu den Endpunktkategorien für die Studie ACTIVE.

Tabelle 4-3: In das Nutzendossier eingeschlossene Endpunkte der Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunktkategorie	Endpunkt
Mortalität	Todesfälle
Morbidität	Vertebrale Frakturen
	Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen
	Knochenmineraldichte (BMD)
Nebenwirkungen	Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE)
	UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE gegliedert nach SOC und PT
	UE von speziellem Interesse (UESI)
ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; BMD: Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>); PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Mortalität

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Auch wenn das Auftreten von Frakturen, insbesondere von Hüft-/Schenkelhalsfrakturen, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht, ist die Lebenserwartung von Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose gut.

Mortalität ist grundsätzlich ein patientenrelevanter Endpunkt i. S. d. VerFO des G-BA (5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerFO), sodass trotz der geringen klinischen Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet die Ergebnisse zur Mortalität für die Studie ACTIVE als Inzidenz der Todesfälle, die im Rahmen der Erhebungen zu den Nebenwirkungen dokumentiert wurden, dargestellt werden.

Morbidität

Die klinische Relevanz der Osteoporose ergibt sich vor allem aus den Osteoporose-bedingten symptomatischen Frakturen, die mit erheblichen akuten und chronischen Schmerzen sowie Behinderungen verbunden sein können. Entsprechend ist das primäre Therapieziel die Reduktion des Frakturrisikos und die Verhinderung von Frakturen und damit einhergehend die Verbesserung und der Erhalt der Autonomie und Funktionalität der Patientinnen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Neben der Zeit bis zum Auftreten bzw. der Feststellung und der Häufigkeit von Frakturen haben auch die Lokalisation und der Schweregrad der Fraktur einen direkten Einfluss auf die Symptomatik und die Funktionsfähigkeit der betroffenen Patientinnen. Die häufigsten Frakturen im Rahmen der Osteoporose sind vertebrale Frakturen (Wirbelkörper) sowie periphere, nicht-vertebrale Frakturen, z. B. des proximalen Oberschenkels (Hüfte) und des distalen Unterarms (Handgelenk). Während nicht-vertebrale Frakturen grundsätzlich symptomatisch verlaufen und somit direkt patientenrelevant sind, können vertebrale Frakturen sowohl symptomatisch als auch zunächst asymptomatisch auftreten. Unabhängig von der Symptomatik vertebraler Frakturen, stellen diese starke Risikofaktoren für spätere Frakturen an den Wirbelkörpern und an anderen Stellen des Skeletts dar, sodass auch das Auftreten vertebraler Frakturen unabhängig von der Symptomatik als klinisch relevanter Endpunkt berichtet wird. (Hernlund et al., 2013, Kanis et al., 2019, Johansson et al., 2014, Cosman et al., 2014)

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität mittels der im Folgenden dargestellten Endpunkte berichtet:

- Vertebrale Frakturen
- Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen
- Knochenmineraldichte (BMD).

In der Studie ACTIVE wurden Frakturen, die während der Studie festgestellt wurden, nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst, es sei denn, die Patientin wurde ins Krankenhaus eingeliefert, die Fraktur war kompliziert oder die prüfärztliche Fachperson war der Ansicht, dass die Fraktur nicht mit der zugrunde liegenden Osteoporose der Patientin zusammenhing. Alle Frakturen wurden im Rahmen der Krankheitsbeurteilung identifiziert und bewertet und sollten in der Patientenakte dokumentiert werden.

Alle durchgeführten Röntgenaufnahmen wurden von einer verblindeten, unabhängigen begutachtenden Fachperson (Fachrichtung Radiologie) auf der Grundlage der bestehenden Ausgangslage und der in der Studie erworbenen Wirbeldeformität zentral gesichtet und bewertet. Eine zweite verblindete Fachperson bestätigte die Bewertung des ersten Gutachtens für alle Röntgenbilder der Patientinnen, bei denen eine neue Fraktur festgestellt worden war. Im Falle von Unstimmigkeiten wurde eine dritte Konsensbewertung vorgenommen, um die neue Fraktur zu beurteilen.

Vertebrale Frakturen

Auch unabhängig vom Vorliegen einer klinischen Symptomatik, die mit dem Auftreten einer vertebralen Fraktur assoziiert ist, stellen vertebrale Frakturen einen klinisch relevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Dies ist insbesondere auf der mit ihnen assoziierten erhöhten Mortalität, und dem erhöhten Risiko für (symptomatische) Folgefrakturen begründet (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Das Auftreten vertebraler Frakturen war zudem primärer Endpunkt der Studie ACTIVE. Entsprechend werden die Ergebnisse zum Endpunkt vertebrale Frakturen als klinisch relevanter Endpunkt berichtet.

Vertebrale Frakturen wurden erfasst als Anteil der Patientinnen mit einem oder mehreren Ereignissen neuer vertebraler Frakturen gemäß der Methode von Genant et al. (1993). Hierzu wurden antero-posteriore und laterale Röntgenaufnahmen der Lenden- und Brustwirbelsäule (T4-L4) zu Studienbeginn (Visite 1) sowie nach Studienbeginn (geplant bei Visite 9 nach 18 Monaten sowie ungeplant bei vorzeitiger Beendigung der Studie) durchgeführt. Alle bei einer Patientin durchgeführten Röntgenaufnahmen wurden für die Auswertung herangezogen.

Anhand der visuellen semiquantitativen (SQ) Methode wurde eine vertebrale Fraktur nach dem Ausmaß der Höhenminderung des jeweiligen Wirbels eingestuft, wobei eine Höhenminderung von 20 % bis 25 % als mild (Grad 1), 26 % bis 40 % als moderat (Grad 2) und mehr als 40 % als schwer (Grad 3) gilt (Tabelle 4-4) (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Grigoryan et al., 2003, Genant et al., 1993):

Tabelle 4-4: Bewertung von vertebralem Frakturen nach Genant

Klasse	Schwere der Fraktur	Definition
0	Normal (keine Fraktur)	< 20 % Reduktion der anterioren, zentralen und posterioren Höhe
1	Mild	20-25 % Reduktion der anterioren, zentralen und/oder posterioren Höhe
2	Moderat	26-40 % Reduktion der anterioren, zentralen und/oder posterioren Höhe
3	Schwer	> 40 % Reduktion der anterioren, zentralen und/oder posterioren Höhe

Je nach Lokalisation der Höhenminderung (anterior, zentral, posterior) wird die Deformität als keilförmige, bikonkave oder Kompressionsfraktur bezeichnet. Somit können vertebrale Frakturen von anderen Wirbelkörperdeformitäten unterschieden werden (Grigoryan et al., 2003).

In der Studie ACTIVE wurden Frakturen an Wirbeln, deren SQ-Score sich bei einer Nachuntersuchung im Studienverlauf im Vergleich zur Baseline (Visite 1) um ≥ 1 erhöht hatte, als vertebrale Frakturen berücksichtigt. Vertebrale Frakturen wurden eingeteilt in:

- neue vertebrale Frakturen, d. h. Frakturen an Wirbeln, die zur Baseline (Visite 1) noch nicht frakturiert waren und deren SQ-Score im Verlauf der Studie um ≥ 1 anstieg, und
- neue oder sich verschlimmernde vertebrale Frakturen, d. h. Frakturen an Wirbeln, die zur Baseline (Visite 1) noch nicht oder bereits frakturiert waren und deren SQ-Score im Verlauf der Studie um ≥ 1 anstieg.

Die visuelle semiquantitative Methode nach Genant ist gemäß Stellungnahme der Internationalen Gesellschaft für klinische Densitometrie (*International Society for Clinical Densitometry*, ISCD) und Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO) die derzeit anerkannte klinische Methode der Wahl, um Wirbelbrüche im Rahmen der vertebralem Fraktur-Analyse zu diagnostizieren (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, International Society for Clinical Densitometry (ISCD), 2023). Die Operationalisierung des Endpunkts vertebrale Frakturen kann somit als valide angesehen werden.

Klinische Frakturen und nicht-vertebralem Frakturen

Klinische und nicht-vertebralem Frakturen sind grundsätzlich mit einer klinischen Symptomatik assoziiert und daher direkt patientenrelevant (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Gehlbach et al., 2012). Dies wurde auch seitens des IQWiG und des G-BA im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V im Indikationsgebiet der Osteoporose bereits bestätigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020).

In der Studie ACTIVE wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer klinischen bzw. nicht-vertebralen Fraktur im Studienverlauf bis zur letzten Nachuntersuchung (Visite 10 nach 19 Monaten) erfasst.

Die nachfolgende Tabelle 4-5 gibt eine Übersicht über die in der Studie ACTIVE erhobenen klinischen und nicht-vertebralen Frakturen.

Tabelle 4-5: Definition der klinischen und nicht-vertebralen Frakturen in der Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Fraktur	Definition
NVF	<p><i>Klinische Frakturen unter Einschluss von:</i></p> <p>Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht der Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht des Knies oder Knöchels), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht der Hüfte), des Steißbeins und andere;</p> <p>Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten);</p> <p>Frakturen, die mit einem minimalen oder mäßigen Trauma verbunden waren, das nicht auf einen Sturz zurückzuführen war.</p> <p><i>Ausgeschlossen waren:</i></p> <p>Frakturen von Wirbelkörpern;</p> <p>Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen;</p> <p>pathologische Frakturen;</p> <p>Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter entsprach);</p> <p>Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz verbunden waren.</p> <p>[Definition in Übereinstimmung mit den Angaben von Cummings et al. (2009), Krege und Wan (2012) sowie McCloskey et al. (2012)].</p>
Jegliche klinische Frakturen	Sämtliche Frakturen, einschließlich von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, unabhängig von der Stärke des Traumas.
Major osteoporotische Frakturen	<p>Klinische Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder klinische vertebrale Frakturen.</p> <p>[Definition in Übereinstimmung mit den Angaben von Kanis J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007), Cosman et al. (2014) sowie Unnanuntana et al. (2010)].</p>
Handgelenksfrakturen	Frakturen des Handgelenks.
NVF unabhängig von der Trauma-Intensität	NVF ohne Ausschluss von Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma.
Klinische Wirbelkörperfrakturen	Alle Frakturen von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, weil sie symptomatisch waren (meistens: Rückenschmerzen).
Hüftfrakturen	Frakturen der Hüfte (proximaler Femur).
Major NVF	Klinische Frakturen des Beckens, des distalen Femurs (Oberschenkel [nicht Hüfte]), der proximalen Tibia (Unterschenkel [nicht Knie oder Knöchel]), der Rippen, des proximalen Humerus (Oberarm oder Schulter), des Unterarms (Handgelenk) und der Hüfte.
NVF: nicht-vertebrale Fraktur	

Eine klinische bzw. nicht-vertebrale Fraktur wurde von der prüfärztlichen Fachperson vor Ort auf der Grundlage der lokalen klinischen Praxis und Bewertung bestätigt.

In der Studie wurden die allgemein anerkannten radiologischen Verfahren zur Diagnose von klinischen Frakturen und nicht-vertebralen Frakturen eingesetzt. Nicht-osteoporotische Frakturen, wie pathologische Frakturen, wurden als sekundäre Ursache von nicht-vertebralen Frakturen ausgeschlossen. Dies ist in Einklang mit den Empfehlungen der S3-Leitlinie des DVO (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Die Operationalisierung des Endpunkts klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen kann somit als valide angesehen werden.

Knochenmineraldichte (BMD)

Osteoporose wird klinisch anhand der Knochenmineraldichte (BMD) definiert; ein BMD-Wert, der 2,5 Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) oder mehr unter dem Mittelwert für junge weibliche Erwachsene liegt (T-Score $\leq -2,5$ SD) definiert gemäß WHO das Vorliegen einer Osteoporose (Kanis J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group, 2007).

Die BMD wird mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*dual energy x-ray absorptiometry*, DXA) bestimmt und stellt einen validen Surrogatparameter des Knochenstoffwechsels dar (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Für den Vergleich gegenüber Placebo konnte bereits eine Validierung der BMD als Surrogat für die Frakturrisikoreduktion gezeigt werden (Eastell et al., 2022). Aufgrund der hohen Relevanz der BMD für die klinische Diagnostik und das Therapiemonitoring im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt BMD als klinisch relevanter Endpunkt ergänzend berichtet.

In der Studie ACTIVE wurde die prozentuale Veränderung der BMD gegenüber der Baseline (Visite 1) nach 6 Monaten (Visite 6), nach 12 Monaten (Visite 8) sowie am Ende der 18-monatigen Behandlung (Visite 9) für folgende drei Lokalisationen mittels DXA-Knochen-dichtemessung erfasst:

- Hüfte
- Schenkelhals
- Lendenwirbelsäule (L1-L4).

DXA ist das empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) gemäß S3-Leitlinie des DVO (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Die in der Studie erfassten Veränderungen der BMD entsprechen dabei den Empfehlungen aus der Leitlinie. So soll für die Lendenwirbelsäule der mittlere T-Score der auswertbaren Wirbelkörper von L1-L4 erfasst werden, was in der Studie umgesetzt wurde. Eine beidseitige Ermittlung des T-Scores für die Gesamtfemur-region („*Total Hip*“) sowie für den Schenkelhals sind am proximalen Femur zu ermitteln. Die

Aufnahmen der Hüfte umfassten in der Studie den gesamten proximalen Femur bis etwa 2 cm unterhalb des *Trochanter minor*. Die Operationalisierung des Endpunkts Knochenmineraldichte (BMD) kann somit als valide angesehen werden.

Für jede Patientin musste dasselbe DXA-Gerät für alle Bewertungen der BMD verwendet werden. Die CRO (*Clinical Research Organisation*) der zentralen Bildgebung bestätigte die Akzeptanz jedes DXA-Scans mit den Studienzentren. Wenn ein Scan aus technischen oder anderen Gründen nicht akzeptabel war, wurde so bald wie möglich ein weiterer Scan durchgeführt. Die prüfärztlichen Fachpersonen waren während der gesamten Studie gegenüber den Ergebnissen aller DXA-Folgescans verblindet, es sei denn, es wurde ein Sicherheitsproblem durch die unabhängige begutachtende Fachperson (Fachrichtung Radiologie) festgestellt. Bei der Analyse eines bestimmten Scans hatte die auswertende Person (Fachrichtung Radiologie) Zugang zu allen anderen Scans und Scan-Ergebnissen für diese Patientin.

Ein Manual des zentralen Auswerters lieferte zudem genaue Vorgaben zur Standardisierung der DXA-Scanverfahren zwischen den an dieser Studie teilnehmenden Zentren sowie zur Durchführung von Maßnahmen der Qualitätskontrolle der verwendeten Geräte. Bei mangelnder Bildqualität oder anderen technischen Fehlern konnte der DXA-Scan wiederholt werden.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer an einer klinischen Prüfung teilnehmenden Person, der ein pharmazeutisches Produkt verabreicht wurde und das nicht unbedingt in einem kausalen Zusammenhang mit dieser Behandlung steht. Ein UE kann daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines anomalen Laborbefunds), Symptom oder jede Krankheit sein, das/die zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels (Prüfpräparats) zusammenhängt, unabhängig davon, ob es mit dem Arzneimittel (Prüfpräparat) in Verbindung steht oder nicht (European Medicines Agency (EMA), 2016, European Medicines Agency (EMA), 2006b). Die Auswirkungen auf die Gesundheit und das Wohlbefinden einzelner Patientinnen können unterschiedlich sein, grundsätzlich gilt jede Nebenwirkung als patientenrelevant.

In der Studie ACTIVE wurden UE, die am oder nach dem Tag der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, bis zur Follow-up-Visite (Visite 10) oder 33 Tage (= 30 Tage + 3 Tage Besuchsfenster) nach der letzten Dosis der Studienmedikation, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag, erfasst und detailliert ausgewertet. Dabei wurden alle UE unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation entsprechend internationalen Standards erfasst.

Alle Ereignisse, die als arzneimittelbedingt, d. h. als in einem möglichen oder wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation angesehen wurden, wurden unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses berichtet. Alle Ereignisse, die zu Beginn der Studie vorhanden waren, sich aber in ihrem Schweregrad verschlechterten oder später von der prüfenden Person als arzneimittelbedingt angesehen wurden, wurden ebenfalls als UE erfasst.

Die Kodierung der UE erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Version 13.1 des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Alle Daten wurden nach der Datenbankschließung für die Datenanalyse auf MedDRA 17.1 hochkodiert.

Gemäß Studienprotokoll war zudem eine Einteilung der UE nach Schweregrad nach den folgenden Kriterien vorgesehen:

- Mild: Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, aber leicht tolerierbar.
- Moderat: Ausreichendes Unbehagen, um die normalen täglichen Aktivitäten zu beeinträchtigen.
- Schwer: Unfähigkeit, normale tägliche Aktivitäten auszuführen.

Wenn sich die Intensität/Schwere eines UE innerhalb eines Tages änderte, war die maximale Intensität/Schwere zu erfassen. Änderte sich die Intensität/Schwere über einen längeren Zeitraum, sollten die Änderungen als separate Ereignisse erfasst werden (mit separatem Start- und Enddatum für jede Intensität).

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das:

- zum Tod führte,
- lebensbedrohlich war, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte,
- zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führte,
- eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler war oder
- ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das zwar nicht zum Tod führte, nicht lebensbedrohlich war oder einen Krankenhausaufenthalt erforderte, aber als SUE betrachtet werden konnte, wenn es nach angemessenem medizinischem Ermessen die Patientin gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern könnte, um eines der in den Definitionen für SUE aufgeführten Ergebnisse zu verhindern.

Gemäß Anforderungen des G-BA zur Ergebnisdarstellung von UE werden im vorliegenden Dossier folgende UE-Kategorien dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE

Zusätzlich werden die UE dieser UE-Kategorien nach bevorzugtem Begriff (PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (SOC) dargestellt.

Eine SOC stellt die höchste Ebene der Hierarchie dar, die das am weitesten gefasste Konzept für Datenabfragen bereitstellt. SOC umfassen Gruppierungen nach:

- Ätiologie (z. B. SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen),
- Manifestationsstelle (z. B. SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts) oder
- Zweck (z. B. SOC Chirurgische und medizinische Eingriffe).

Ein PT ist ein selbständiger Deskriptor (ein einzelnes medizinisches Konzept) für ein Symptom, ein Zeichen, eine Krankheit, eine Diagnose, eine Therapieindikation, eine Untersuchung, einen chirurgischen oder medizinischen Eingriff, und ein medizinisches, soziales oder familiäres Anamnese-Merkmal. (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2023)

Die oben beschriebenen Definitionen der UE stehen in Einklang mit internationalen Standards gemäß EMA und ICH zur Berichterstattung von UE in klinischen Studien und sind somit als valide anzusehen (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2023, European Medicines Agency (EMA), 2016, European Medicines Agency (EMA), 2006b).

UE von speziellem Interesse (UESI)

Folgende UESI wurden in der Studie ACTIVE separat ausgewertet:

- Hyperkalzämie
- Hyperkalziurie
- Hypophosphatämie
- Hypersensitivität
- Orthostatische Hypotonie
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Palpitationen
- Übelkeit
- Schwindel.

Es wurde eine Suchstrategie angewandt, um die klinische Datenbank nach einem Begriff oder einer Kombination von Begriffen abzufragen, die die spezifischen UESI repräsentierten, wobei

standardisierte MedDRA-Abfragen (*Standardized MedDRA Queries*, SMQ, Version 17.1) und/oder andere UE-Begriffe verwendet wurden, die von den prüfärztlichen Fachpersonen als relevant für ein spezifisches UESI eingestuft wurden. In Tabelle 4-6 sind die in der Studie ACTIVE zu den einzelnen UESI identifizierten relevanten PT dargestellt.

Tabelle 4-6: Übersicht der zu den einzelnen UESI identifizierten relevanten PT in der Studie ACTIVE (BA058-05-003)

UESI	Identifizierte relevante PT
Hyperkalzämie	Hyperkalzämie, Blutkalzium erhöht
Hyperkalziurie	Hyperkalziurie, Hyperkalzämie, Kalzium im Urin erhöht
Hypophosphatämie	- ^a
Hypersensitivität	Husten, Pruritus, Hautausschlag, Dyspnoe, Hypotonie, peripheres Ödem, Juckreiz an der Injektionsstelle, juckender Hautausschlag, Blutdruck verringert, Erythem, Urtikaria, Asthma, Beschwerden im Brustkorb, Herzstillstand, Hypersensitivität gegenüber Arzneimitteln, Juckreiz am Auge, Hitzewallung, generalisiertes Ödem, Hautausschlag an der Injektionsstelle, okuläre Hyperämie, Ödem, periphere Schwellung, generalisierter Juckreiz, makulo-papulöser Hautausschlag, allergisches Ödem, systolischer Blutdruck verringert, Arzneimittelexanthem, Hypersensitivität, erythematöser Hautausschlag, Niesen, chronische Urtikaria, Augenlidödem ^b , Schwellungen im Gesicht ^b
Orthostatische Hypotonie	Schwindel, Übelkeit, Palpitationen, Fatigue, Vertigo, Tinnitus, Tachykardie, orthostatische Hypotonie, Muskelschwäche, Synkope, Sturz, Bewusstlosigkeit, Präsynkope, Sinustachykardie, Sehstörung, Arrhythmie, Gleichgewichtsstörung, Gangunsicherheit, verschwommene Sicht, orthostatischer Blutdruck verringert, Verwirrtheitszustand, Sehschärfe vermindert
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	Harnstoff im Urin erhöht, Hypokalzämie, Urin positiv für Leukozyten, Nierenversagen, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Blutkalzium verringert, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Kreatinin im Blut erhöht, Phosphat im Blut erhöht, Kalium im Blut erhöht, Hyperparathyreoidismus, vaskuläre Verkalkung, Kreatinin im Urin verringert, Mikroalbuminurie, Nephrosklerose, Proteinurie, chronisches Nierenversagen, Enzephalopathie ^c , chronische Glomerulonephritis ^b , Perikarditis ^b
Palpitationen	Palpitationen, Tachykardie, Vorhofflimmern, Extrasystolen, ventrikuläre Extrasystolen, Sinustachykardie, Arrhythmie, Vorhofflattern, supraventrikuläre Arrhythmie, Sinusarrhythmie ^b
Übelkeit	Übelkeit, Erbrechen
Schwindel	Schwindel, vertebrobasiläre Insuffizienz
^a In der Studie ACTIVE wurden keine relevanten Ereignisse für das UESI Hypophosphatämie identifiziert. ^b Ereignis trat nur unter Berücksichtigung der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) auf. Die Kodierung erfolgte mit MedDRA v17.1. MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse	

Die Darstellung der UESI erfolgte nach internationalen Standards gemäß EMA und ICH und kann somit als valide angesehen werden (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), 2023, European Medicines Agency (EMA), 2016, European Medicines Agency (EMA), 2006b).

Verwendete statistische Methoden

Auswertungspopulationen

Ausschluss der Studienzentren 131 und 132

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der *Good Clinical Practice* (GCP) an einem tschechischen Studienzentren (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte.

Für alle im Dossier dargestellten Endpunkte der Studie ACTIVE werden primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden tschechischen Studienzentren 131 und 132, analog zur Zulassung der EMA von Abaloparatid, dargestellt, um etwaige Verzerrungen der Ergebnisse aufgrund der GCP-Abweichungen auszuschließen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studie ACTIVE unter Einschluss der beiden tschechischen Studienzentren 131 und 132, d. h. basierend auf der Gesamtstudienpopulation, dargestellt.

Die nachfolgenden Definitionen der Auswertungspopulationen gelten unabhängig vom Ausschluss bzw. Einschluss der beiden Studienzentren.

Intention-to-Treat (ITT)-Population

Die ITT-Population umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen gemäß ihrer Randomisierung, d. h. Zuteilung zur Studienmedikation an Tag 1, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie tatsächlich erhalten hatten. Die ITT-Population war die primäre Population, die für die Beschreibung der Patientencharakteristika zu Baseline und die Wirksamkeitsanalysen (klinische und nicht-vertebrale Frakturen, BMD) verwendet wurde. Davon ausgenommen sind die Auswertungen zur Mortalität, welche auf Todesfällen, die im Rahmen der Nebenwirkungen berichtet wurden, beruhen, sowie die Analysen von vertebralem Frakturen, die anhand von Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule gemessen wurden (s. modifizierte ITT-Population).

Modifizierte Intention-to-Treat (mITT)-Population

Die mITT-Population umfasste alle ITT-Patientinnen, die sowohl vor Behandlungsbeginn als auch nach der Baseline (Visite 1) mindestens eine radiologische Beurteilung (Röntgenaufnahmen) der Wirbelsäule hatten.

Safety-Population

Die Safety-Population umfasste alle Patientinnen, die eine oder mehrere Dosen der Studienmedikation erhielten, und war die primäre Auswertungspopulation für alle Sicherheitsanalysen. Die Patientinnen wurden jeweils dem Studienarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten.

Auswertungsmethoden

Mortalität (Todesfälle)

Todesfälle wurden in der Studie ACTIVE im Rahmen der Nebenwirkungen erhoben und werden aufgrund der geringen Ereigniszahlen rein deskriptiv berichtet.

Vertebrale Frakturen

Als Auswertungsmethode für den Endpunkt vertebrale Frakturen dienen Kontingenztabellen, die die Anzahl der Patientinnen aufzeigen, bei denen während des gesamten Behandlungsverlaufs (18 Monate) eine vertebrale Fraktur auftrat. Die Risiko-Differenz (RD), das relative Risiko (RR) und die *Odds Ratio* (OR) werden mit ihren zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berichtet. Die Berechnung der 95 %-KI erfolgte für die RD nach der Newcombe-Methode, für das RR und die OR nach der Wald-Methode. Die p-Werte wurden aus dem exakten Test von Fisher ermittelt.

Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen

Der Log-Rank-Test war die primäre Analysemethode, um den Unterschied in der Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer klinischen bzw. nicht-vertebralen Fraktur bis zur Follow-up-Untersuchung (Visite 10 nach 19 Monaten) zwischen dem Abaloparatid- und dem Teriparatid-Arm zu vergleichen. Das *Cox-Proportional-Hazard-Modell* wurde verwendet, um die *Hazard Ratio* (HR) inklusive dazugehörigem 95 %-KI für das Auftreten von klinischen bzw. nicht-vertebralen Frakturen zwischen den beiden Behandlungsarmen zu berechnen. Die p-Werte wurden anhand des Log-Rank-Tests ermittelt. Zur graphischen Darstellung der Daten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Knochenmineraldichte (BMD)

In die Analyse der BMD wurden diejenigen Patientinnen der ITT-Population einbezogen, für die zu Studienbeginn (Visite 1) und mindestens einmal danach BMD-Daten vorlagen.

Wiederholte bestätigende BMD-Messungen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen, da sie lediglich dazu dienten, um zu bestätigen, ob sich die BMD während der Studiendauer tatsächlich verschlechterte. Um fehlende BMD-Daten nach der Baseline auswerten zu können, wurde die Methode der *Last Observation Carried Forward* (LOCF) verwendet. Das Modell der Kovarianzanalyse (*analysis of covariance*, ANCOVA) wurde verwendet, um die Behandlungsgruppen hinsichtlich der prozentualen Veränderung der BMD gegenüber der Baseline zu vergleichen, wobei fehlende Daten auf der Grundlage von LOCF imputiert wurden. Das ANCOVA-Modell mit LOCF wurde als primäre Analysemethode für den Wirksamkeitsendpunkt der BMD verwendet. Der Behandlungsvergleich wurde abgeleitet, indem der Unterschied (Differenz der kleinsten quadratischen Mittelwerte [*least square (LS) means*]) zwischen den beiden Behandlungsgruppen bei jedem geplanten Studienbesuch (Monat 6, Monat 12 und Monat 18) getestet wurde. Die p-Werte wurden basierend auf dem ANCOVA-Modell, welches nur die Daten der beiden zu vergleichenden Behandlungsarme verwendete, abgeleitet.

Die Imputation fehlender Daten auf der Grundlage der LOCF-Methode wurde wie folgt durchgeführt:

1. Wenn die Baseline-BMD (Visite 1) fehlte, wurde keine Imputation für den Wert nach der Baseline durchgeführt und die Daten dieser Patientin wurden von der Analyse ausgeschlossen.
2. Wenn die Baseline-BMD (Visite 1) vorhanden war, wurde der fehlende BMD-Wert nach der Baseline mit dem letzten beobachteten Wert imputiert. D. h.,
 - a) wenn ein Wert in Monat 6 fehlte, wurde der Wert im Monat 6 durch den letzten Wert ersetzt, der zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Baseline und Monat 6 beobachtet wurde.
 - b) wenn ein Wert in Monat 12 fehlte, wurde der Wert für Monat 12 durch den letzten Wert ersetzt, der zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Baseline und Monat 12 beobachtet wurde.
 - c) wenn ein Wert in Monat 18 fehlte, wurde der Wert für Monat 18 durch den letzten Wert ersetzt, der zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen der Baseline und Monat 18 beobachtet wurde.

Alle BMD-Messungen wurden zentral durch das Forschungslabor ausgelesen und mittels der folgenden Maßnahmen korrigiert:

- Längsschnittkorrektur für Schwankungen (Kalibrierung der einzelnen DXA-Scanner);
- standortbezogene Unterschiede in der BMD (Kreuzkalibrierung der DXA-Scanner);
- Geräteäquivalenz (Hardware-Upgrades der DXA-Scanner).

Die durch das zentrale Forschungslabor korrigierte BMD wurde verwendet, um die prozentuale Veränderung der BMD gegenüber Baseline abzuleiten.

Die prozentuale Veränderung der durch das zentrale Forschungslabor korrigierten BMD gegenüber Baseline war die abhängige Variable für das ANCOVA-Modell mit LOCF. Zudem flossen in das ANCOVA-Modell mit LOCF feste Effekte (einschließlich Hersteller des DXA-Geräts, Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und eine feste Kovariate (einschließlich Baseline-BMD) ein. Für den vorliegenden Behandlungsvergleich wurde das ANCOVA-Modell mit LOCF auf der Grundlage der Daten der beiden zu vergleichenden Behandlungsarme erstellt.

Nebenwirkungen

Als Auswertungsmethode für die UE dienen Kontingenztabelle, die die Anzahl der Patientinnen, bei denen während des gesamten Behandlungsverlaufs (inkl. Nachbeobachtung) ein UE auftrat, aufzeigen. Es wurden eindeutige Werte gezählt, d. h., wenn Patientinnen ein UE

mehrfach erlebten, wurde dieses nur einmal gezählt. RD, RR und OR werden mit ihren zugehörigen 95 %-KI für alle Nebenwirkungs-Endpunkte außer für Therapieabbrüche aufgrund von UE, gegliedert nach SOC und PT, dargestellt. Für letztere werden nur die Inzidenzen berichtet. Die p-Werte wurden regelhaft aus dem Chi-Quadrat-Test ermittelt. Wenn die Anzahl der Ereignisse in beiden Behandlungsarmen weniger als 5 betrug, wurden die p-Werte aus dem exakten Test von Fisher ermittelt.

Im Falle des Auftretens von Nullzellen wurde dem üblichen Vorgehen gemäß IQWiG-Methodenpapier gefolgt, den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (ACTIVE, BA058-05-003) herangezogen wurde, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den Endpunkt vertebrale Frakturen wurde eine Sensitivitätsanalyse mittels multipler Imputation anhand der ITT-Population durchgeführt. Dabei wurden mittels logistischer Regression die Frakturereignisse der Patientinnen, die in der mITT-Population aufgrund fehlender radiologischer Beurteilung nach der Baseline unberücksichtigt blieben, imputiert. Als

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Kovariate in der logistischen Regression wurden das Alter bei Randomisierung, Jahre seit der Menopause, Anzahl vertebraler Frakturen zur Baseline, schlechtesten Schweregrad der vertebralen Fraktur zur Baseline, Behandlungsdauer mit der Studienmedikation, BMI zur letzten verfügbaren Nachbeobachtung und BMD-T-Scores der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses zur letzten Nachbeobachtungsvisite berücksichtigt. Für die fehlenden Werte wurde *missing at random* (MAR) angenommen. Die multiple Imputation beruht auf fünf imputierten Datensätzen. Die Ergebnisse werden ergänzend in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 dargestellt.

Für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) wurde das MMRM-Modell als Sensitivitätsanalyse präspezifiziert, um die Ergebnisse des ANCOVA-Modells mit LOCF zu unterstützen und die Auswirkungen fehlender Daten zu bewerten. Eine Imputation für einzelne fehlende Daten war für das MMRM-Modell nicht erforderlich, da das Modell eine eingeschränkte maximale Wahrscheinlichkeit (*restricted maximum likelihood*, REML) auf der Grundlage des Ansatzes der wiederholten Messungen verwendete. Da der Surrogatendpunkt Knochenmineraldichte im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung aufgrund der klinischen Relevanz ergänzend berichtet wird und die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse konsistent mit der primären Analyse anhand des ANCOVA-LOCF-Modells sind, werden diese im vorliegenden Dossier nicht separat berichtet.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Vorgehen zur Bewertung möglicher Effektmodifikationen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen dient der Identifikation möglicher Effekte, die zur Modifikation der Ergebnisse in Teilpopulationen führen könnten; es soll hiermit insbesondere die Fragestellung geklärt werden, ob für eine Teilpopulation ein anders zu bewertender Zusatznutzen vorliegt als für die gesamte Zielpopulation (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

Die Ergebnisse der Interaktionstests werden für alle relevanten Studien und Endpunkte in der Gesamtschau und getrennt nach Endpunkten tabellarisch in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt. Für Subgruppenanalysen mit statistisch nicht signifikantem Interaktionstest ($p \geq 0,05$) wird davon ausgegangen, dass kein systematischer Unterschied zwischen den Subgruppen vorliegt.

Ein zum Niveau $\alpha = 0,05$ signifikantes Ergebnis im Interaktionstest wird zunächst als statistisches Signal für einen Unterschied zwischen den Subgruppen gewertet. Bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen ist jedoch zu beachten, dass eine gewisse Anzahl der durchgeführten Tests aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit, also per Definition, zu falsch-positiven Ergebnissen führen können (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). Ein signifikanter Interaktionstest ($p < 0,05$) wird daher im vorliegenden Dossier nicht automatisch mit dem Vorhandensein einer tatsächlichen Effektmodifikation gleichgesetzt. Vielmehr erfolgt in weiteren Schritten eine detaillierte Analyse zum Vorliegen einer tatsächlichen Effektmodifikation.

Hierbei wird zunächst geprüft, ob sich aufgrund der Lage der Effektschätzer und deren zugehörigen 95 %-Konfidenzintervalle in den einzelnen Subgruppen überhaupt eine unterschiedliche Interpretation des Effekts zwischen den Subgruppen ergibt. Diese Prüfung umfasst beispielsweise das Vorliegen eines statistisch signifikanten Effekts in einer Subgruppe, in der zuvor kein statistisch signifikanter Effekt vorlag, oder das Vorliegen eines unterschiedlichen Ausmaßes des statistisch signifikanten Effekts in den Subgruppen. Ergibt die Prüfung der Lage der Effektschätzer und deren 95 %-Konfidenzintervalle keine abweichende Interpretation der Effekte, so wird keine bewertungsrelevante Effektmodifikation angenommen.

Aufgrund des zuvor beschriebenen Problems des multiplen Testens muss für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstests und abweichender Interpretation des beobachteten Effekts abschließend eingeschätzt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Hierzu werden in Anlehnung an die EMA-Leitlinie zur Untersuchung von Subgruppen in konfirmatorischen klinischen Studien die folgenden Kriterien herangezogen (European Medicines Agency (EMA), 2019):

- Besteht eine medizinisch, biologisch oder physiologisch plausible Erklärung für die mögliche Effektmodifikation?
- Liegen konsistente Ergebnisse zur möglichen Effektmodifikation über mehrere Endpunkte vor?
- Liegen zur möglichen Effektmodifikation bereits ähnliche Ergebnisse aus anderen Studien vor?

Analysierte Subgruppen

Endpunktkategorie Mortalität

Der Endpunkt Todesfälle (Mortalität) wird aufgrund der geringen Ereigniszahlen rein deskriptiv berichtet. Entsprechend entfällt eine Auswertung nach Subgruppen.

Endpunktkategorie Morbidität

Für die Morbiditäts-Endpunkte klinische und nicht-vertebrale Frakturen wurden folgende für nicht-vertebrale Frakturen präspezifizierte und für klinische Frakturen post-hoc definierte Subgruppenanalysen durchgeführt:

- Alter (< 65, 65 bis < 75, ≥ 75 Jahre)
- Jahre seit der Menopause (< 15, 15-25, ≥ 25)
- Abstammung (kaukasisch, afroamerikanisch, asiatisch, andere)
- Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien)
- Frühere Frakturen (ja, nein)
- Frühere vertebrale Frakturen (ja, nein)
- Frühere nicht-vertebrale Frakturen (ja, nein)
- Frühere klinische major osteoporotische Frakturen (ja, nein)
- Prävalenz von vertebralen Frakturen bei Baseline (0, 1, ≥ 2)
- Schweregrad der vertebralen Fraktur (SQ-Score) bei Baseline (0, 1, ≥ 2)

- Schwere Erkrankung (mindestens BMD-T-Score $\leq -2,5$ und vorhergehende vertebrale Fraktur) bei Baseline (ja, nein)
- BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline ($\leq -2,5$, $> -2,5$)
- BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline ($\leq -3,0$, $> -3,0$)
- BMD-T-Score der Hüfte bei Baseline ($\leq -2,5$, $> -2,5$)
- BMD-T-Score der Hüfte bei Baseline ($\leq -3,0$, $> -3,0$)
- BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline ($\leq -2,5$, $> -2,5$)
- BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline ($\leq -3,0$, $> -3,0$).

Subgruppenanalysen wurden unter Verwendung der ITT-Population durchgeführt. Effektschätzer wurden analog zur jeweiligen Hauptanalyse berechnet.

Endpunktkategorie Nebenwirkungen

Die oben aufgeführten, für die Studie ACTIVE präspezifizierten Subgruppenanalysen wurden post-hoc ebenfalls für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE, ggf. gegliedert nach SOC und PT) sowie für die Gesamtrate der UESI (Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Hypophosphatämie, Hypersensitivität, orthostatische Hypotonie, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Palpitationen, Übelkeit und Schwindel) durchgeführt.

Effektschätzer wurden analog zur jeweiligen Hauptanalyse berechnet.

Auf Subgruppenanalysen für das Merkmal Geschlecht wurde in der vorliegenden Nutzenbewertung verzichtet, da das vorliegende Anwendungsgebiet und die Studienpopulation der relevanten RCT ACTIVE ausschließlich Frauen umfasst.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
BA058-05-002	ja	nein ^a	abgeschlossen	6 Monate	Abaloparatid subkutan, Teriparatid, Placebo
ACTIVE (BA058-05-003)	ja	nein ^a	abgeschlossen	18 Monate	Abaloparatid subkutan, Teriparatid, Placebo
BA058-05-007	ja	nein ^a	abgeschlossen	6 Monate	Abaloparatid transdermal, Placebo
ITM-058-301	ja	nein ^b	abgeschlossen	18 Monate	Abaloparatid subkutan, Placebo
^a Die Studie für den Wirkstoff Abaloparatid wurde durch die Radius Health, Inc. initiiert und durchgeführt. Theramex Ireland Limited hat mit Radius Health, Inc. eine exklusive Lizenzvereinbarung über die Rechte zur Vermarktung von ELADYNOS® (Abaloparatid) geschlossen. ^b Sponsor der Studie ITM-058-301 war Teijin Pharma Limited.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-7 bildet den Studienstatus zum 16.02.2024 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BA058-05-002	A6 – Studiendauer kürzer als 18 Monate
BA058-05-007	A3 – Vergleichstherapie, die nicht der Definition von E3 entspricht
ITM-058-301	A3 – Vergleichstherapie, die nicht der Definition von E3 entspricht

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

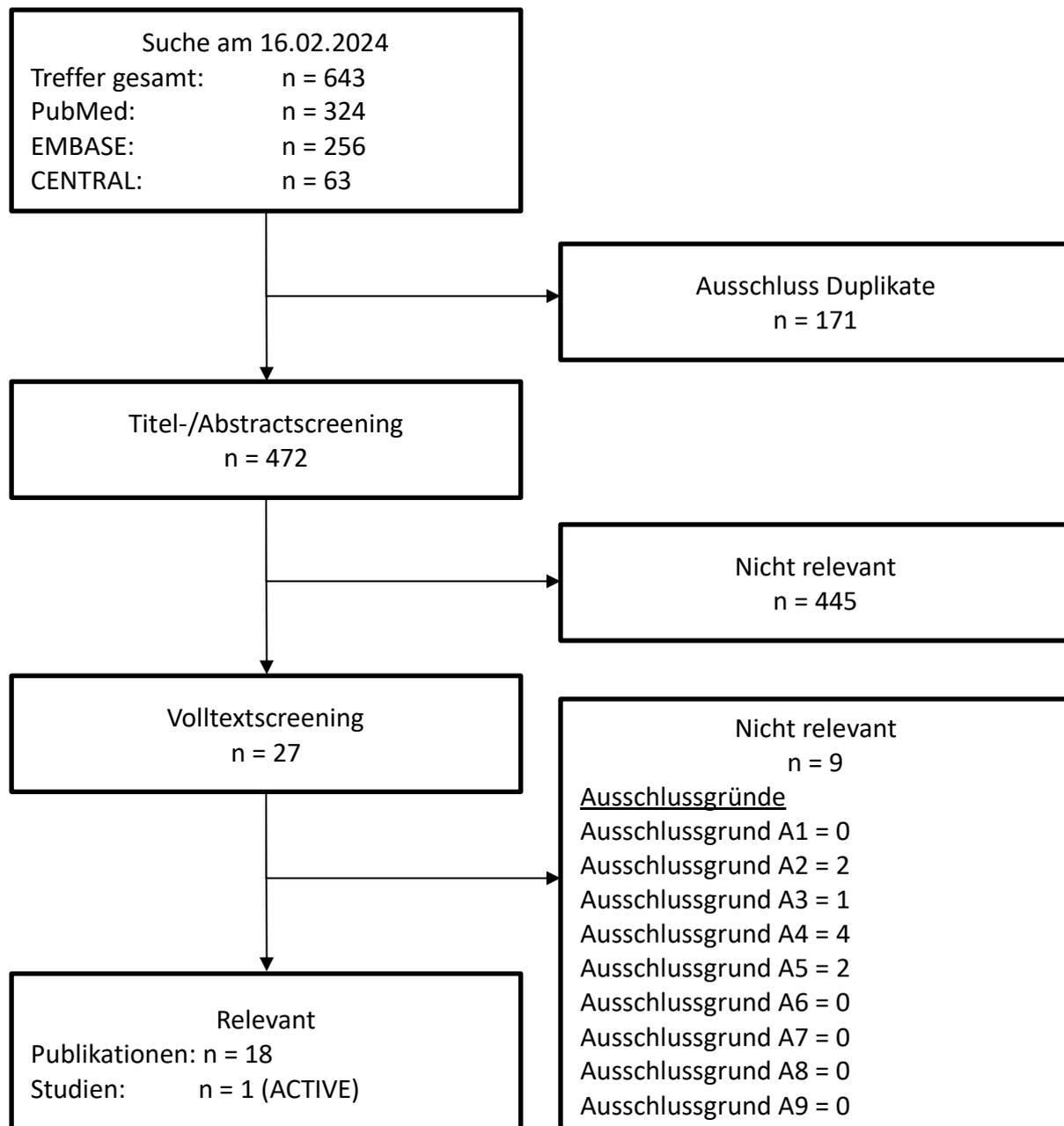


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt. Insgesamt konnten 643 Treffer in den drei Datenbanken PubMed (inkl. MEDLINE), EMBASE und CENTRAL identifiziert werden, von denen 171 als Duplikate und weitere 445 als nicht relevant im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 27 im Volltext untersuchten Artikeln konnten 9 Artikel ausgeschlossen werden (Abbildung 4-1).

Alle 18 der eingeschlossenen Ergebnisse beziehen sich auf die randomisierte kontrollierte Studie ACTIVE. Neben Publikationen der klinischen Ergebnisse (Bilezikian et al., 2019,

Cosman et al., 2017, Cosman et al., 2020, Dhaliwal et al., 2020, McCloskey et al., 2019, McCloskey et al., 2017, McClung et al., 2018a, McClung et al., 2018b, Miller et al., 2019, Miller et al., 2016, Moreira et al., 2017, Reginster et al., 2017, Saag et al., 2020, Watts et al., 2019, Winzenrieth et al., 2022, Winzenrieth et al., 2021), konnten ebenfalls die Registereinträge identifiziert werden (ClinicalTrials.gov, 2017b, ICTRP, 2014).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ACTIVE (BA058-05-003)	ClinicalTrials.gov: NCT01343004 (ClinicalTrials.gov, 2017a) EU Clinical Trials Register: EUCTR2010-022576-30 (EU Clinical Trials Register, 2011) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): (ICTRP, 2017, ICTRP, 2011)	ja	ja	abgeschlossen

^a Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt.

Die Suche im Nachfolgeportal *Clinical Trials Information System* (CTIS) der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/>) brachte keine relevanten Ergebnisse.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen *Clinical Data* Suchportal der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt.

Es konnten keine relevanten Dokumente identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Treffer für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert.				
^a Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „Abaloparatid“ und „Eladynos“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 16.02.2024 durchgeführt. Insgesamt wurden keine

relevanten Ergebnisse für den zu bewertenden Wirkstoff und die als relevant eingestufte RCT ACTIVE identifiziert.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 0) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n), placebokontrolliert						
ACTIVE (BA058-05-003)	ja	nein ^e	ja ^e	ja (Radius Health Inc., 2015a, Radius Health Inc., 2015b)	ja (ClinicalTrials.gov, 2017a, EU Clinical Trials Register, 2011, ICTRP, 2017, ICTRP, 2011)	ja (Bilezikian et al., 2019, Cosman et al., 2017, Cosman et al., 2020, Dhaliwal et al., 2020, McCloskey et al., 2019, McCloskey et al., 2017, McClung et al., 2018a, McClung et al., 2018b, Miller et al., 2019, Miller et al., 2016, Moreira et al., 2017, Reginster et al., 2017, Saag et al., 2020, Watts et al., 2019, Winzenrieth et al., 2022, Winzenrieth et al., 2021)
^a Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. ^b Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. ^c Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. ^d Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. ^e Die Studie BA058-05-003 (ACTIVE) wurde durch die Radius Health, Inc. initiiert und durchgeführt. Theramex Ireland Limited hat mit Radius Health, Inc. eine exklusive Lizenzvereinbarung über die Rechte zur Vermarktung von ELADYNOS® (Abaloparatid) geschlossen.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ACTIVE (BA058-05- 003)	Randomisiert, doppelblind, Placebo- und aktiv- kontrolliert, international, multizentrisch, Phase 3	Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko	Abaloparatid (80 µg) (n = 824 bzw. 696 ^a) Teriparatid (20 µg) (n = 818 bzw. 686 ^a) Placebo (n = 821 bzw. 688 ^a) ^b	Screening: bis zu 2 Monate Vorbehandlung: 1 Woche Behandlung: 18 Monate Nachbeobachtung: 1 Monat Beginn der Studie (Aufnahme der ersten Patientin): 15.03.2011 Studienende: 07.10.2014	International (28 Studienzentren): Polen, Brasilien, USA, Dänemark, Tschechische Republik, Estland, Litauen, Rumänien, Hongkong und Argentinien 3/2011 – 10/2014	Primärer Endpunkt: Anteil der Patientinnen mit einem oder mehreren Ereignissen neuer vertebraler Frakturen; Sekundäre Endpunkte: Zeit bis zum ersten Auftreten einer nicht- vertebralen Fraktur (NVF) Prozentuale Veränderung der Knochenmineral- dichte (BMD) an Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ACTIVE (BA058-05-003)						<p>Weitere patientenrelevante Wirksamkeitsendpunkte: Zeit bis zum Auftreten einer klinischen Fraktur, einer major osteoporotischen Fraktur, einer Handgelenksfraktur, einer NVF unabhängig von der Trauma-Intensität, einer klinischen Fraktur von Wirbelkörpern, einer major NVF</p> <p>Sicherheitsendpunkte: Unerwünschte Ereignisse (UE) Todesfälle</p>
<p>^a Anzahl randomisierter Patientinnen unter Ausschluss der Studienzentren 131 & 132 (Begründung s. Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>^b Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Placebo-Arms wird im vorliegenden Nutzendossier aufgrund der fehlenden Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung verzichtet.</p> <p>ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; BMD: Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>); NVF: nicht-vertebrale Fraktur; RCT: <i>randomized controlled trial</i>; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Abaloparatid	Teriparatid	Begleitmedikation
ACTIVE (BA058-05-003)	Abaloparatid 80 µg, 1 subkutane Injektion einmal täglich	Teriparatid 20 µg, 1 subkutane Injektion einmal täglich	Kalzium (500 bis 1000 mg/Tag) und Vitamin D (400 bis 800 IE/Tag) oder von der prüfärztlichen Fachperson zu bestimmende Dosis einmal täglich, erforderlich von der Vorbehandlungsphase (Visite 2) bis zum Ende der Behandlungsphase (Visite 9), empfohlen bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit (Visite 10)
ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i> ; IE: Internationale Einheit; RCT: <i>randomized controlled trial</i>			

Tabelle 4-14: Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Patientinnen (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Charakteristikum	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet	
	Abaloparatid (n = 696)	Teriparatid (n = 686)	Abaloparatid (n = 824)	Teriparatid (n = 818)
Weibliches Geschlecht, n (%)	696 (100)	686 (100)	824 (100)	818 (100)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	69,5 (6,32)	69,4 (6,14)	68,9 (6,52)	68,8 (6,75)
Median	69,0	69,0	68,0	68,0
Q1; Q3	66,0; 74,0	66,0; 73,0	65,0; 73,0	65,0; 73,0
Min; Max	50; 85	50; 84	49; 85	50; 84
Altersgruppen, n (%)				
< 65 Jahre	102 (14,7)	99 (14,4)	152 (18,4)	151 (18,5)
65 bis < 75 Jahre	455 (65,4)	443 (64,6)	517 (62,7)	503 (61,5)
≥ 75 Jahre	138 (19,8)	144 (21,0)	155 (18,8)	164 (20,0)
≥ 85 Jahre	1 (0,1)	0	n. b.	n. b.
Jahre seit der Menopause				
Mittelwert (SD)	21,2 (8,13)	20,9 (8,10)	20,6 (8,32)	20,4 (8,20)
Median	21,0	20,0	20,0	20,0
Q1; Q3	15,0; 26,0	15,0; 26,0	15,0; 26,0	15,0; 26,0
Min; Max	5; 55	5; 56	5; 55	5; 56

Charakteristikum	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet	
	Abaloparatid (n = 696)	Teriparatid (n = 686)	Abaloparatid (n = 824)	Teriparatid (n = 818)
Jahre seit der Menopause, n (%)				
< 15	138 (19,8)	154 (22,4)	190 (23,1)	203 (24,8)
15 bis < 25	338 (48,6)	324 (47,2)	388 (47,1)	383 (46,8)
≥ 25	220 (31,6)	208 (30,3)	246 (29,9)	232 (28,4)
Körpergröße (cm)				
Mittelwert (SD)	155,53 (7,21)	155,23 (7,15)	156,13 (7,22)	155,78 (7,17)
Median	155,50	155,00	156,00	155,50
Q1; Q3	150,00; 160,90	150,00; 160,00	151,00; 161,50	150,60; 160,80
Min; Max	136,7; 176,9	130,5; 176,5	136,0; 176,9	130,5; 176,5
Gewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	60,04 (9,68)	60,24 (10,21)	61,05 (10,04)	61,17 (10,29)
Median	60,00	59,50	60,80	60,60
Q1; Q3	54,00; 66,60	53,1; 66,80	54,60; 67,70	53,90; 67,80
Min; Max	37,0; 95,0	38,3; 90,0	37,0; 95,0	38,3; 91,0
BMI (kg/m²)				
Mittelwert (SD)	24,80 (3,49)	24,95 (3,49)	25,01 (3,51)	25,17 (3,56)
Median	24,70	24,60	24,80	24,90
Q1; Q3	22,10; 27,00	22,20; 27,50	22,30; 27,20	22,30; 27,80
Min; Max	18,5; 32,9	18,5; 33,2	18,5; 33,0	18,5; 33,2
Abstammung, n (%)				
Kaukasisch	535 (76,9)	513 (74,8)	663 (80,5)	645 (78,9)
Asiatisch	128 (18,4)	137 (20,0)	128 (15,5)	137 (16,7)
Afroamerikanisch	26 (3,7)	24 (3,5)	26 (3,2)	24 (2,9)
Andere	7 (1,0)	12 (1,7)	7 (0,8)	12 (1,5)
Ethnizität, n (%)				
Hispanisch oder latein- amerikanisch	199 (28,6)	192 (28,0)	199 (24,2)	194 (23,7)
Region, n (%)				
Nordamerika	17 (2,4)	9 (1,3)	17 (2,1)	9 (1,1)
Südamerika	222 (31,9)	222 (32,4)	222 (26,9)	222 (27,1)
Europa	332 (47,7)	323 (47,1)	460 (55,8)	455 (55,6)
Asien	125 (18,0)	132 (19,2)	125 (15,2)	132 (16,1)

Charakteristikum	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet	
	Abaloparatid (n = 696)	Teriparatid (n = 686)	Abaloparatid (n = 824)	Teriparatid (n = 818)
Prävalente vertebrale Frakturen bei Baseline, n (%)^a	145 (20,8)	182 (26,5)	177 (21,5)	220 (26,9)
≥ 1 frühere vertebrale Fraktur ^b	291 (41,8)	301 (43,9)	356 (43,2)	376 (46,0)
≥ 1 frühere vertebrale oder klinische Fraktur ^{b, c}	482 (69,3)	460 (67,1)	606 (73,5)	587 (71,8)
Anzahl der früheren vertebrealen Frakturen^b				
1	94 (13,5)	112 (16,3)	130 (15,8)	138 (16,9)
≥ 2	197 (28,3)	189 (27,6)	226 (27,4)	238 (29,1)
Frühere klinische Frakturen, n (%)^c	334 (48,0)	307 (44,8)	436 (52,9)	412 (50,4)
Lokalisation früherer klinischer Frakturen^c				
Handgelenk	131 (18,8)	107 (15,6)	178 (21,6)	158 (19,3)
Unterarm	90 (12,9)	60 (8,7)	110 (13,3)	81 (9,9)
Frühere nicht-vertebrale Frakturen, n (%)^{c, d}	308 (44,3)	271 (39,5)	405 (49,2)	371 (45,4)
Frühere Frakturen, n (%)^e	407 (58,5)	397 (57,9)	519 (63,0)	510 (62,3)
Frühere osteoporotische Frakturen, n (%)^f	388 (55,7)	378 (55,1)	497 (60,3)	491 (60,0)
Frühere major osteoporotische Frakturen, n (%)^{c, f}	238 (34,2)	208 (30,3)	319 (38,7)	297 (36,3)
Gemessener BMD ja, n (%)^g				
Lendenwirbelsäule	695 (99,9)	686 (100,0)	823 (99,9)	818 (100,0)
Schenkelhals	694 (99,7)	686 (100,0)	822 (99,8)	818 (100,0)
Hüfte	694 (99,7)	686 (100,0)	822 (99,8)	818 (100,0)
Distaler Radius	258 (37,1)	258 (37,6)	321 (39,0)	327 (40,0)

Charakteristikum	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet	
	Abaloparatid (n = 696)	Teriparatid (n = 686)	Abaloparatid (n = 824)	Teriparatid (n = 818)
BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule^g	N = 695	N = 686	N = 823	N = 818
Mittelwert (SD)	-2,94 (0,88)	-2,91 (0,885)	-2,87 (0,89)	-2,86 (0,88)
Median	-3,00	-3,00	-3,00	-2,90
Q1; Q3	-3,50; -2,50	-3,50; -2,40	-3,40; -2,40	-3,40; -2,40
BMD-T-Score des Schenkelhalses^g	N = 694	N = 686	N = 822	N = 818
Mittelwert (SD)	-2,195 (0,629)	-2,164 (0,672)	-2,162 (0,628)	-2,118 (0,678)
Median	-2,187	-2,186	-2,162	-2,138
Q1; Q3	-2,630; -1,818	-2,614; -1,730	-2,579; -1,783	-2,563; -1,684
BMD-T-Score der Hüfte^g	N = 694	N = 686	N = 822	N = 818
Mittelwert (SD)	-1,93 (0,723)	-1,89 (0,760)	-1,89 (0,72)	-1,85 (0,75)
Median	-1,90	-1,90	-1,90	-1,80
Q1; Q3	-2,40; -1,40	-2,40; -1,40	-2,40; -1,40	-2,40; -1,40
BMD-T-Score distales Radius-drittel^g	N = 258	N = 258	N = 321	N = 327
Mittelwert (SD)	-2,89 (1,084)	-3,02 (1,048)	-2,75 (1,117)	-2,82 (1,124)
Median	-2,90	-3,10	-2,70	-2,90
Q1; Q3	-3,70; -2,30	-3,70; -2,40	-3,60; -2,00	-3,60; -2,10
BMD-T-Score ultra-distaler Radius^g	N = 258	N = 258	N = 321	N = 327
Mittelwert (SD)	-3,39 (1,301)	-3,48 (1,127)	-3,27 (1,341)	-3,28 (1,277)
Median	-3,50	-3,60	-3,30	-3,40
Q1; Q3	-4,30; -2,70	-4,30; -2,80	-4,20; -2,40	-4,10; -2,60
BMD-T-Score-Kategorie				
BMD T-Score Lendenwirbelsäule	N = 695	N = 686	N = 823	N = 818
≤ -2,5	530 (76,3)	511 (74,5)	603 (73,3)	588 (71,9)
> -2,5	165 (23,7)	175 (25,5)	220 (26,7)	230 (28,1)
≤ -3,0	395 (56,8)	365 (53,2)	440 (53,5)	403 (49,3)
> -3,0	300 (43,2)	321 (46,8)	383 (46,5)	415 (50,7)

Charakteristikum	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet	
	Abaloparatid (n = 696)	Teriparatid (n = 686)	Abaloparatid (n = 824)	Teriparatid (n = 818)
BMD-T-Score Schenkelhals	N = 694	N = 686	N = 822	N = 818
≤ -2,5	212 (30,5)	207 (30,2)	240 (29,2)	227 (27,8)
> -2,5	482 (69,5)	479 (69,8)	582 (70,8)	591 (72,2)
≤ -3,0	73 (10,5)	78 (11,4)	76 (9,2)	85 (10,4)
> -3,0	621 (89,5)	608 (88,6)	746 (90,8)	733 (89,6)
BMD-T-Score Hüfte	N = 694	N = 686	N = 822	N = 818
≤ -2,5	170 (24,5)	154 (22,4)	185 (22,5)	169 (20,7)
> -2,5	524 (75,5)	532 (77,6)	637 (77,5)	649 (79,3)
≤ -3,0	52 (7,5)	51 (7,4)	56 (6,8)	55 (6,7)
> -3,0	642 (92,5)	635 (92,6)	766 (93,2)	763 (93,3)
Schwere Erkrankung^h	N = 695	N = 686	N = 823	N = 818
Ja	113 (16,3)	142 (20,7)	135 (16,4)	164/ (20,0)
^a Einschließlich der durch das zentrale Forschungslabor ausgewerteten vertebrealen Frakturen. ^b Basierend auf vertebrealen Frakturen, die von den ärztlichen Prüfpersonen bei Visite 1 lokal anhand von Röntgenaufnahmen bewertet und auf der CRF-Seite "BMD- und Fraktur-Einschluss-/Ausschlussdaten" erfasst wurden. ^c Basierend auf Frakturen, die vor Visite 3 aufgetreten sind und auf der CRF-Seite "Klinische Frakturen" erfasst wurden. ^d Klinische Frakturen, ausgenommen Frakturen von Wirbelkörpern, des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen. ^e Prävalente vertebrale Frakturen bei Baseline und/oder mindestens eine frühere klinische Fraktur. ^f Einschließlich Oberarm, Unterarm, Handgelenk, Hüfte, Schulter und/oder von Wirbelkörpern. ^g Basierend auf einer zentralisierten Ablesung des zentralen Forschungslabors. ^h Schwere Erkrankung ist definiert als mindestens ein BMD-T-Score ≤ -2,5 an allen gemessenen anatomischen Stellen und prävalente vertebrale Fraktur bei Baseline. n: Anzahl der Studienteilnehmerinnen in der Analysepopulation; n. b.: nicht berichtet ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (bone mineral density); BMI: Body-Mass-Index; CRF: Prüfbogen (case report form); Max: Maximum; Min: Minimum; Q1/Q3: unteres/oberes Quartil; SD: Standardabweichung (standard deviation)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich.

Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie ACTIVE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte, internationale und multizentrische Studie der Phase 3, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko untersucht wurde.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Das primäre Ziel der Studie ACTIVE war es, die Sicherheit und Wirksamkeit von 80 µg Abaloparatid im Vergleich zu Placebo zur Prävention neuer vertebraler Frakturen bei ambulant behandelten postmenopausalen Frauen mit osteoporotischem Frakturrisiko zu untersuchen. Die sekundären Ziele der Studie waren die Bestimmung der Wirksamkeit von Abaloparatid im Vergleich zu Placebo in Bezug auf die Prävention von nicht-vertebralen Frakturen und in Bezug auf zusätzliche sekundäre Wirksamkeitsergebnisse (BMD der Hüfte, des Schenkelhalses und der Lendenwirbelsäule) im Vergleich zu Teriparatid sowie die Bestimmung der Sicherheit (insbesondere auch in Bezug auf Hyperkalzämie) im Vergleich zu Teriparatid. Die Beschreibung der patientenrelevanten Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.2.5.2 (Tabelle 4-3), weitere Informationen zur Operationalisierung sind in den jeweiligen Endpunkt-Abschnitten unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt.

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie begann mit der Rekrutierung der ersten Studienteilnehmerinnen am 15. März 2011.

Die Studie bestand aus vier separaten Phasen: der Screening-Phase (bis zu 2 Monate), einer Vorbehandlungsphase (1 Woche), einer Behandlungsphase (18 Monate) und einer Follow-up-/Nachbeobachtungs-Phase (1 Monat) (siehe Abbildung 4-2).

Studienphase	Screening	Vorbehandlung	Behandlung							Follow-up	
Visite	1	2	3	4	5	6	7	8	V8R	9	10
Studientag / Monat	1 bis 2 Monate	-7 to -1	D1	1	3	6	9	12	15	18	19
Zeitraum Visite (Tage)	NA	NA	± 1	± 3	± 7	± 7	± 7	± 14	± 7	± 14	± 3

Abbildung 4-2: Studienphasen der Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Screening-Phase

Die Screening-Phase fand in dem Zeitraum (bis zu 2 Monate) unmittelbar vor der Vorbehandlungsphase statt. Vor der Durchführung jeglicher studienbezogener Verfahren während der Screening-Phase wurde jede potenzielle Studienteilnehmerin einer vorläufigen Bewertung der Einschluss-/Ausschlusskriterien durch die Prüfperson unterzogen und erhielt eine vollständige Beschreibung der Studie, um die Bereitschaft der Patientin zur Teilnahme an der Studie zu ermitteln. Jede Studienteilnehmerin musste eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben, woraufhin die Patientin in die Screening-Phase aufgenommen wurde und die Verfahren gemäß Studienplan durchgeführt wurden.

In der Screening-Phase wurde überprüft, ob die medizinische Vorgeschichte und der aktuelle Zustand der Patientin mit den Ein- und Ausschlusskriterien übereinstimmten, die Bereitschaft der Patientin zur Teilnahme an der Studie festgestellt, die schriftliche Einwilligung nach Aufklärung eingeholt, demographische Daten erhoben und die Ausgangswerte für die physischen und labortechnischen Parameter festgelegt, die während der gesamten Dauer der Studie beobachtet werden sollten. Während der Screening-Phase war ein Klinikbesuch (Visite 1) vorgesehen, doch konnten die erforderlichen Untersuchungen bei Bedarf auch an anderen Tagen während der Screening-Phase durchgeführt werden.

Vorbehandlungsphase

Die Vorbehandlungsphase bestand aus einem Studienbesuch (Visite 2), der innerhalb von 7 Tagen vor dem voraussichtlichen ersten Behandlungstag angesetzt wurde, um die Bestätigung der klinischen Laborergebnisse und die weitere Eignung zu ermöglichen. Patientinnen, die auf der Grundlage von Screening-Untersuchungen die Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie erfüllten, traten in die Vorbehandlungsphase der Studie ein und wurden zu Beginn der Studie auf 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, Serummarker des Knochenstoffwechsels und Abaloparatid-Serumantikörper untersucht. Die Patientinnen wurden in der Selbstinjektion mit dem Abaloparatid/Placebo-Pen-Injektor unterwiesen. Wenn die Patientin nicht in der Lage war, sich selbst zu injizieren, konnte eine kompetente Begleitperson (z. B. ein Familienmitglied) in der Anwendung der Injektionshilfe geschult werden. Die Patientinnen erhielten täglich Kalzium- und Vitamin-D-Präparate, die bis zum Ende der Behandlungsphase (Visite 9) eingenommen werden sollten; außerdem wurde den Patientinnen empfohlen, diese Präparate bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase (Visite 10) einzunehmen.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase begann an Tag 1 und dauerte 18 Monate. Die Patientinnen wurden an Tag 1 randomisiert und begannen noch am selben Tag mit der Behandlung. Bei einer Subgruppe von etwa 300 Patientinnen pro Behandlungsarm wurde eine DXA-Untersuchung des Handgelenks durchgeführt, die nach der Randomisierung auf die Studienmedikation erfolgen sollte und jederzeit bis zu 24 Stunden nach der ersten Injektion erfolgen konnte. Die Patientinnen, die zur Behandlung mit Teriparatid randomisiert wurden, sollten vor der ersten Injektion an Tag 1 in der Selbstinjektion mit dem Teriparatid-Pen geschult werden.

Follow-up-/Nachbeobachtungs-Phase

Die Follow-up-/Nachbeobachtungs-Phase erstreckte sich über 30 Tage nach Ende der Behandlung (Visite 9 in Monat 18). Während dieser Phase wurden UE sowie Vitalparameter, Gewicht und Elektrokardiogramm (EKG) erfasst. Zudem erfolgte die Bewertung anomaler klinischer Laborwerte oder UE, die weitere Follow-up-Untersuchungen erforderten.

Das Ende der Studie war – gemäß Prüfplan – der 07. Oktober 2014. Die Studie war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers abgeschlossen.

Es wurden keine Interimsanalysen durchgeführt, die Ergebnisse, die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, entsprechen somit der finalen Datenbank der Studie ACTIVE.

Studienpopulation

Für die Teilnahme an der Studie ACTIVE waren postmenopausale Frauen im Alter von 49 bis 86 Jahren berechtigt, wenn sie

- eine Knochenmineraldichte (BMD) mittels DXA-T-Score von $\leq -2,5$ und $> -5,0$ an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals und
 - einen radiologischen Nachweis von mindestens zwei leichten vertebrealen Frakturen oder mindestens einer mittelschweren vertebrealen Fraktur oder
 - einer Fraktur mit geringem Trauma an Unterarm, Oberarmknochen, Kreuzbein, Becken, Hüfte, Oberschenkelknochen oder Schienbeininnerhalb der letzten fünf Jahre aufwiesen.

Postmenopausale Frauen im Alter von über 65 Jahren durften zudem eingeschlossen werden, wenn

- die oben genannten Frakturkriterien erfüllt waren und sie einen BMD-T-Score $\leq -2,0$ und $> -5,0$ aufwiesen oder
- die oben genannten Frakturkriterien nicht erfüllt waren und sie einen BMD-T-Score $\leq -3,0$ und $> -5,0$ aufwiesen.

Postmenopausal war definiert als vorliegende Amenorrhö seit mindestens 5 Jahren und einem erhöhten Follikelstimulierendes Hormon (FSH)-Wert ≥ 30 IE/l.

Patientinnen mit mehr als 4 leichten, mittelschweren oder schweren vertebrealen Frakturen, weniger als 2 auswertbaren Lendenwirbeln oder einer nicht auswertbaren BMD wurden ausgeschlossen. Nicht teilnahmeberechtigt waren Frauen mit Anzeichen einer metabolischen Knochenerkrankung oder Malabsorption oder die Medikamente einnahmen, die den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen könnten.

Zudem wurden Patientinnen, die in den letzten 5 Jahren mit Bisphosphonaten, Fluorid oder Strontium oder jemals mit Galliumnitrat oder mit noch nicht zugelassenen knochenwirksamen Prüfpräparaten behandelt wurden, ausgeschlossen. Patientinnen, die eine kurze Bisphosphonat-Behandlung (≤ 3 Monate) erhalten hatten und diese nicht vertragen hatten, wurden nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Patientinnen mit einer vorherigen Behandlung mit Denosumab, Calcitonin, selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (*selective estrogen receptor modulator*, SERM, wie Raloxifen oder Tamoxifen), Tibolon oder anabolen Steroiden in den letzten 12 Monaten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Östrogene, die als Hormonersatztherapie (*hormone replacement therapy*, HRT) mit oder ohne Gestagene verabreicht wurden, waren kein Ausschlusskriterium.

In die Studie ACTIVE wurden 2.463 Patientinnen randomisiert (ITT-Population). Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Eine Darstellung und Bewertung der Ergebnisse unter Einschluss der beiden Studienzentren erfolgt ergänzend.

Nach Ausschluss der Patientinnen der beiden tschechischen Studienzentren wurden 2.070 Patientinnen randomisiert (ITT-Population der Studie exkl. Studienzentren 131 & 132). 696 Patientinnen wurden dem Abaloparatid-Arm, 686 Patientinnen dem Teriparatid-Arm und 688 Patientinnen dem Placebo-Arm zugeteilt. 694 Patientinnen (99,7 %) im Abaloparatid-Arm, 686 Patientinnen (100 %) im Teriparatid-Arm und 687 Patientinnen (99,9 %) im Placebo-Arm erhielten die Behandlung gemäß Zuordnung (Safety-Population). In der für die Analyse des primären Endpunkts herangezogenen mITT-Population waren insgesamt 1.783 Patientinnen (86,1 %) umfasst, davon 583 Patientinnen (83,8 %) im Abaloparatid-Arm, 600 Patientinnen (87,5 %) im Teriparatid-Arm und 600 Patientinnen (87,2 %) im Placebo-Arm (siehe auch Abbildung 4-23; für die genaue Definition der Populationen siehe Abschnitt 4.2.5.2). Im vorliegenden Nutzendossier wird entsprechend des hier relevanten Vergleichs auf die Ergebnisse der Patientinnen des Abaloparatid-Arms gegenüber dem Teriparatid-Arm abgestellt. Auf eine Darstellung der Ergebnisse des Placebo-Arms wird aufgrund der fehlenden Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung verzichtet. Angaben zu den Patientinnen in der ITT-, Safety- und mITT-Population bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-15.

507 Patientinnen (72,8 %) im Abaloparatid-Arm und 546 Patientinnen (79,6 %) im Teriparatid-Arm schlossen die Studie ab. Die durchschnittliche bzw. mediane Behandlungsdauer mit Abaloparatid betrug 14,97 bzw. 17,87 Monate und 15,75 bzw. 17,77 Monate mit Teriparatid (siehe Tabelle 4-17).

Die Hauptgründe für den Studienabbruch in beiden Behandlungsarmen waren das Auftreten eines UE (38,1 % im Abaloparatid-Arm; 31,4 % im Teriparatid-Arm) und der Widerruf der Einwilligung (23,8 % im Abaloparatid-Arm; 30,7 % im Teriparatid-Arm). Insgesamt war die Verteilung der Abbruchgründe in den Behandlungsarmen ähnlich (Tabelle 4-15). Angaben zu Studienabbrüchen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-15. Insgesamt sind die Angaben zu Studienabbrüchen zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-15: Disposition der Patientinnen (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Parameter	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (n = 696) n (%)	Teriparatid (n = 686) n (%)	Abaloparatid (n = 824) n (%)	Teriparatid (n = 818) n (%)
Randomisiert (ITT-Population) ^a	696 (100)	686 (100)	824 (100)	818 (100)
Safety-Population ^{b, c}	694 (99,7)	686 (100)	822 (99,8)	818 (100)
mITT ^{c, d}	583 (83,8)	600 (87,5)	690 (83,7)	717 (87,7)
Gründe für den Ausschluss aus der mITT-Population				
Keine radiologische Untersuchung nach der Baseline	113 (16,2)	86 (12,5)	134 (16,3)	101 (12,3)
Studie abgeschlossen^{c, e}				
Ja	507 (72,8)	546 (79,6)	606 (73,5)	658 (80,4)
Nein	189 (27,2)	140 (20,4)	218 (26,5)	160 (19,6)
Hauptgründe für Nicht-Abschließen der Studie^{f, g}				
Unerwünschtes Ereignis (UE)	72 (38,1)	44 (31,4)	89 (40,8)	53 (33,1)
Widerruf der Einwilligung	45 (23,8)	43 (30,7)	47 (21,6)	45 (28,1)
Ablehnung der Behandlung	26 (13,8)	17 (12,1)	31 (14,2)	19 (11,9)
Patientin während der Studie verstorben	3 (1,6)	2 (1,4)	3 (1,4)	2 (1,3)
Lost-to-follow- up ^h	14 (7,4)	9 (6,4)	15 (6,9)	10 (6,3)
Unfähigkeit zum Abschluss der Studien- prozeduren	10 (5,3)	4 (2,9)	11 (5,0)	5 (3,1)

Parameter	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (n = 696)	Teriparatid (n = 686)	Abaloparatid (n = 824)	Teriparatid (n = 818)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Non-Compliance	4 (2,1)	9 (6,4)	6 (2,8)	9 (5,6)
Schwerwiegende interkurrente Erkrankung	3 (1,6)	3 (2,1)	4 (1,8)	5 (3,1)
Protokollverstoß	4 (2,1)	5 (3,6)	4 (1,8)	5 (3,1)
Anhaltende signifikante Verschlechterung der BMD an Lendenwirbelsäule oder Hüfte (> 7 %) gegenüber Baseline (nach Bestätigung der Befunde)	1 (0,5)	0	1 (0,5)	1 (0,6)
Administrative Gründe	1 (0,5)	0	1 (0,5)	0
Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie	1 (0,5)	1 (0,7)	1 (0,5)	1 (0,6)
Behandlungsbedingtes SUE	0	2 (1,4)	0	2 (1,3)
Andere Gründe	5 (2,6)	1 (0,7)	5 (2,3)	3 (1,9)
<p>^a Umfasst alle Patientinnen, die in die Studie randomisiert wurden, indem ihnen das randomisierte Studienmedikation-Set an Tag 1 zugeteilt wurde.</p> <p>^b Umfasst alle randomisierten Patientinnen, die eine oder mehrere Dosen der Studienmedikation erhielten.</p> <p>^c Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der randomisierten Patientinnen.</p> <p>^d Umfasst alle ITT-Patientinnen, die sowohl vor der Behandlung als auch nach der Baseline eine auswertbare radiologische Untersuchung (Röntgen der Wirbelsäule) hatten.</p> <p>^e Abschluss der Studie, wie vom Prüfer auf dem CRF zum Studienende angegeben.</p> <p>^f Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patientinnen, die die Studie nicht abgeschlossen haben.</p> <p>^g Primäre Gründe waren exklusiv, d. h. jede Patientin hatte nur einen primären Grund.</p> <p>^h Die Verfahren zur Kontaktaufnahme mit Patientinnen, die nicht mehr weiterverfolgt werden konnten, unterschieden sich aufgrund kultureller Unterschiede von Land zu Land. In allen Regionen wurden allgemeine Verfahren angewandt, um zu versuchen, die Patientin ausfindig zu machen, z. B. telefonische Kontaktaufnahme, Einsicht in die Krankenhausakten und die Verwendung von Einschreibebriefen/schriftlicher Korrespondenz.</p> <p>ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; BMD: Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>); CRF: Prüfbogen (<i>case report form</i>); ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; mITT: <i>modified Intention-to-Treat</i>; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes UE</p>				

Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Patientinnen

Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen ausgewogen (siehe Tabelle 4-14). Alle in diese Studie aufgenommenen Patientinnen waren postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 85 Jahren. Das mittlere Alter betrug 69 Jahre (Mittelwert [SD]: 69,5 [6,32] im Abaloparatid-Arm; 69,4 [6,14] im Teriparatid-Arm); 19,8 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 21,0 % im Teriparatid-Arm waren ≥ 75 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die eingeschlossenen Patientinnen seit 21 Jahren in der Menopause (Mittelwert [SD]: 21,2 (8,13) im Abaloparatid-Arm und 20,9 [8,10] im Teriparatid-Arm. Ungefähr 75 % der Patientinnen in beiden Behandlungsarmen waren kaukasischer Abstammung. Der mittlere BMI [SD] lag bei 24,80 (3,49) kg/m² im Abaloparatid-Arm und bei 24,95 [3,49] kg/m² im Teriparatid-Arm.

Angaben zu demographischen Daten und Baseline-Charakteristika bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-14. Insgesamt sind die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Krankheitsspezifische Charakteristika – BMD T-Scores zur Baseline und Vorliegen von Frakturen zur Baseline und in der Vorgeschichte

Die Behandlungsarme waren hinsichtlich ihrer BMD-T-Scores zur Baseline und der Prävalenz bzw. Vorgeschichte von Frakturen, die zentral durch das Forschungslabor ermittelt wurden, ausgewogen (Tabelle 4-14).

Die Baseline-BMD-T-Scores zeigen bei der Mehrheit der Patientinnen (76,3 % im Abaloparatid-Arm; 74,5 % im Teriparatid-Arm) einen signifikanten Knochenverlust (T-Score $\leq -2,5$) an der Lendenwirbelsäule. BMD-T-Scores von $\leq -2,5$ am Schenkelhals bzw. an der Hüfte traten bei 30,5 % bzw. 24,5 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 30,2 % bzw. 22,4 % der Patientinnen im Teriparatid-Arm auf. BMD-Baseline-Messungen wurden bei allen bis auf einer Patientin im Abaloparatid-Arm an der Lendenwirbelsäule und bei allen bis auf 2 Patientinnen im Abaloparatid-Arm am Schenkelhals und an der Hüfte durchgeführt (Tabelle 4-14).

Das Vorliegen von Frakturen zur Baseline und in der Vorgeschichte wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen vor Ort beurteilt und im elektronischen Prüfbogen (*electronic case report form*, eCRF) erfasst. Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Anzahl früherer Frakturen, früherer vertebraler Frakturen oder früherer nicht-vertebraler Frakturen (Tabelle 4-14). Insgesamt wiesen 69,3 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 67,1 % der Patientinnen im Teriparatid-Arm eine oder mehrere frühere vertebrale oder klinische Frakturen auf. Eine oder mehrere frühere vertebrale Frakturen traten bei 41,8 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 43,9 % der Patientinnen im Teriparatid-Arm auf. Eine oder mehrere frühere nicht-vertebrale Frakturen traten bei 44,3 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 39,5 % der Patientinnen im Teriparatid-Arm auf. Eine oder mehrere frühere klinische Frakturen traten bei 48,0 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 44,8 % der Patientinnen im Teriparatid-Arm auf. Frühere klinische Frakturen traten

am häufigsten am Handgelenk (18,8 % im Abaloparatid-Arm; 15,6 % im Teriparatid-Arm) und am Unterarm (12,9 % im Abaloparatid-Arm; 8,7 % im Teriparatid-Arm) auf. Frakturen an anderen Stellen traten mit einer Häufigkeit von weniger als 4,5 % auf.

Angaben zu BMD-T-Scores zur Baseline und dem Vorliegen von Frakturen zur Baseline und in der Vorgeschichte bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-14. Insgesamt sind die BMD-T-Scores und das Vorliegen von Frakturen zur Baseline und in der Vorgeschichte zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Medizinische Vorgeschichte

Für fast alle Patientinnen (circa 99 %) wurde mindestens eine Vorerkrankung erfasst, wobei es keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab (Tabelle 4-16). Am häufigsten wurden Vorerkrankungen der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ (87,1 % im Abaloparatid-Arm; 89,1 % im Teriparatid-Arm) dokumentiert, wobei „Osteoporose“ (59,3 % im Abaloparatid-Arm; 60,9 % im Teriparatid-Arm), „Osteoarthritis“ (28,4 % im Abaloparatid-Arm; 31,0 % im Teriparatid-Arm) und „Rückenschmerzen“ (20,4 % im Abaloparatid-Arm; 21,6 % im Teriparatid-Arm) die am häufigsten genannten bevorzugten Begriffe (PT) waren. Auch in den SOC „Gefäßerkrankungen“ (57,3 % im Abaloparatid-Arm; 59,3 % im Teriparatid-Arm), „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (51,6 % im Abaloparatid-Arm; 47,5 % im Teriparatid-Arm) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (39,7 % im Abaloparatid-Arm; 40,7 % im Teriparatid-Arm) wurden häufig Ereignisse einer medizinischen Vorgeschichte erfasst. Zu den einzelnen PT, die bei mehr als 20 % der Patientinnen in der Vorgeschichte auftraten, gehörten neben „Osteoporose“, „Osteoarthritis“ und „Rückenschmerzen“ „Hypertonie“ (44,3 % im Abaloparatid-Arm; 49,0 % im Teriparatid-Arm) und „Hypercholesterinämie“ (23,0 % im Abaloparatid-Arm; 21,0 % im Teriparatid-Arm), wobei die Verteilung auf die Behandlungsarme ausgewogen war (Tabelle 4-16).

Angaben zur medizinischen Vorgeschichte bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-16. Insgesamt ist die medizinische Vorgeschichte zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-16: Medizinische Vorgeschichte nach SOC und PT (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Kategorie	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 696) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid (N = 824) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
Mindestens eine medizinische Vorgeschichte	687 (98,7)	680 (99,1)	815 (98,9)	812 (99,3)

Kategorie SOC PT	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 696) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid (N = 824) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (4,7)	32 (4,7)	34 (4,1)	34 (4,2)
Herzerkrankungen	117 (16,8)	109 (15,9)	136 (16,5)	122 (14,9)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	22 (3,2)	36 (5,2)	24 (2,9)	37 (4,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	54 (7,8)	78 (11,4)	71 (8,6)	85 (10,4)
Endokrine Erkrankungen	67 (9,6)	101 (14,7)	91 (11,0)	130 (15,9)
Augenerkrankungen	203 (29,2)	211 (30,8)	222 (26,9)	227 (27,8)
Katarakt	143 (20,5)	150 (21,9)	153 (18,6)	155 (18,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	276 (39,7)	279 (40,7)	314 (38,1)	324 (39,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (2,9)	17 (2,5)	21 (2,5)	21 (2,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	87 (12,5)	85 (12,4)	121 (14,7)	104 (12,7)
Erkrankungen des Immunsystems	102 (14,7)	94 (13,7)	142 (17,2)	120 (14,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	197 (28,3)	206 (30,0)	219 (26,6)	225 (27,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	160 (23,0)	146 (21,3)	218 (26,5)	189 (23,1)
Untersuchungen	48 (6,9)	47 (6,9)	53 (6,4)	51 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	359 (51,6)	326 (47,5)	420 (51,0)	381 (46,6)
Hypercholesterinämie	160 (23,0)	144 (21,0)	174 (21,1)	153 (18,7)

Kategorie	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 696) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid (N = 824) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	606 (87,1)	611 (89,1)	734 (89,1)	742 (90,7)
Rückenschmerzen	142 (20,4)	148 (21,6)	171 (20,8)	178 (21,8)
Osteoarthritis	198 (28,4)	213 (31,0)	215 (26,1)	232 (28,4)
Osteoporose	413 (59,3)	418 (60,9)	534 (64,8)	538 (65,8)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	165 (23,7)	148 (21,6)	198 (24,0)	181 (22,1)
Erkrankungen des Nervensystems	159 (22,8)	173 (25,2)	185 (22,5)	194 (23,7)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	16 (2,3)	13 (1,9)	16 (1,9)	13 (1,6)
Psychiatrische Erkrankungen	122 (17,5)	129 (18,8)	143 (17,4)	151 (18,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	67 (9,6)	78 (11,4)	85 (10,3)	89 (10,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	156 (22,4)	148 (21,6)	175 (21,2)	159 (19,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	85 (12,2)	78 (11,4)	103 (12,5)	96 (11,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	66 (9,5)	63 (9,2)	72 (8,7)	72 (8,8)
Soziale Umstände	4 (0,6)	7 (1,0)	6 (0,7)	7 (0,9)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	177 (25,4)	172 (25,1)	225 (27,3)	233 (28,5)
Gefäßerkrankungen	399 (57,3)	407 (59,3)	471 (57,2)	486 (59,4)
Hypertonie	308 (44,3)	336 (49,0)	367 (44,5)	401 (49,0)
MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)				

Intervention und Vergleichstherapie

Die eingeschlossenen Patientinnen wurden im Randomisierungs-Verhältnis 1:1:1 in einen der folgenden Behandlungsarme randomisiert:

- Abaloparatid
- Teriparatid
- Placebo.

Da die Behandlung mit Placebo für die vorliegende Nutzenbewertung von Abaloparatid nicht relevant ist, wird im Folgenden nicht weiter auf diesen Behandlungsarm eingegangen.

Abaloparatid

Abaloparatid wurde als Injektionslösung in einer 1,5-ml-Mehrfachdosis-Glaspatrone vom Typ 1 zur Verfügung gestellt.

Abaloparatid sollte 18 Monate lang täglich von den Patientinnen mittels Pen-Injektor selbst eigenständig verabreicht werden, der eine Dosis von 80 µg Abaloparatid in 40 µl Flüssigkeit (2 mg/ml) abgeben konnte. Bei Verwendung des mitgelieferten Pens und der Nadeln konnten sich die Patientinnen mit jeder Patrone für 30 Tage mit der Studienmedikation in der erforderlichen Tagesdosis versorgen. Die Patientinnen erhielten eine ausreichende Anzahl von Patronen, um die Behandlung bis zur nächsten geplanten Visite im Studienzentrum fortzusetzen.

Bei Patientinnen mit einer anhaltenden Hyperkalzämie war eine Dosisreduktion auf 40 µg in 20 µl Abaloparatid pro Tag zulässig. Bei entsprechender manueller Einstellung konnte diese halbe Dosis per Pen-Injektor verabreicht werden.

Teriparatid

Teriparatid als Injektionslösung (250 µg/ml) wurde in Mehrdosis-Einweg-Pens mit einer Glaspatrone geliefert. Jeder Pen enthielt genügend Studienmedikation, um die erforderliche Tagesdosis für 28 Tage zu verabreichen. Die Patientinnen erhielten eine ausreichende Anzahl von Pens, um die Behandlung bis zur nächsten geplanten Visite im Studienzentrum fortzusetzen.

Exposition gegenüber der Studienmedikation

Die Gesamtdauer der Exposition gegenüber der Studienmedikation war in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Die mediane Compliance-Rate lag in beiden Behandlungsarmen bei über 99 % (Tabelle 4-17).

Auch bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. Der Studienzentren 131 und 132) zeigten sich konsistente Ergebnisse hinsichtlich der Exposition gegenüber der Studienmedikation (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Exposition gegenüber der Studienmedikation (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Parameter	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 694)	Teriparatid (N = 686)	Abaloparatid (N = 822)	Teriparatid (N = 818)
Gesamte Dauer der Exposition (Tage)^a	n = 655 ^b	n = 659 ^b	n = 782 ^b	n = 789 ^b
Mittelwert (SD)	449,1 (179,99)	472,6 (151,49)	450,3 (178,27)	476,2 (146,31)
Median	536,0	533,0	537,0	533,0
Q1; Q3	526,0; 540,0	528,0; 539,0	527,0; 540,0	528,0; 539,0
Gesamte Dauer der Exposition (Monate)^c				
Mittelwert (SD)	14,97 (6,00)	15,75 (5,05)	15,01 (5,94)	15,87 (4,88)
Median	17,87	17,77	17,9	17,77
Q1; Q3	17,53; 18,00	17,60; 17,97	17,57; 18,00	17,60; 17,97
Gesamtzahl der abgegebenen Dosen^d				
Mittelwert (SD)	439,4 (178,07)	464,7 (151,18)	440,3 (177,31)	468,5 (146,11)
Median	527,0	528,0	528,0	528,0
Q1; Q3	496,0; 536,0	511,0; 534,0	499,0; 536,0	513,0; 534,0
Erhaltene Gesamtdosis (µg)^e				
Mittelwert (SD)	35.149,1 (14.245,56)	9.293,8 (3.023,50)	35.224,7 (14.184,48)	9.370,7 (2.922,11)
Median	42.160,0	10.560,0	42.240,0	10.560,0
Q1; Q3	39.680,0; 42.880,0	10.220,0; 10.680,0	39.920,0; 42.880,0	10.260,0; 10.680,0
Compliance (%)^f				
Mittelwert (SD)	97,37 (5,78)	97,79 (5,51)	97,24 (6,66)	97,89 (5,27)
Median	99,26	99,44	99,26	99,44
P10; P90 ^g	93,78; 100,00	94,87; 100,00	93,69; 100	94,98; 100,00

Parameter	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 694)	Teriparatid (N = 686)	Abaloparatid (N = 822)	Teriparatid (N = 818)
Anzahl der abgegebenen Dosen mit Medikamenten-Abgabe-/Rückgabe-protokoll^h	n = 692	n = 685	n = 820	n = 817
Mittelwert (SD)	413,0 (183,92)	396,7 (143,93)	416,9 (181,97)	403,0 (139,59)
Median	497,0	463,0	503,0	465,0
Q1; Q3	362,0; 529,0	394,0; 480,0	370,5; 530,0	407,0; 481,0
^a Letztes Datum der Injektion – erstes Datum der Injektion + 1. ^b Die Safety-Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Für die Berechnungen, die die Exposition gegenüber der Studienmedikation betreffen, wurde die Behandlungsdauer auf der Grundlage des Datums der ersten Dosis und des Datums der letzten Dosis der Studienmedikation berechnet. Wenn das Datum der letzten Dosis fehlte, wurde das Datum der letzten Röntgenaufnahme verwendet. Da es Patientinnen gab, bei denen das Datum der letzten Dosis fehlte und die keine Röntgenbilder nach der Baseline hatten, sind weniger Patientinnen in den Zusammenfassungen zur Exposition gegenüber der Studienmedikation enthalten als in der Safety-Population. ^c Der Monat wurde als 30 Tage berechnet. ^d Gesamtexpositionsdauer - Anzahl der Tage ohne Injektion. ^e Zugewiesene Dosis (µg) * Anzahl der verabreichten Dosen. ^f (Anzahl der verabreichten Dosen / Gesamtexpositionsdauer) x 100. ^g P10 = 10. Perzentil; P90 = 90. Perzentil. ^h Basierend auf der Gesamtlänge der verabreichten Patrone, 45,5 mm oder des Pens, 37 mm. n: Anzahl der Studienteilnehmerinnen in der Analysepopulation Max: Maximum; Min: Minimum; µg: Mikrogramm; Q1/Q3: unteres/oberes Quartil; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)				

Unterbrechungen, Abbrüche und Reduktionen der Studienmedikation

Die Gesamthäufigkeit von Unterbrechungen und Abbrüchen der Studienmedikation aufgrund von UE war im Teriparatid-Arm (15,2 %) geringer als im Abaloparatid-Arm (21,0 %), bei insgesamt niedriger Inzidenz von UE, die eine Intervention bzgl. der Studienmedikation erforderlich machten (Tabelle 4-18).

Die häufigsten UE (≥ 1 %), die zu einer Intervention bezüglich der Studienmedikation führten (Unterbrechung oder Absetzen des Medikaments), waren im Abaloparatid-Arm Übelkeit (2,6 %), Schwindel (2,3 %), Kopfschmerzen (2,0 %) und Palpitationen (1,9 %). Schwindel (1,7 %) und Übelkeit (1,2 %) waren die am häufigsten gemeldeten UE, die im Teriparatid-Arm zu einer Intervention bezüglich der Studienmedikation führten. In keinem der beiden Behandlungsarme führten UE zu einer Verringerung der Dosis der Studienmedikation (Tabelle 4-18). Eine Hyperkalzämie, die eine Intervention bezüglich der Studienmedikation erforderte, trat bei 0,3 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm und bei 0,9 % der Patientinnen im Teriparatid-Arm auf.

Die Ergebnisse zu den Unterbrechungen, Abbrüchen und Reduktionen der Studienmedikation sind bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) konsis-

tent zu den Ergebnissen unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: UE, die zu einer Intervention bzgl. der Studienmedikation führten (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Kategorie PT ^a	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
≥ 1 UE, das zu einer Intervention bzgl. der Studienmedikation führte	146 (21,0)	104 (15,2)	167 (20,3)	122 (14,9)
Übelkeit	18 (2,6)	8 (1,2)	22 (2,7)	8 (1,0)
Schwindel	16 (2,3)	12 (1,7)	17 (2,1)	12 (1,5)
Kopfschmerzen	14 (2,0)	6 (0,9)	14 (1,7)	6 (0,7)
Palpitationen	13 (1,9)	3 (0,4)	14 (1,7)	3 (0,4)
≥ 1 UE, das zu einer Reduzierung der Studienmedikation führte	0	0	0	0
≥ 1 UE, das zu einer Unterbrechung der Studienmedikation führte	92 (13,3)	72 (10,5)	104 (12,7)	84 (10,3)
Übelkeit	11 (1,6)	5 (0,7)	13 (1,6)	5 (0,6)
Schwindel	7 (1,0)	6 (0,9)	8 (1,0)	6 (0,7)
Kopfschmerzen	8 (1,2)	2 (0,3)	8 (1,0)	2 (0,2)
Palpitationen	8 (1,2)	3 (0,4)	8 (1,0)	3 (0,4)
≥ 1 UE, das zum Absetzen der Studienmedikation führte	68 (9,8)	46 (6,7)	81 (9,9)	55 (6,7)
Übelkeit	11 (1,6)	3 (0,4)	13 (1,6)	3 (0,4)
Schwindel	10 (1,4)	8 (1,2)	10 (1,2)	8 (1,0)
Kopfschmerzen	8 (1,2)	4 (0,6)	8 (1,0)	4 (0,5)
Palpitationen	6 (0,9)	0 (0)	7 (0,9)	0 (0)
^a Darstellung ab einem Anteil der Patientinnen mit Ereignis ≥ 1 %.				
MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ; n: Anzahl der Studienteilnehmerinnen in der Analysepopulation; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); UE: unerwünschtes Ereignis				

Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung

Es gab keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf die Dauer der Einnahme oder die eingenommene Dosis von Vitamin D und Kalzium (Tabelle 4-19).

Auch bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) liegen konsistente Ergebnisse zur Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung während der Studierendurchführung vor (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Parameter	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 694)	Teriparatid (N = 686)	Abaloparatid (N = 822)	Teriparatid (N = 818)
Gesamte Dauer der Vitamin-D-Exposition (Tage)^a	n = 692	n = 686	n = 820	n = 818
Mittelwert (SD)	456,5 (199,79)	477,6 (177,60)	459,6 (197,38)	480,9 (173,44)
Median	572,0	571,0	572,0	570,0
Q1; Q3	319,0; 578,5	450,0; 577,0	358,5; 579,0	455,0; 577,0
Insgesamt erhaltenes Vitamin D (IE)				
Mittelwert (SD)	237.686,5 (136.285,12)	244.261,6 (129.932,0)	235.567,3 (132.060,97)	242.005,4 (125.942,97)
Median	224.400,0	224.800,0	225.200,0	225.200,0
Q1; Q3	144.000,0; 345.500,0	168.000,0; 345.000,0	152.825,0; 342.000,0	173.600,0; 338.800,0
Gesamte Dauer der Kalzium-Exposition (Tage)^a	n = 687	n = 683	n = 815	n = 815
Mittelwert (SD)	457,5 (198,68)	477,1 (177,59)	460,4 (196,40)	480,4 (173,42)
Median	572,0	571,0	572,0	570,0
Q1; Q3	321,0; 578,0	450,0; 577,0	359,0; 579,0	455,0; 577,0
Insgesamt erhaltenes Kalzium (mg)				
Mittelwert (SD)	347.102,9 (186.704,97)	349.136,0 (173.166,33)	356.639,7 (188.047,73)	360.619,7 (174.605,79)
Median	340.200,0	332.370,0	345.000,0	340.200,0
Q1; Q3	225.000,0; 540.000,0	254.400,0; 531.000,0	237.400,0 550.000,0	264.500,0; 540.000,0
^a Letztes Rückgabedatum – erstes Abgabedatum + 1. n: Anzahl der Studienteilnehmerinnen in der Analysepopulation IE: Internationale Einheit; Max: Maximum; Min: Minimum; mg: Milligramm; Q1/Q3: unteres/oberes Quartil; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)				

Prämedikation und Begleitmedikation

Die Mehrheit der Patientinnen (91,5 % und 90,8 %) im Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm nahm mindestens ein vorheriges Medikament ein, relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen lagen nicht vor. Die am häufigsten verwendeten Medikamente (≥ 20 %) im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm gehörten zu den anatomisch-therapeutisch-chemischen (ATC-) Klassifikationen von Kalzium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen (34,7 % bzw. 32,5 %), β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase-Hemmern (24,1 % bzw. 21,1 %) und Vitamin-D-Analoga (25,8 % bzw. 23,6 %) (Tabelle 4-20).

Angaben zur Prämedikation bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-20. Insgesamt sind die Angaben zu vorherigen Medikamenteneinnahmen zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-20: Prämedikation (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Kategorie	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 696) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid (N = 824) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
ATC-Code PT				
≥ 1 Medikament	635 (91,5)	623 (90,8)	753 (91,6)	746 (91,2)
Kalzium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen	241 (34,7)	223 (32,5)	264 (32,1)	254 (31,1)
Lekovit CA	156 (22,5)	148 (21,6)	179 (21,8)	177 (21,6)
HMG-CoA- Reduktasehemmer	167 (24,1)	145 (21,1)	207 (25,2)	182 (22,2)
Vitamin D und Analoga	179 (25,8)	162 (23,6)	223 (27,1)	198 (24,2)
Cholecalciferol	147 (21,2)	135 (19,7)	189 (23,0)	166 (20,3)
ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; HMG-CoA: β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Die Mehrheit der Patientinnen (≥ 95 %) nahmen im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm eine oder mehrere Begleitmedikationen ein, relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen lagen nicht vor. Die am häufigsten verwendeten Begleitmedikamente (≥ 20 %) im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm fielen in die ATC-Kategorien HMG-COA-Reduktase-Hemmer (29,4 % bzw. 26,4 %), Anilide (26,1 % bzw. 26,4 %), Protonenpumpenhemmer (20,7 % bzw. 21,6 %) und Angiotensin-Konversionsenzym (*angiotensin converting enzyme*, ACE)-Hemmer, einfach (18,0 % bzw. 20,3 %). Die Verwendung dieser Medikamente stieg in beiden Behandlungsarmen vergleichbar an, ohne dass ein Zusammenhang mit der Studienmedikation erkennbar war (Tabelle 4-21).

Angaben zur Begleitmedikation bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-21. Insgesamt ist die Begleitmedikation zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-21: Begleitmedikation (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Kategorie	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 696) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid (N = 824) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
≥ 1 Medikament	666 (96,0)	652 (95,0)	787 (95,7)	778 (95,1)
ACE-Hemmer, einfach	125 (18,0)	139 (20,3)	150 (18,2)	171 (20,9)
Anilide	181 (26,1)	181 (26,4)	194 (23,6)	197 (24,1)
Paracetamol	174 (25,1)	176 (25,7)	185 (22,5)	191 (23,3)
Kalzium, Kombinationen mit Vitamin D und/oder anderen	146 (21,0)	145 (21,1)	154 (18,7)	148 (18,1)
Lekovit CA	136 (19,6)	137 (20,0)	144 (17,5)	140 (17,1)
HMG-CoA- Reduktasehemmer	204 (29,4)	181 (26,4)	256 (31,1)	227 (27,8)
Protonenpumpen- hemmer	144 (20,7)	148 (21,6)	169 (20,6)	174 (21,3)
ACE: Angiotensin-Konversionsenzym (<i>angiotensin converting enzyme</i>); ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; HMG-CoA: β -Hydroxy- β -Methylglutaryl-Coenzym A; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>)				

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ACTIVE (BA058-05-003)	ja	ja	ja ^a	ja ^a	ja	nein	niedrig
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i>							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Randomisierung

Für die Studie ACTIVE wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan für die Behandlung verwendet, um die Nummern für die Studienmedikation zu erstellen. Die identisch aussehenden Studienmedikation-Kits wurden mit einer fortlaufenden Nummer versehen, die mit 001 begann. Ein Satz von Studienmedikation-Kits mit fortlaufenden Nummern wurde an jedes Studienzentrum für die Randomisierung versandt.

Sobald eine Patientin die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, in der ihre Berechtigung zur Teilnahme an der Studie bestätigt wurde, wies das Studienzentrum der Patientin in sequenzieller Reihenfolge ein Studienmedikation-Kit zu. Während des Randomisierungsanrufs gaben die Prüfzentren die der Patientin zugewiesene Kit-Nummer in das interaktive Sprach-Antwortsystem (*interactive voice response system*, IVRS) ein. Das IVRS speicherte die Standortnummer, die Patientenummer und die Kit-/Randomisierungsnummer im System. Die Informationen über die Behandlungszuweisung wurden als Teil der Verblindung der Studie im IVRS-System gespeichert.

Verblindung

Die verblindete Behandlung wurde von einer nicht verblindeten arzneikundigen Fachperson vorbereitet. Kein anderes Personal des Studienzentrums, des Auftragsforschungsinstituts oder des Sponsors wusste, welche Patientin welche Behandlung erhielt.

Die Studie war für alle drei Behandlungsarme verblindet, bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation-Kits an die eingeschlossenen Patientinnen. Die Behandlungen mit Abaloparatid und Placebo waren auch nach der Randomisierung während der gesamten Studiendauer doppelt verblindet. Aufgrund des Einsatzes eines kommerziell erhältlichen Präparats von Teriparatid war es nicht möglich, diese Behandlung nach der Randomisierung zu verblinden. Nach dem Öffnen der zugewiesenen Studienmedikation bei der Randomisierung am ersten Tag war für die Patientinnen und das Studienpersonal zwar nicht ersichtlich, ob es sich um Abaloparatid oder Placebo handelte, aber es war für sie ersichtlich, ob eine Behandlung auf der Basis von Abaloparatid/Placebo oder Teriparatid zugewiesen worden war.

Der für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid wurde somit nicht verblindet erhoben. Ein möglicher Einfluss auf die Berichterstattung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung wird im Rahmen der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt.

Als objektive Endpunkte wurden die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und DXA für die BMD (Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals) zentral und verblindet abgelesen. Als weiterer objektiver Endpunkt wurden alle klinischen Frakturen anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung bestätigt.

Ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige Aspekte

Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung liegen nicht vor.

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen. Auch die EMA erachtet diese Datenbasis als valide für die Bewertung des medizinischen Nutzens von Abaloparatid (European Medicines Agency (EMA), 2022a).

Durch den Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 wurde die Größe der Studienpopulation um 16 % reduziert, was in einem deutlichen Powerverlust für den Nachweis von signifikanten Unterschieden zwischen Abaloparatid und Teriparatid resultiert. Der für die vorliegende Nutzenbewertung geforderte Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid war in der Studie ACTIVE ohnehin lediglich für die Ergebnisse der BMD sowie das Auftreten von Hyperkalzämien gepowert. Die Studie ACTIVE war primär hinsichtlich der fraktursenkenden Überlegenheit von Abaloparatid gegenüber Placebo gepowert. Unter Berücksichtigung der insgesamt konsistenten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation im Vergleich zu der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 sowie der höheren Power der gesamten Studienpopulation, um Unterschiede zwischen Abaloparatid und Teriparatid zu zeigen, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse unter Einschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 ergänzend.

Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten, liegen nicht vor.

Abschließende Bewertung

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ACTIVE adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Behandlung mit Placebo und Abaloparatid war während der gesamten Studiendauer doppelt verblindet. Die Verblindung von Teriparatid konnte ab dem Zeitpunkt des Öffnens der Studienmedikation aufgrund des Einsatzes eines kommerziell erhältlichen Präparats nicht aufrechterhalten werden. Ein möglicher Einfluss auf die Berichterstattung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung wird im Rahmen der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Der Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 entspricht dem vorgeschlagenen Vorgehen der EMA und stellt eine konservative Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Verzerrung aufgrund der GCP-Abweichungen dar. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studienergebnisse basierend auf der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 wird als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Studie ACTIVE wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Aufgrund der beobachteten GCP-Abweichungen ist das Verzerrungspotential für die Gesamtstudienpopulation der Studie ACTIVE (inkl. der Studienzentren 131 und 132) potenziell hoch verzerrt. Unter Berücksichtigung der konsistenten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation gegenüber der primär berichteten Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine tatsächliche Verzerrung der Ergebnisse. Entsprechend werden diese Ergebnisse ebenfalls als relevant eingestuft und in der Gesamtschau zum Zusatznutzen ergänzend berücksichtigt.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität ^a	Morbidität ^b			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen ^d
		Vertebrale Frakturen	Klinische und nicht-vertebrale Frakturen	Knochenmineraldichte (BMD)		
ACTIVE (BA058-05-003)	ja	ja	ja	ja	nein ^b	ja

a: Erfassung der Todesfälle im Rahmen der Erhebung zu den Nebenwirkungen.
b: Für die Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine bewertungsrelevanten Daten aus der Studie ACTIVE vor.
c: Nebenwirkungen: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse (UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE); UE, schwere UE, SUE, Therapieabbrüche aufgrund von UE – gegliedert nach SOC und PT; UE von speziellem Interesse (UESI)
ACTIVE: Abaloparatid Comparator Trial In Vertebral Endpoints; BMD: Knochenmineraldichte (*bone mineral density*); PT: bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive

Standardabweichung

- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunkts Mortalität

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	Mortalität ist operationalisiert als jedes unerwünschte Ereignis oder jede unerwünschte Reaktion, die zum Tod führte.
ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Mortalität in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	niedrig
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Mortalität (auf Basis der unerwünschten Ereignisse) in der Studie ACTIVE wurde anhand der Todesfälle in der Safety-Population durchgeführt, welche nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen umfasste (99,7 % der ITT-Population im Abaloparatid-Arm; 100 % der ITT-Population im Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Todesfälle. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

In der Studie ACTIVE traten unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 3 Todesfälle im Abaloparatid-Arm und 2 Todesfälle im Teriparatid-Arm auf (Tabelle 4-26). Keiner der

Todesfälle wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Bezogen auf die Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) wurden 3 Todesfälle im Abaloparatid-Arm und 3 Todesfälle im Teriparatid-Arm gemeldet (Tabelle 4-26). Keiner der Todesfälle wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

	Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132	
	Abaloparatid (N = 694)	Teriparatid (N = 686)	Abaloparatid (N = 822)	Teriparatid (N = 818)
Todesfälle, n (%)	3 (0,4)	2 (0,3)	3 (0,4)	3 (0,4)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität – Vertebrale Frakturen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunkts Vertebrale Frakturen

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>Vertebrale Frakturen, definiert als Frakturen an Wirbeln, deren SQ-Score sich bei einer Nachuntersuchung im Vergleich zur Baseline (Visite 1) um ≥ 1 erhöht hatte, wurden eingeteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • neue vertebrale Frakturen, d. h. Frakturen an Wirbeln, die zur Baseline (Visite 1) noch nicht frakturiert waren und deren SQ-Score im Verlauf der Studie um ≥ 1 anstieg, und • neue oder sich verschlimmernde vertebrale Frakturen, d. h. Frakturen an Wirbeln, die zur Baseline (Visite 1) noch nicht oder bereits frakturiert waren und deren SQ-Score im Verlauf der Studie um ≥ 1 anstieg. <p>Operationalisiert waren vertebrale Frakturen als Anteil der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis einer vertebralen Fraktur gemäß der Methode von Genant et al. (1993). Hierzu wurden antero-posteriore und laterale Röntgenaufnahmen der Lenden- und Brustwirbelsäule (T4-L4) zu Studienbeginn (Visite 1) sowie nach Studienbeginn (geplant bei Visite 9 nach 18 Monaten sowie ungeplant bei vorzeitiger Beendigung der Studie) durchgeführt. Alle bei einer Patientin durchgeführten Röntgenaufnahmen wurden für die Auswertung herangezogen.</p> <p>Zur Bewertung von Behandlungsunterschieden wurde die RD, das RR und die OR inkl. zugehörigem 95 %-KI nach der Newcombe-Methode (RD) bzw. Wald-Methode (RR und OR) herangezogen. Der p-Wert wurde aus dem exakten Test von Fisher ermittelt.</p> <p>Die Hauptanalyse basiert auf der mITT-Population, d. h. allen Patientinnen der ITT-Population, die sowohl vor Behandlungsbeginn als auch nach der Baseline mindestens eine radiologische Beurteilung der Wirbelsäule hatten.</p> <p>Als Sensitivitätsanalyse wurde mittels multipler Imputation eine Auswertung bezogen auf die ITT-Population berechnet. Dabei wurden mittels logistischer Regression Frakturereignisse, die aufgrund fehlender radiologischer Beurteilung nach der Baseline unberücksichtigt blieben, imputiert. Die multiple Imputation beruht auf fünf imputierten Datensätzen.</p>
ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified ITT; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; SQ: semiquantitativ	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Vertebrale Frakturen in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	niedrig
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt vertebrale Frakturen in der Studie ACTIVE wurde gemäß mITT-Population durchgeführt, welche 83,8 % bzw. 87,5 % der Patientinnen aus der ITT-Population umfasste (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Frakturereignisse. Die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule wurden zentral und verblindet ausgewertet. Alle klinischen Frakturen wurden anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung bestätigt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt vertebrale Frakturen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt vertebrale Frakturen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt vertebrale Frakturen zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, bei insgesamt niedriger Inzidenz von neuen oder sich verschlechternden vertebrale Frakturen (Tabelle 4-29). Dies bestätigte sich ebenfalls in der Sensitivitätsanalyse (Tabelle 4-30).

Ergebnisse zum Endpunkt vertebrale Frakturen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-29 sowie zur Sensitivitäts-

analyse in Tabelle 4-30. Insgesamt sind die Ergebnisse des Endpunkts vertebrale Frakturen zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-29: Neue vertebrale oder sich verschlechternde vertebrale Frakturen (mITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunkt	Abaloparatid n/N (%) [95 %-KI] ^a	Teriparatid n/N (%) [95 %-KI] ^a	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
Mindestens eine neue vertebrale Fraktur	3/583 (0,51) [0,18; 1,50]	4/600 (0,67) [0,26; 1,70]	-0,15 [-1,24; 0,92]	0,77 [0,17; 3,46]	0,77 [0,17; 3,43]	1,0000
Mindestens eine neue oder sich verschlechternde vertebrale Fraktur	3/583 (0,51) [0,18; 1,50]	5/600 (0,83) [0,36; 1,94]	-0,32 [-1,47; 0,78]	0,62 [0,15; 2,59]	0,62 [0,15; 2,57]	0,7259
Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet						
Mindestens eine neue vertebrale Fraktur	4/690 (0,58) [0,23; 1,48]	6/717 (0,84) [0,38; 1,81]	-0,26 [-1,30; 0,75]	0,69 [0,19; 2,46]	0,69 [0,20; 2,44]	0,7535
Mindestens eine neue oder sich verschlechternde vertebrale Fraktur	5/690 (0,72) [0,31; 1,68]	7/717 (0,98) [0,47; 2,00]	-0,25 [-1,36; 0,83]	0,74 [0,23; 2,34]	0,74 [0,24; 2,33]	0,7739
^a Das 95 %-KI für den Prozentsatz basiert auf der Wilson-Score-Methode. ^b Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet. ^c Die Odds Ratio und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet. ^d P-Wert aus dem exakten Test von Fisher. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der mITT-Population im Behandlungsarm KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; mITT: modified Intention-to-Treat; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko						

Tabelle 4-30: Neue vertebrale Frakturen – Sensitivitätsanalyse (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunkt	Abaloparatid n/N (%) [95 %-KI] ^a	Teriparatid n/N (%) [95 %-KI] ^a	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^b	OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert ^d
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
Imputation 1	5/696 (0,72) [0,31; 1,67]	4/686 (0,58) [0,23; 1,49]	0,14 [-0,86; 1,15]	1,23 [0,33; 4,61]	1,23 [0,33; 4,57]	1,0000
Imputation 2	7/696 (1,01) [0,49; 2,06]	7/686 (1,02) [0,50; 2,09]	-0,01 [-1,20; 1,16]	0,99 [0,34; 2,82]	0,99 [0,35; 2,80]	1,0000
Imputation 3	5/696 (0,72) [0,31; 1,67]	6/686 (0,87) [0,40; 1,89]	-0,16 [-1,26; 0,91]	0,82 [0,25; 2,70]	0,82 [0,25; 2,68]	0,7720
Imputation 4	6/696 (0,86) [0,40; 1,87]	8/686 (1,17) [0,59; 2,28]	-0,30 [-1,52; 0,85]	0,74 [0,25; 2,14]	0,74 [0,26; 2,12]	0,6029
Imputation 5	7/696 (1,01) [0,49; 2,06]	5/686 (0,73) [0,31; 1,69]	0,28 [-0,82; 1,41]	1,38 [0,44; 4,38]	1,38 [0,44; 4,33]	0,7735
Statistische Schätzung auf der Grundlage der multiplen Imputation (%)	0,86 [0,10; 1,62]	0,87 [-0,01; 1,76]	-0,01 [-1,12; 1,10]	1,00 [0,27; 3,68]	1,00 [0,27; 3,67]	0,9821

Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet						
<i>Imputation 1</i>	7/824 (0,85) [0,41; 1,74]	6/818 (0,73) [0,34; 1,59]	0,12 [-0,85; 1,09]	1,16 [0,39; 3,47]	1,16 [0,39; 3,43]	1,0000
<i>Imputation 2</i>	5/824 (0,61) [0,26; 1,41]	6/818 (0,73) [0,34; 1,59]	-0,13 [-1,05; 0,77]	0,83 [0,25; 2,72]	0,83 [0,25; 2,70]	0,7729
<i>Imputation 3</i>	9/824 (1,09) [0,58; 2,06]	9/818 (1,10) [0,58; 2,08]	-0,01 [-1,11; 1,09]	0,99 [0,39; 2,51]	0,99 [0,40; 2,49]	1,0000
<i>Imputation 4</i>	5/824 (0,61) [0,26; 1,41]	11/818 (1,34) [0,75; 2,39]	-0,74 [-1,84; 0,26]	0,45 [0,15; 1,29]	0,45 [0,16; 1,29]	0,1402
<i>Imputation 5</i>	6/824 (0,73) [0,33; 1,58]	8/818 (0,98) [0,50; 1,92]	-0,25 [-1,27; 0,73]	0,74 [0,26; 2,15]	0,74 [0,26; 2,14]	0,6045
<i>Statistische Schätzung auf der Grundlage der multiplen Imputation (%)</i>	0,78 [0,01; 1,55]	0,98 [0,06; 1,90]	-0,20 [-1,40; 1,00]	0,79 [0,20; 3,12]	0,80 [0,20; 3,11]	0,7333
<p>^a Das 95 %-KI für den Prozentsatz basiert auf der Wilson-Score-Methode.</p> <p>^b Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^c Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^d P-Wert aus dem exakten Test von Fisher.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der ITT-Population im Behandlungsarm ITT: <i>Intention-to-Treat</i>; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko</p>						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.3.1.3 Morbidität – Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Operationalisierung des Endpunkts Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>In der Studie ACTIVE wurde die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten einer klinischen Fraktur bzw. nicht-vertebralen Fraktur bis zur Follow-up-Untersuchung (Visite 10 nach 19 Monaten) erfasst.</p> <p>Die klinischen Frakturen bzw. nicht-vertebralen Frakturen waren wie folgt definiert:</p> <p>Nicht-vertebrale Fraktur (NVF)</p> <p>Klinische Frakturen unter Einschluss von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht der Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht des Knies oder Knöchels), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht der Hüfte), des Steißbeins und andere; • Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten); • Frakturen, die mit einem minimalen oder mäßigen Trauma verbunden waren, das nicht auf einen Sturz zurückzuführen war. <p>Ausgeschlossen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frakturen von Wirbelkörpern;

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen; • pathologische Frakturen; • Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter entsprach); • Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz verbunden waren. <p>[Definition in Übereinstimmung mit den Angaben von Cummings et al. (2009), Krege und Wan (2012) sowie McCloskey et al. (2012)].</p> <p>Jegliche klinische Frakturen Sämtliche Frakturen, einschließlich von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, unabhängig von der Stärke des Traumas.</p> <p>Major osteoporotische Frakturen Klinische Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder klinische vertebrale Frakturen. [Definition in Übereinstimmung mit den Angaben von Kanis J. A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007), Cosman et al. (2014) sowie Unnanuntana et al. (2010)].</p> <p>Handgelenksfrakturen Frakturen des Handgelenks.</p> <p>NVF unabhängig von der Trauma-Intensität NVF ohne Ausschluss von Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma.</p> <p>Klinische Wirbelkörperfrakturen Alle Frakturen von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, weil sie symptomatisch waren (meistens: Rückenschmerzen).</p> <p>Hüftfrakturen Frakturen der Hüfte (proximaler Femur).</p> <p>Major NVF Klinische Frakturen des Beckens, des distalen Femurs (Oberschenkel [nicht Hüfte]), der proximalen Tibia (Unterschenkel [nicht Knie oder Knöchel]), der Rippen, des proximalen Humerus (Oberarm oder Schulter), des Unterarms (Handgelenk) und der Hüfte.</p> <p>Eine klinische Fraktur/NVF wurde von der prüfärztlichen Fachperson vor Ort auf der Grundlage der lokalen klinischen Praxis und Bewertung bestätigt.</p> <p>Zur Bewertung von Behandlungsunterschieden wurde das <i>Cox-Proportional-Hazard-Modell</i> verwendet, anhand dessen die <i>Hazard Ratio</i> (HR) inklusive dazugehörigem 95 %-KI berechnet wurde. Die p-Werte wurden anhand des Log-Rank-Tests ermittelt. Zur graphischen Darstellung der Daten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt.</p> <p>Alle Analysen basieren auf der ITT-Population.</p>
	<p>ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; NVF: nicht-vertebrale Fraktur</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	niedrig
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ITT: Intention-to-treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen in der Studie ACTIVE wurde anhand der ITT-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Frakturereignisse. Die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule, wurden zentral und verblindet ausgewertet. Alle klinischen Frakturen wurden anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung bestätigt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch

signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-33). Für major osteoporotische Frakturen (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,21; 1,27]; p = 0,1396), Handgelenksfrakturen (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,18; 1,50]; p = 0,2159) und klinische Wirbelkörperfrakturen (HR = 0,00 [95 %-KI: 0,00; n. b.]; p = 0,0854) zeigten sich deutliche positive Trends zugunsten von Abaloparatid. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation, welche eine höhere Power für die Bewertung von Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen aufweisen, war der Vorteil zugunsten von Abaloparatid für das Auftreten von major osteoporotischen Frakturen statistisch signifikant (HR = 0,45 [95 %-KI: 0,21; 0,95]; p = 0,0309). Im Vergleich zu Teriparatid konnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur unter Abaloparatid um 55 % gesenkt werden. Auch für die Endpunkte Handgelenksfrakturen und klinische Wirbelkörperfrakturen bestätigte sich bei Betrachtung der Gesamtstudienpopulation der positive Effekt von Abaloparatid (HR = 0,43 [95 %-KI: 0,18; 1,03]; p = 0,0521 bzw. HR = 0,35 [95 %-KI: 0,04; 3,32]; p = 0,3342) (Tabelle 4-33). Die Kaplan-Meier-Ereignisraten waren für major osteoporotische Frakturen (Abbildung 4-5), Handgelenksfrakturen (Abbildung 4-6) sowie für klinische Wirbelkörperfrakturen (Abbildung 4-8) im Abaloparatid-Arm konstant niedriger als im Teriparatid-Arm, mit einer frühen, konsistenten und stabilen Trennung zu jedem Zeitpunkt während der insgesamt 19 Monate des Beobachtungszeitraums.

Alle Ergebnisse zum Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-33. Auch die Ergebnisse der anderen Frakturdefinitionen des Endpunkts klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen sind zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 insgesamt konsistent.

Tabelle 4-33: Klinische Frakturen und NVF (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunkt	Abaloparatid				Teriparatid				Abaloparatid vs. Teriparatid	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132										
NVF ^c	696	15 (2,2)	681 (97,8)	n. b.	686	12 (1,7)	674 (98,3)	n. b.	1,30 [0,61; 2,79]	0,4919
Jegliche klinische Frakturen ^d	696	21 (3,0)	675 (97,0)	n. b.	686	21 (3,1)	665 (96,9)	n. b.	1,04 [0,57; 1,90]	0,9037
Major osteoporotische Frakturen ^e	696	7 (1,0)	689 (99,0)	n. b.	686	14 (2,0)	672 (98,0)	n. b.	0,51 [0,21; 1,27]	0,1396
Handgelenksfrakturen	696	5 (0,7)	691 (99,3)	n. b.	686	10 (1,5)	676 (98,5)	n. b.	0,51 [0,18; 1,50]	0,2159
NVF unabhängig von der Trauma-Intensität ^f	696	16 (2,3)	680 (97,7)	n. b.	686	13 (1,9)	673 (98,1)	n. b.	1,28 [0,62; 2,66]	0,5072
Klinische Wirbelkörperfrakturen ^g	696	0 (0,0)	696 (100,0)	n. b.	686	3 (0,4)	683 (99,6)	n. b.	0,00 [0,00; n. b.]	0,0854
Hüftfrakturen	696	0 (0,0)	696 (100,0)	n. b.	686	0 (0,0)	686 (100,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Major NVF ^h	696	10 (1,4)	686 (98,6)	n. b.	686	11 (1,6)	675 (98,4)	n. b.	0,94 [0,40; 2,21]	0,8849

Endpunkt	Abaloparatid				Teriparatid				Abaloparatid vs. Teriparatid	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
<i>Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet</i>										
NVF ^c	824	18 (2,2)	806 (97,8)	n. b.	818	24 (2,9)	794 (97,1)	n. b.	0,79 [0,43; 1,45]	0,4383
Jegliche klinische Frakturen ^d	824	27 (3,3)	797 (96,7)	n. b.	818	35 (4,3)	783 (95,7)	n. b.	0,81 [0,49; 1,33]	0,3978
Major osteoporotische Frakturen ^e	824	10 (1,2)	814 (98,8)	n. b.	818	23 (2,8)	795 (97,2)	n. b.	0,45 [0,21; 0,95]	0,0309
Handgelenksfrakturen	824	7 (0,8)	817 (99,2)	n. b.	818	17 (2,1)	801 (97,9)	n. b.	0,43 [0,18; 1,03]	0,0521
NVF unabhängig von der Trauma-Intensität ^f	824	20 (2,4)	804 (97,6)	n. b.	818	26 (3,2)	792 (96,8)	n. b.	0,80 [0,45; 1,44]	0,4643
Klinische Wirbelkörperfrakturen ^g	824	1 (0,1)	823 (99,9)	n. b.	818	3 (0,4)	815 (99,6)	n. b.	0,35 [0,04; 3,32]	0,3342
Hüftfrakturen	824	0 (0,0)	824 (100,0)	n. b.	818	0 (0,0)	818 (100,0)	n. b.	n. b.	n. b.
Major NVF ^h	824	14 (1,7)	810 (98,3)	n. b.	818	23 (2,8)	795 (97,2)	n. b.	0,63 [0,33; 1,23]	0,1759

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Abaloparatid				Teriparatid				Abaloparatid vs. Teriparatid	
	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	N	Patientinnen mit Ereignis n (%)	Zensierte Patientinnen n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI]	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b

^a Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde zur Berechnung der Hazard Ratio inkl. 95 %-KI verwendet.

^b P-Wert aus dem Log-Rank-Test.

^c Klinische Frakturen unter Einschluss von Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht der Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht des Knies oder Knöchels), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht der Hüfte), des Steißbeins und andere; Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten); Frakturen, die mit einem minimalen oder mäßigen Trauma verbunden waren, das nicht auf einen Sturz zurückzuführen war. Ausgeschlossen waren Frakturen von Wirbelkörpern; Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen; pathologische Frakturen; Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter entsprach); Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz verbunden waren.

^d Sämtliche Frakturen, einschließlich von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, unabhängig von der Stärke des Traumas.

^e Klinische Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder klinische vertebrale Frakturen.

^f NVF ohne Ausschluss von Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma.

^g Alle Frakturen von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, weil sie symptomatisch waren (meistens: Rückenschmerzen).

^h Klinische Frakturen des Beckens, des distalen Femurs (Oberschenkel [nicht Hüfte]), der proximalen Tibia (Unterschenkel [nicht Knie oder Knöchel]), der Rippen, des proximalen Humerus (Oberarm oder Schulter), des Unterarms (Handgelenk) und der Hüfte.

n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der ITT-Population im Behandlungsarm; n. b.: nicht berechenbar

HR: Hazard ratio; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; NVF: nicht-vertebrale Fraktur

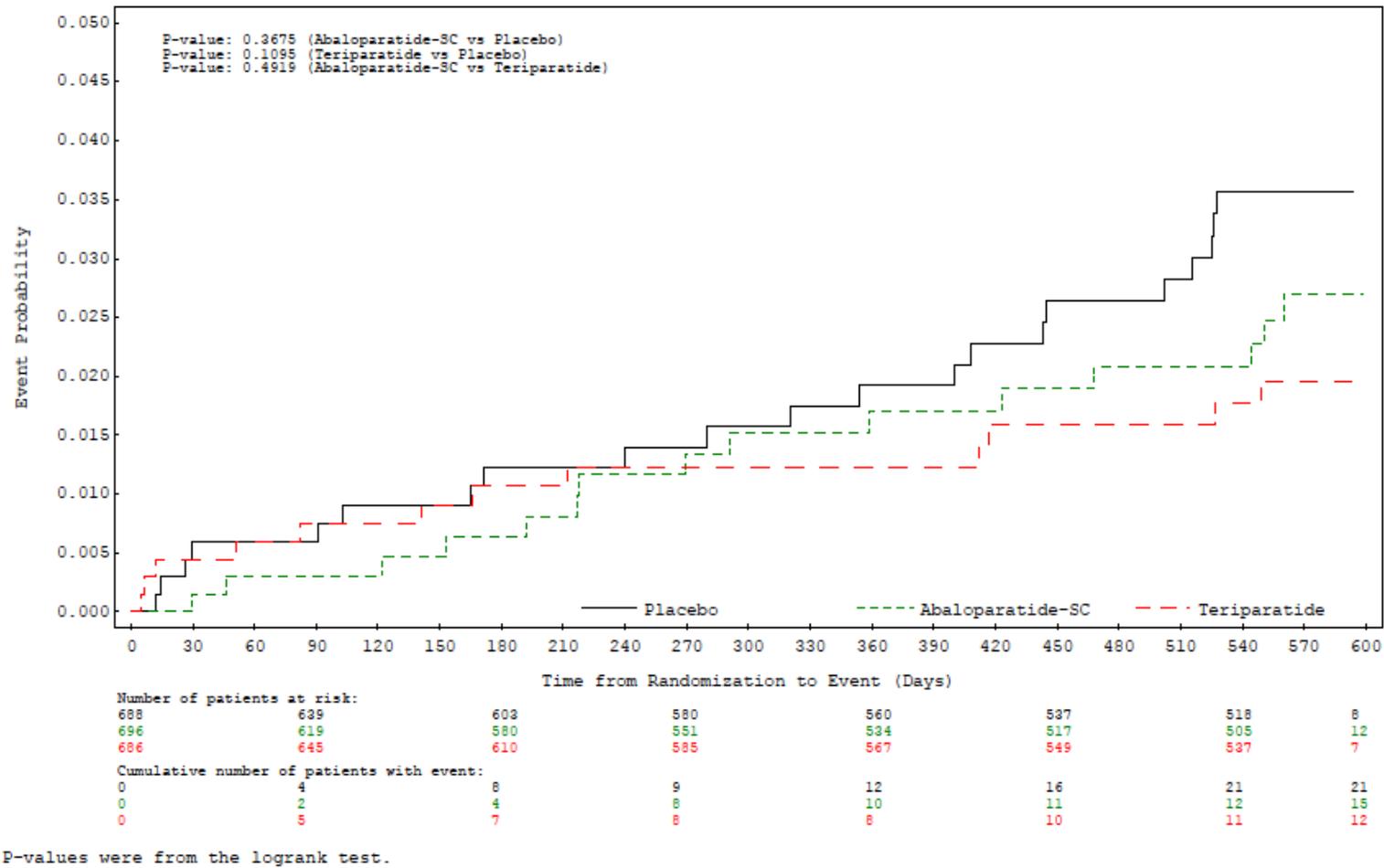


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

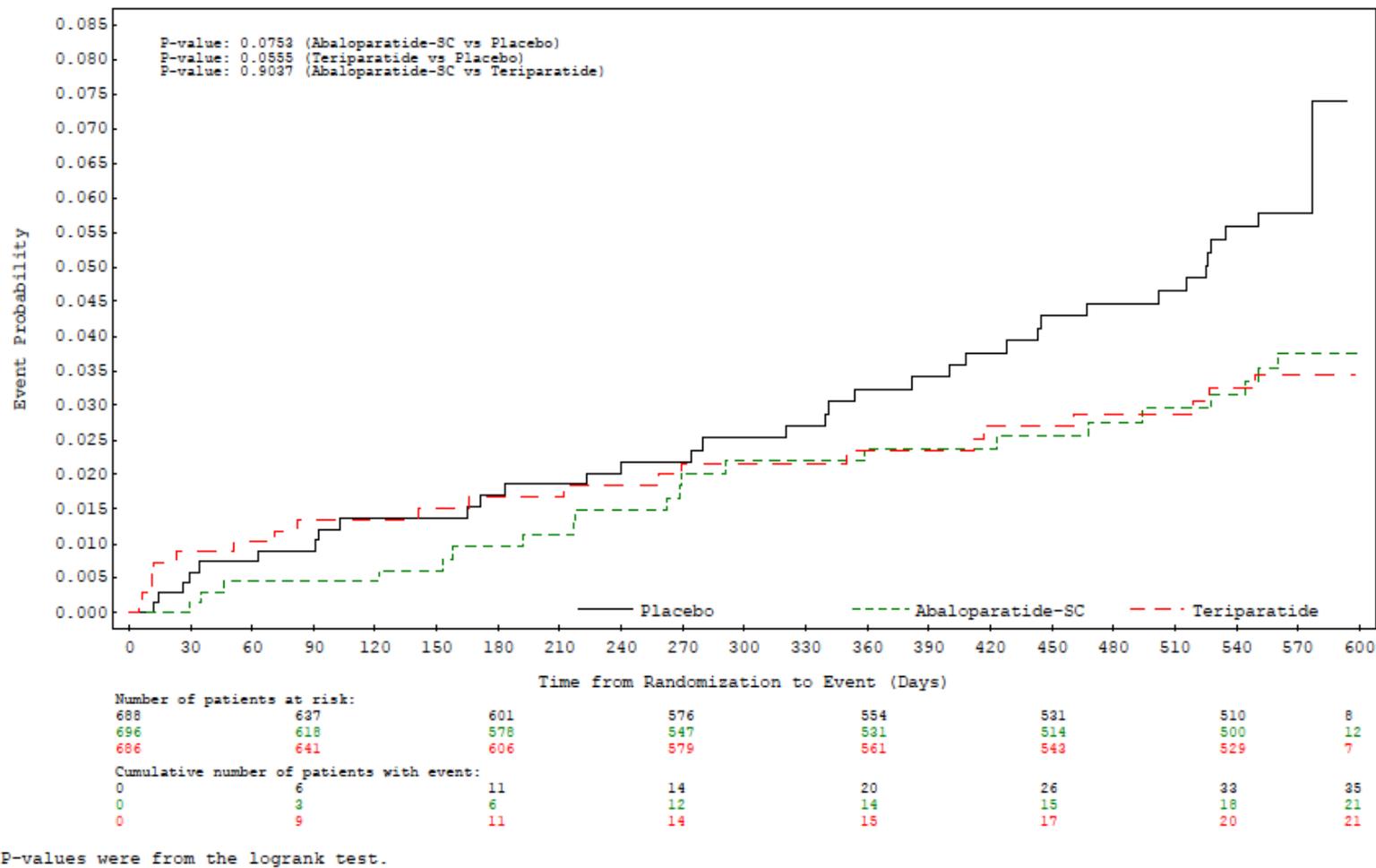
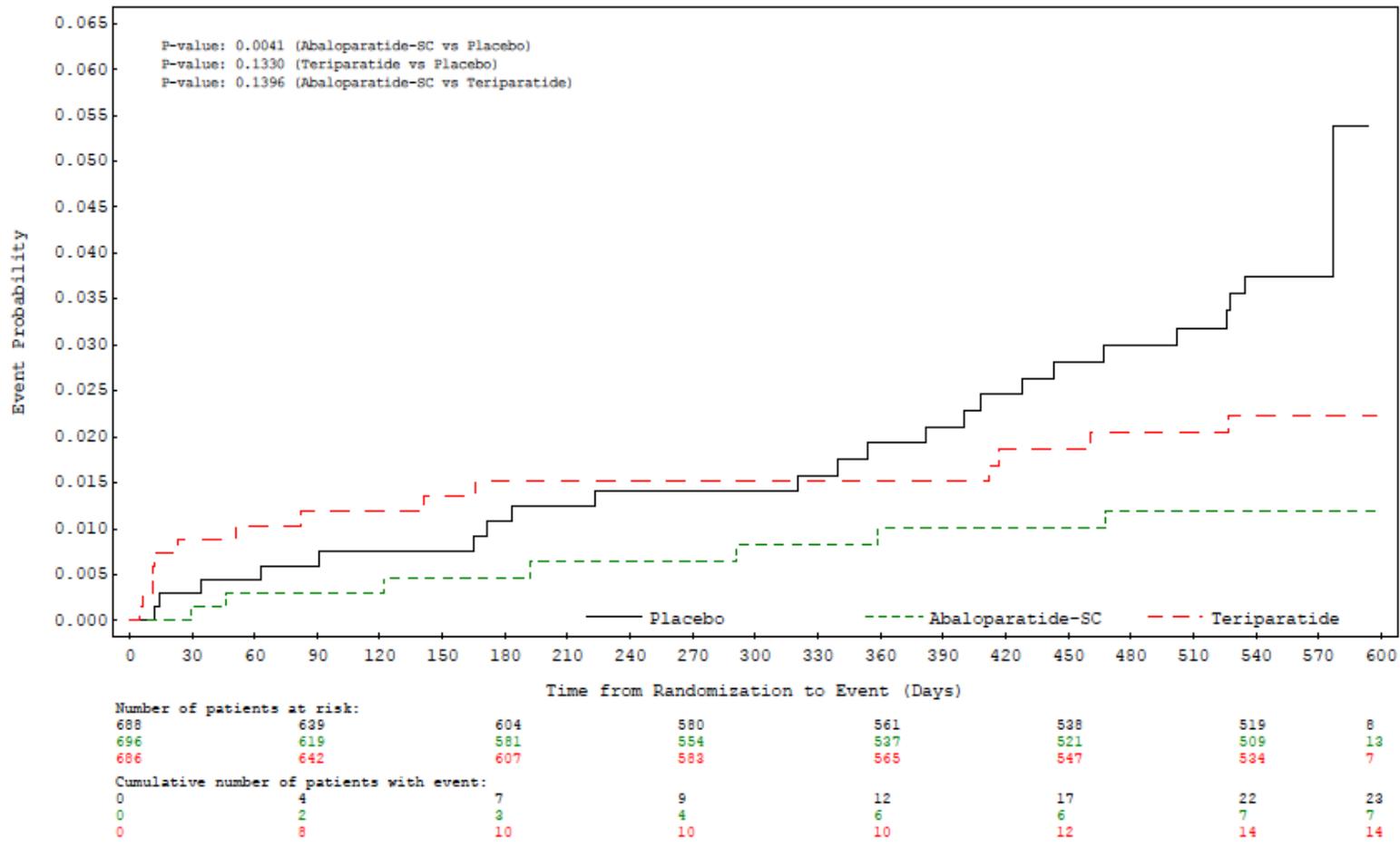


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Fraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

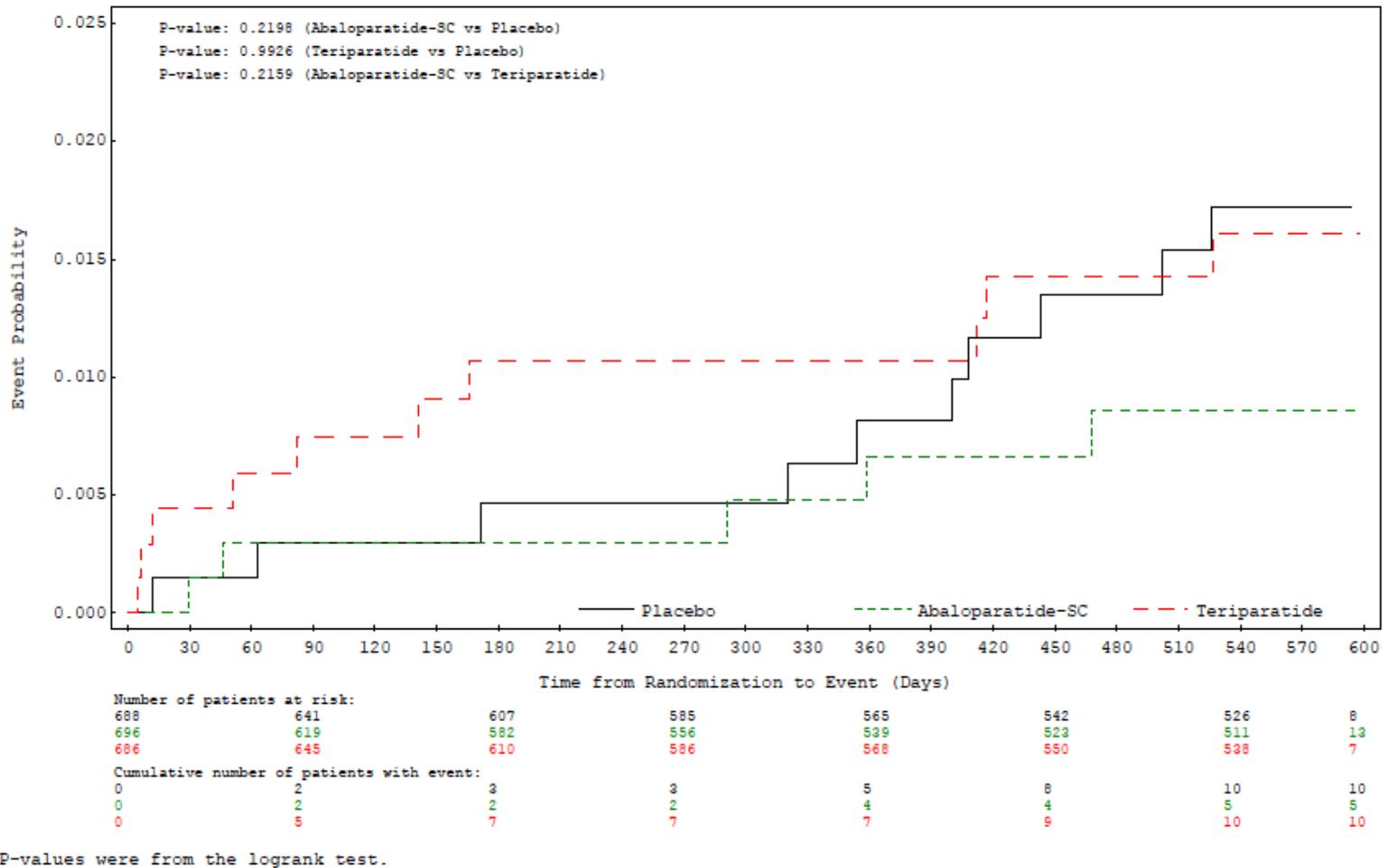
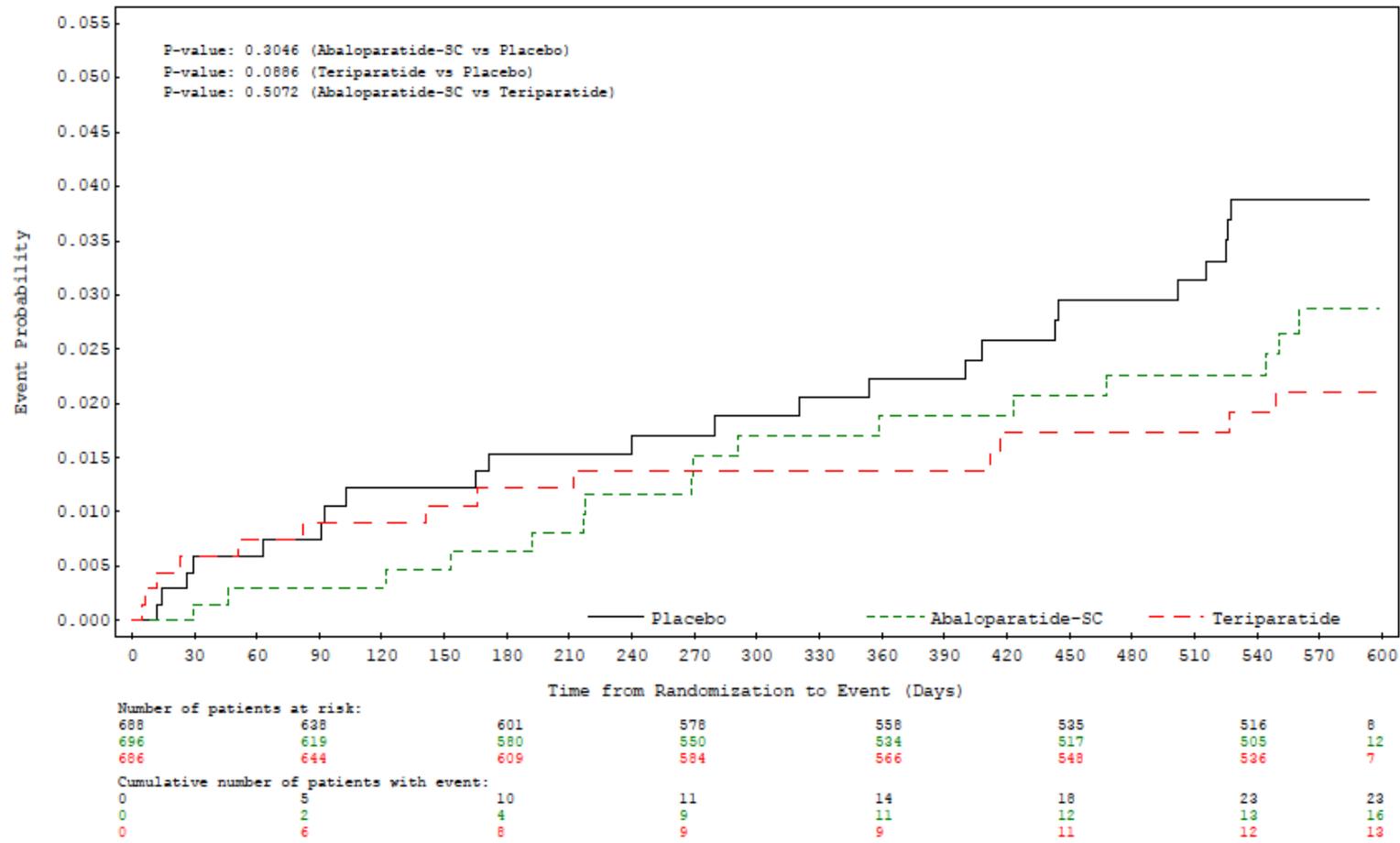


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Handgelenksfraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF unabhängig von der Trauma-Intensität (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

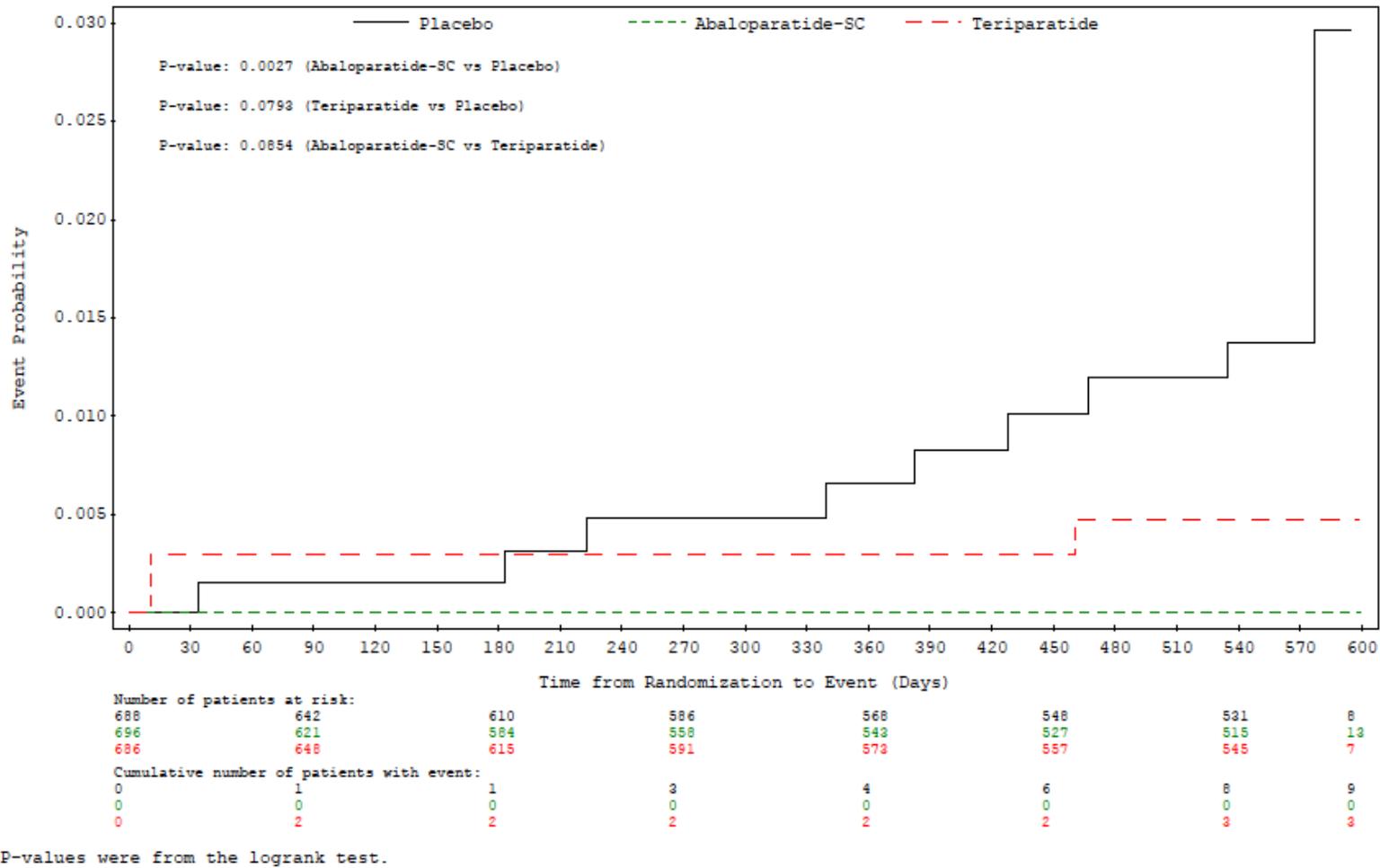
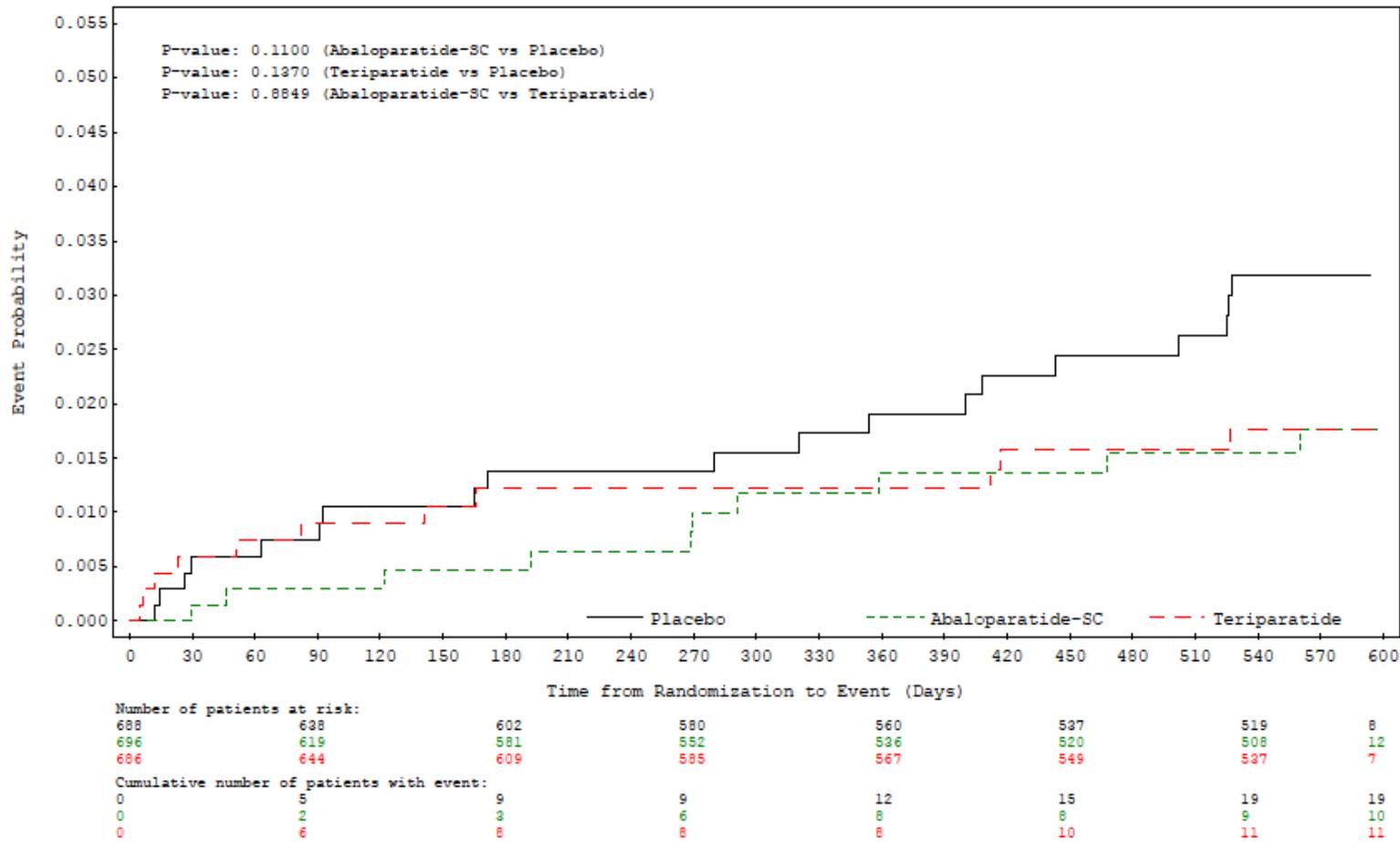
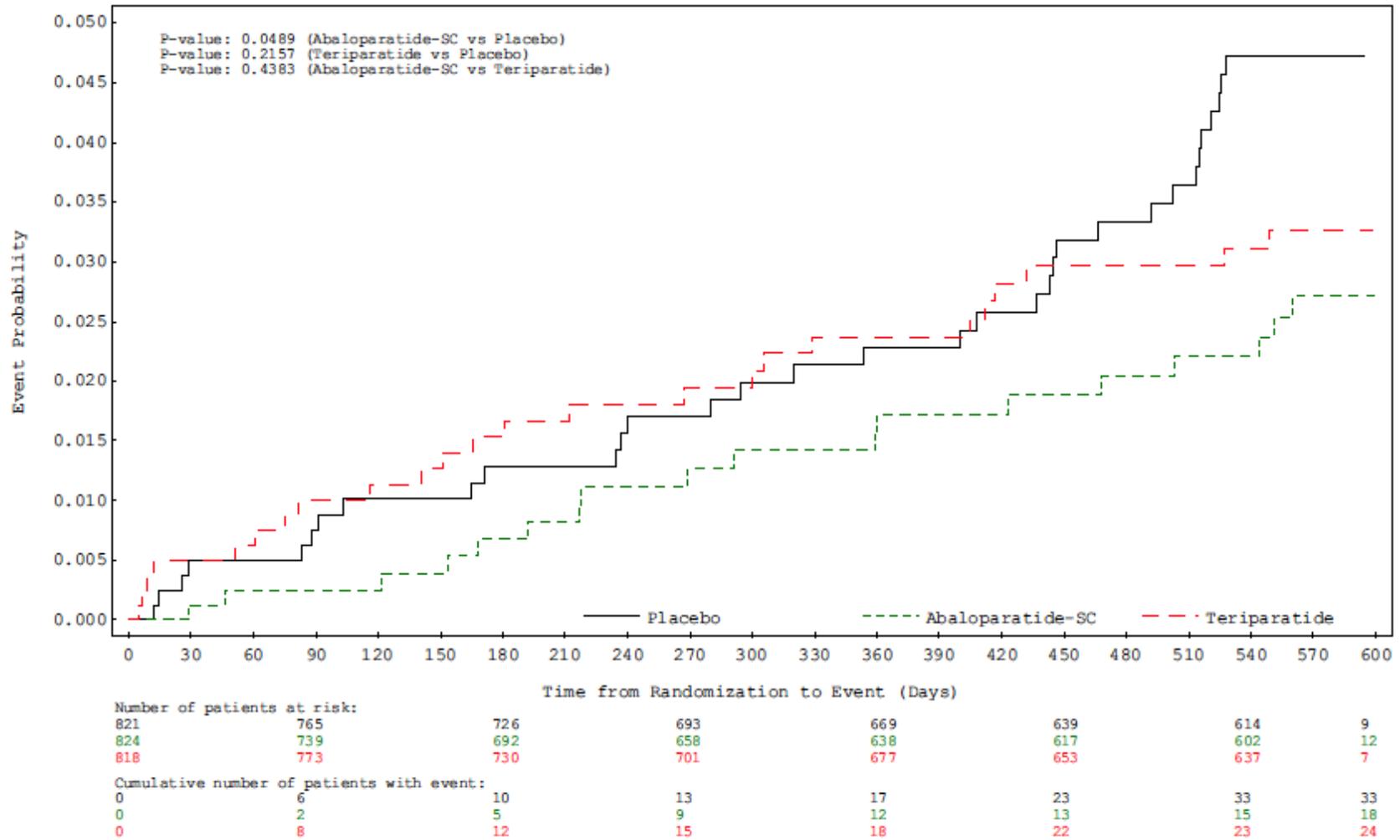


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Wirbelkörperfraktur (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



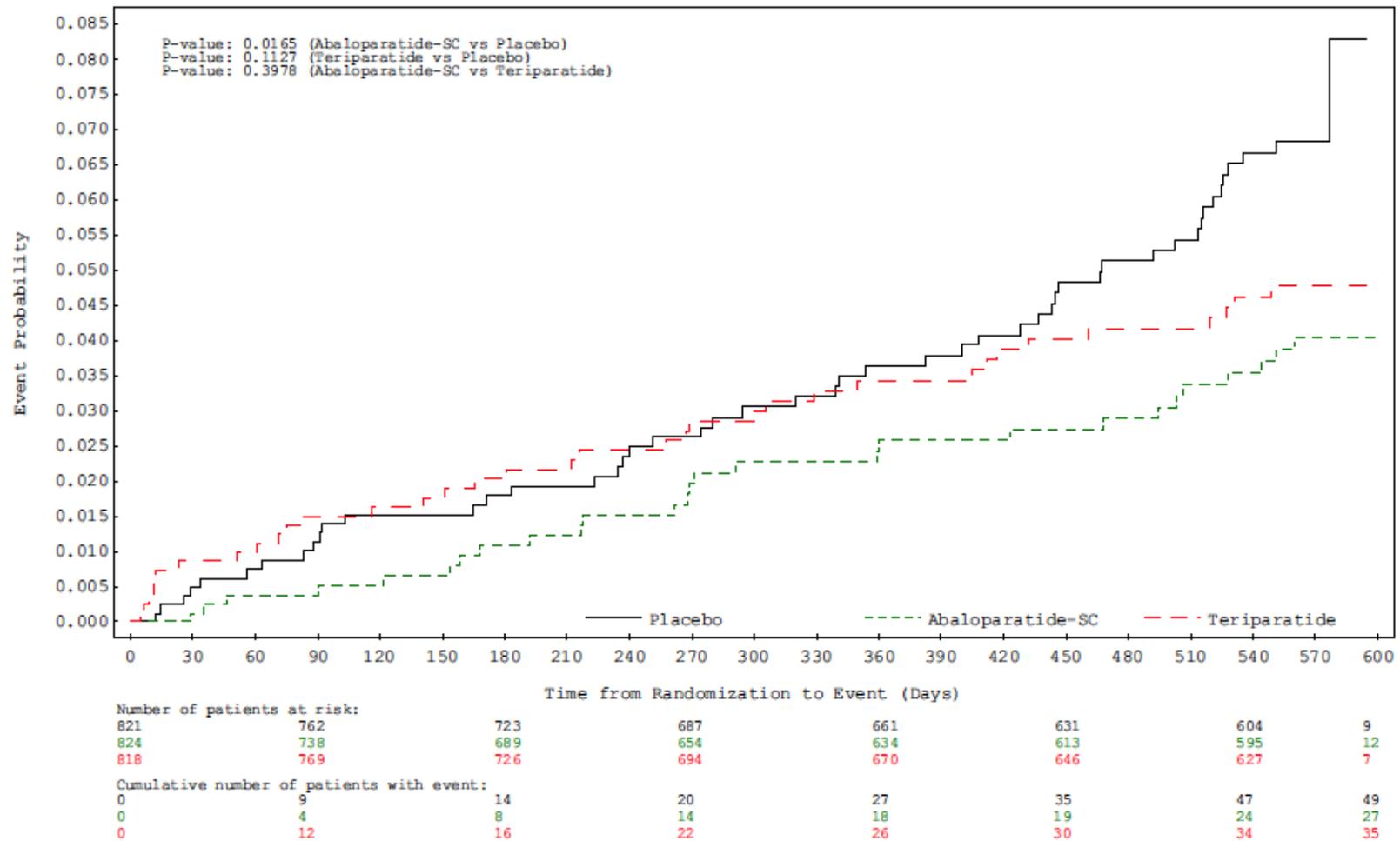
P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major NVF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



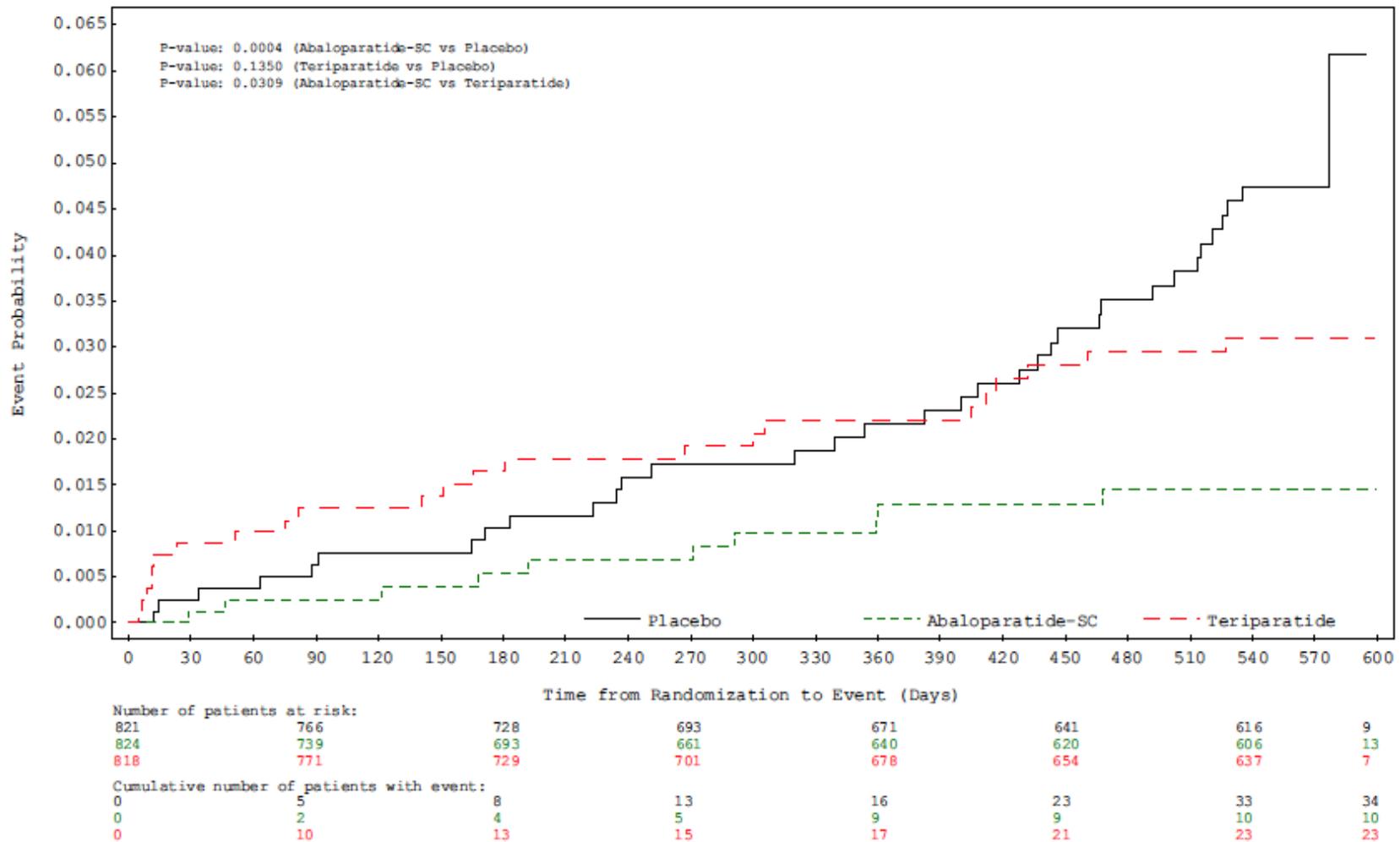
P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



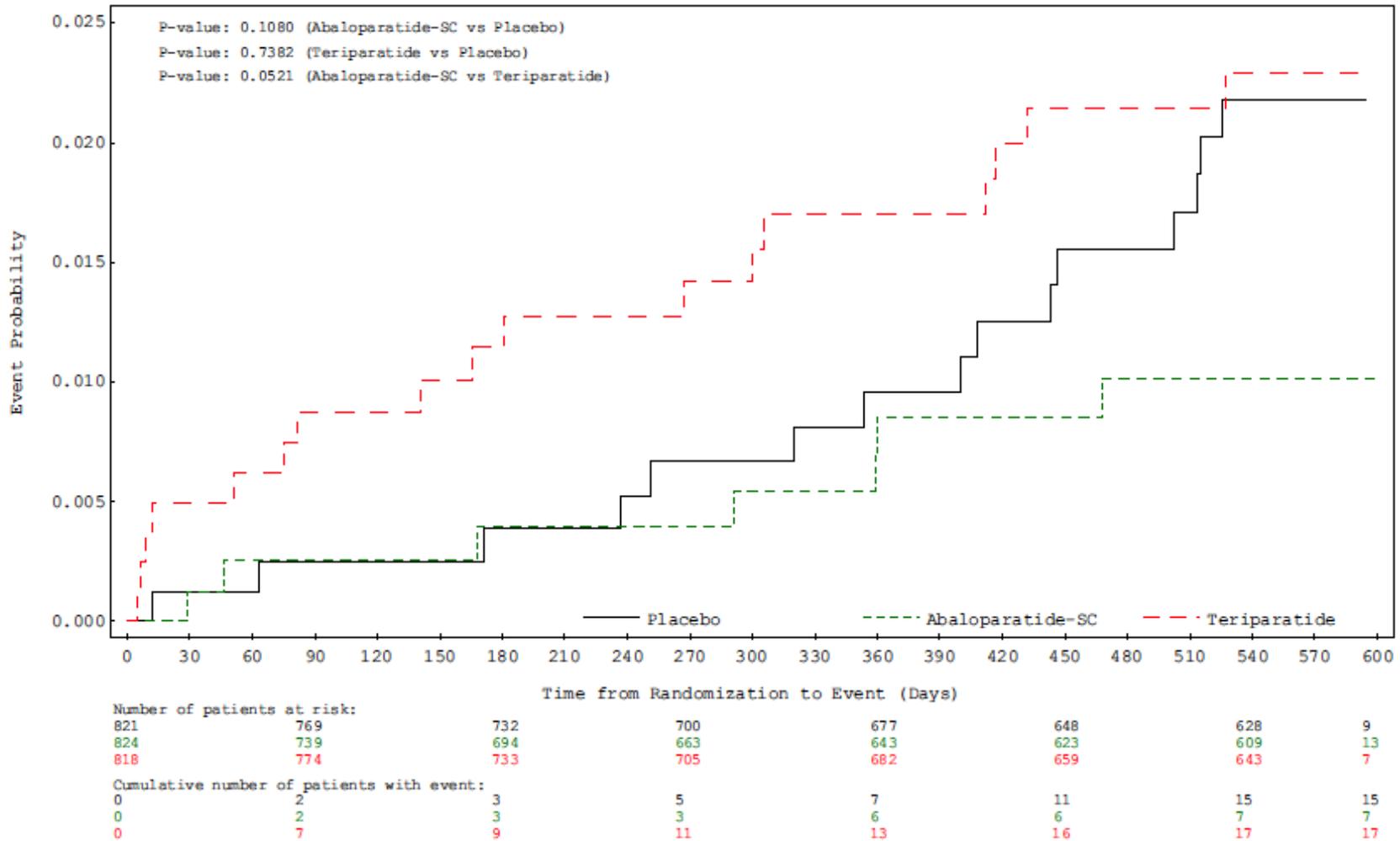
P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Fraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



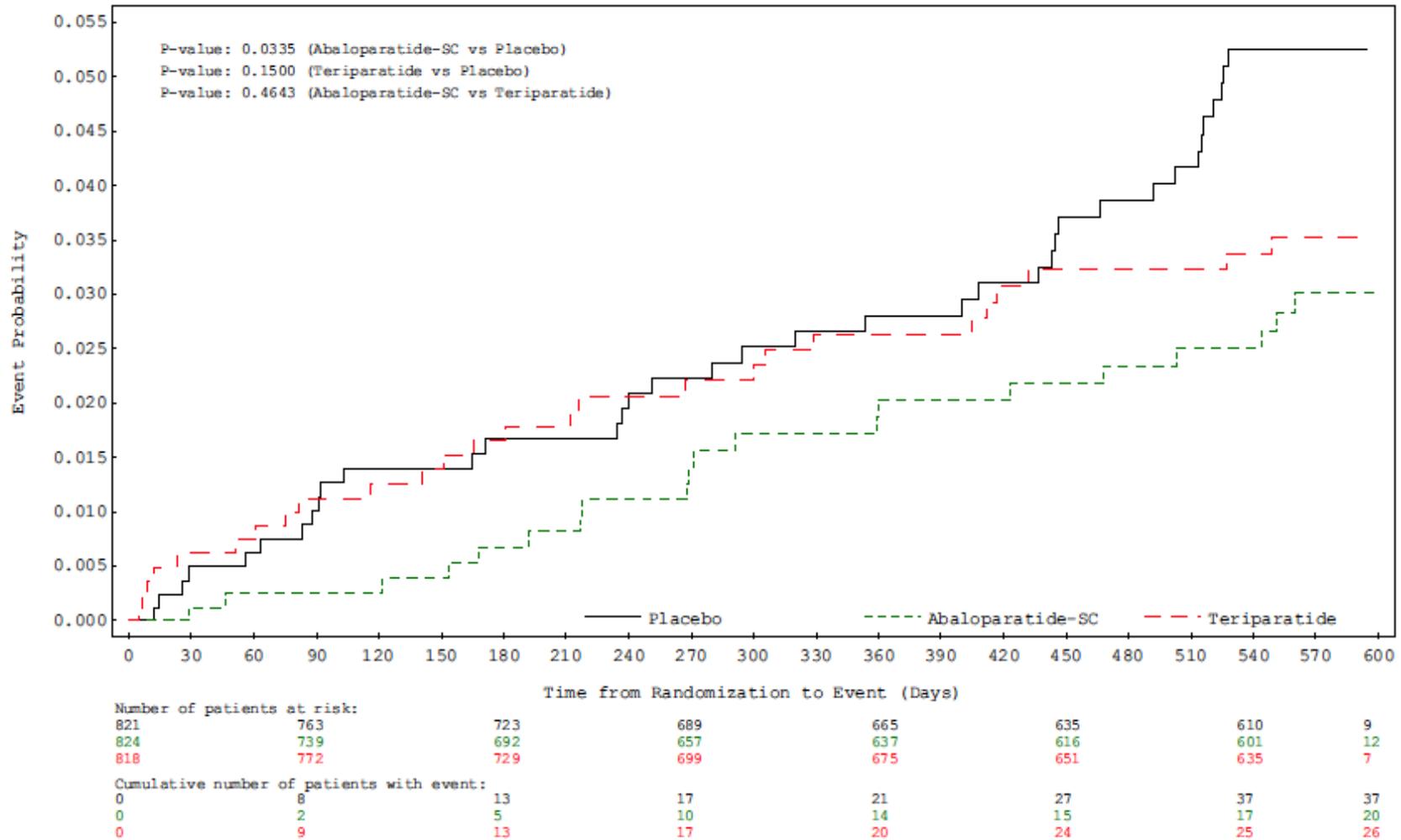
P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



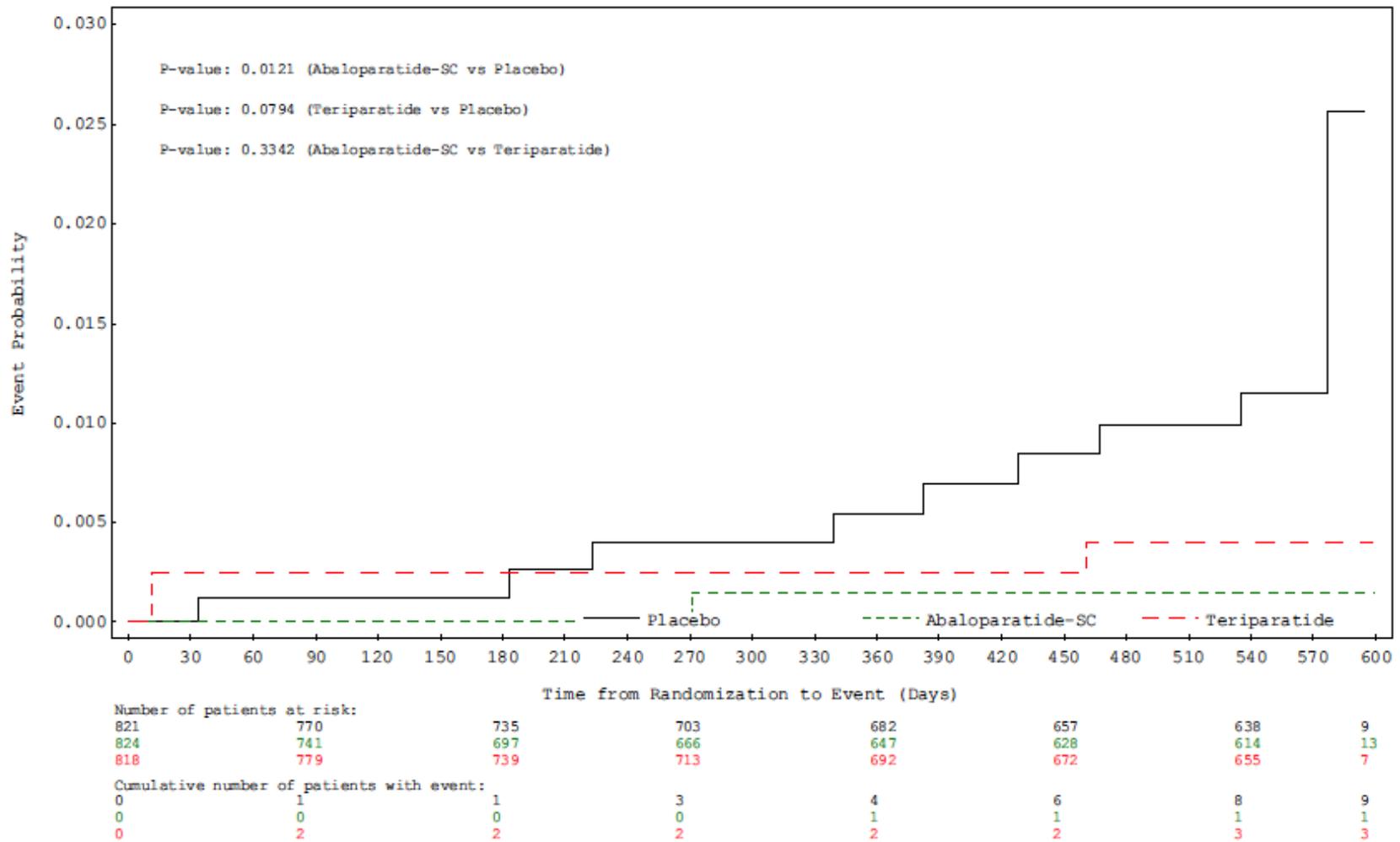
P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Handgelenksfraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



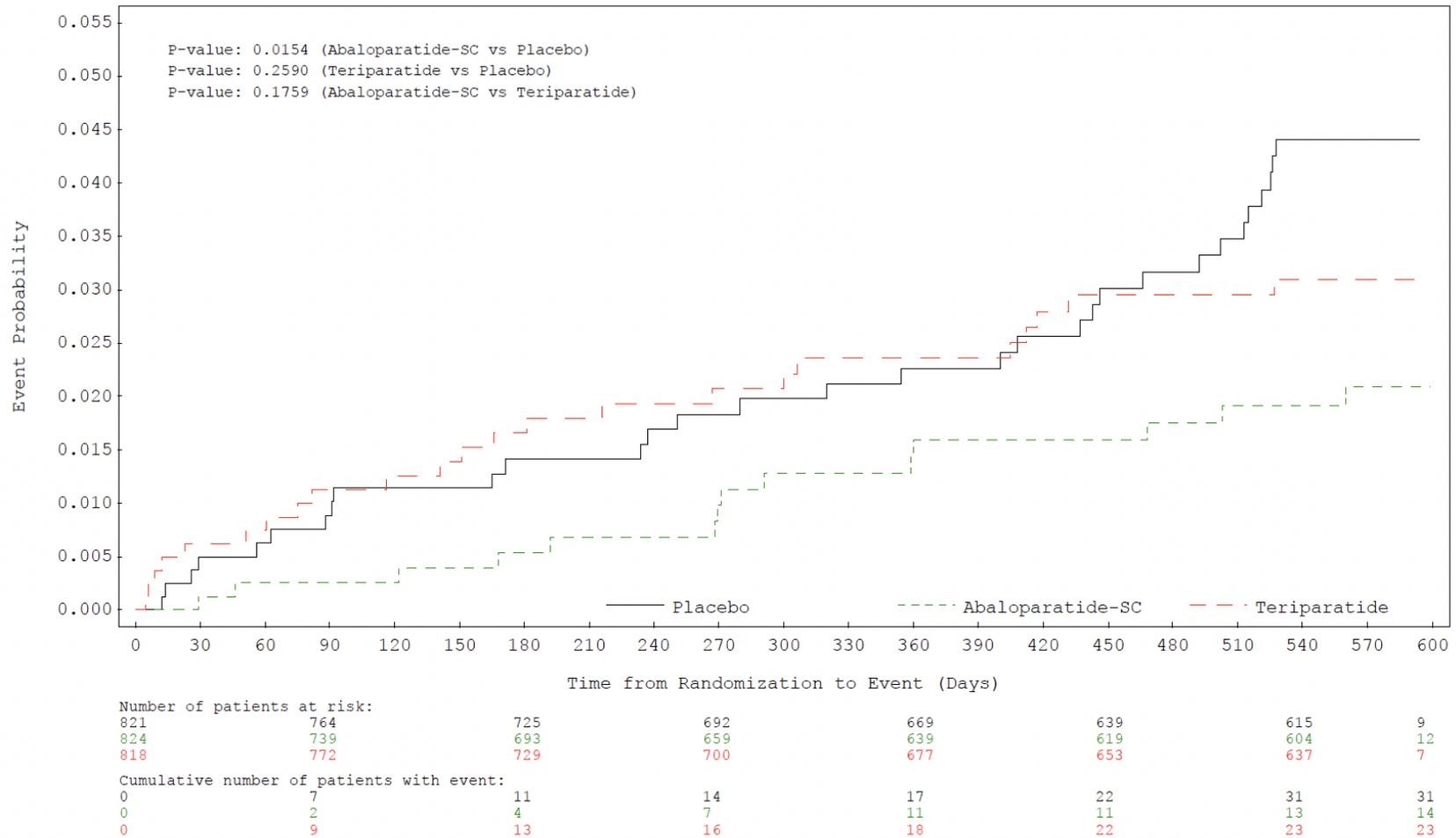
P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF unabhängig von der Trauma-Intensität (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer klinischen Wirbelkörperfraktur (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



P-values were from the logrank test.

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major NVF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.3.1.4 Morbidität – Knochenmineraldichte (BMD)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-34: Operationalisierung des Endpunkts Knochenmineraldichte (BMD)

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>In der Studie ACTIVE wurde die prozentuale Veränderung der BMD gegenüber der Baseline (Visite 1) nach 6 Monaten (Visite 6), nach 12 Monaten (Visite 8) sowie am Ende der 18-monatigen Behandlung (Visite 9) für folgende drei Lokalisationen mittels DXA-Knochendichtemessung erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hüfte • Schenkelhals • Lendenwirbelsäule (L1-L4). <p>Für jede Patientin musste dasselbe DXA-Gerät für alle Bewertungen der BMD verwendet werden. Die CRO der zentralen Bildgebung bestätigte die Akzeptanz jedes DXA-Scans mit den Studienzentren. Wenn ein Scan aus technischen oder anderen Gründen nicht akzeptabel war, wurde so bald wie möglich ein weiterer Scan durchgeführt. Die prüfärztlichen Fachpersonen waren während der gesamten Studie gegenüber den Ergebnissen aller DXA-Folgescans verblindet, es sei denn, es wurde ein Sicherheitsproblem durch die unabhängige begutachtende Fachperson (Fachrichtung Radiologie) festgestellt. Bei der Analyse eines bestimmten Scans hatte die auswertende Person (Fachrichtung Radiologie) Zugang zu allen anderen Scans und Scan-Ergebnissen für diese Patientin.</p> <p>Ein Manual des zentralen Auswerters lieferte zudem genaue Vorgaben zur Standardisierung der DXA-Scanverfahren zwischen den an dieser Studie teilnehmenden Zentren sowie zur Durchführung von Maßnahmen der Qualitätskontrolle der verwendeten Geräte. Bei mangelnder</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Bildqualität oder anderen technischen Fehlern konnte der DXA-Scan wiederholt werden.</p> <p>Die Analysen basieren auf der ITT-Population und berücksichtigen alle Patientinnen, für die zu Studienbeginn (Visite 1) und mindestens einmal im Verlauf der Studie BMD-Daten vorlagen. Gemäß Studienprotokoll war eine Auswertung des Endpunktes Knochenmineraldichte basierend auf der Safety-Population geplant, welche mit dem Anteil der Patientinnen der ITT, die die oben genannten Bedingungen für das Vorliegen von BMD-Daten erfüllen, entspricht. Fehlende BMD-Daten nach der Baseline-Messung wurden mittels der LOCF-Methode ersetzt. Änderungen in der BMD wurden mittels ANCOVA ausgewertet. Die mittlere Änderung der BMD im Studienverlauf wird zudem graphisch dargestellt.</p>
<p>ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ANCOVA: Analysis of Covariance; BMD: Knochenmineraldichte (bone mineral density); CRO: Clinical Research Organisation; DXA: Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual energy x-ray absorptiometry); ITT: Intention-to-Treat; LOCF: Last Observation Carried Forward</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	niedrig
<p>^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.</p> <p>ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ITT: Intention-to-Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) in der Studie ACTIVE wurde anhand der ITT-Population durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle Patientinnen, für die zu Studienbeginn (Visite 1) und mindestens einmal im Studienverlauf BMD-Daten vorlagen. Dies traf für nahezu alle Patientinnen der ITT-Population (99,7 % im Abaloparatid-Arm, 100 % im Teriparatid-Arm) zu. Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Knochenmineraldichte (BMD). Die bildgebenden Daten, einschließlich DXA für

die BMD (Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals) wurden zentral und verblindet ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 signifikante Vorteile zugunsten von Abaloparatid. So lagen für die Zeitpunkte 6 und 12 Monate im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant höhere Zunahmen der BMD für alle drei ausgewerteten Lokalisationen (Hüfte (Tabelle 4-36), Schenkelhals (Tabelle 4-37), Lendenwirbelsäule (Tabelle 4-38)) im Vergleich zum Teriparatid-Arm vor. Auch nach 18 Monaten war der prozentuale BMD-Anstieg der Hüfte (Tabelle 4-36; LS-MW-Differenz 0,357 [95 %-KI: 0,054; 0,661]; $p = 0,0211$) sowie des Schenkelhalses (Tabelle 4-37; LS-MW-Differenz 0,366 [95 %-KI: 0,019; 0,713]; $p = 0,0389$) statistisch signifikant höher als im Teriparatid-Arm.

Unter Abaloparatid wurde somit ein schnellerer prozentualer Anstieg der BMD der Hüfte erreicht: So betrug die mittlere prozentuale BMD-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 6 Monaten bei Abaloparatid $2,04 \pm 2,48$ %, während eine ähnliche Veränderung gegenüber dem Ausgangswert ($2,17 \pm 2,91$ %) im Teriparatid-Arm erst nach 12 Monaten erreicht wurde. Ebenso dauerte es 18 Monate, bis im Teriparatid-Arm ($2,96 \pm 3,33$ %) eine ähnliche BMD der Hüfte erreicht wurde wie sie im Abaloparatid-Arm ($2,79 \pm 2,97$ %) bereits nach 12 Monaten vorlag (Abbildung 4-17).

Ebenso traten im Abaloparatid-Arm schnellere und deutlichere Anstiege der BMD am Schenkelhals auf (Abbildung 4-19).

Bezogen auf die BMD der Lendenwirbelsäule wurde auch hier zunächst ein schnellerer und deutlicherer Anstieg der BMD unter Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid erzielt (Monat 6 und 12). Der prozentuale Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule war nach 18 Monaten im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm vergleichbar ($p = 0,7861$) (Tabelle 4-38).

Ergebnisse zum Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-36 (BMD der Hüfte), Tabelle 4-37 (BMD des Schenkelhalses) und Tabelle 4-38 (BMD der Lendenwirbelsäule). Insgesamt sind die Ergebnisse des Endpunkts Knochenmineraldichte (BMD) zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studien-

zentren 131 und 132 konsistent, die statistisch signifikanten Vorteile zugunsten von Abaloparatid liegen in beiden betrachteten Analysepopulationen vor.

Tabelle 4-36: Prozentuale Veränderung der BMD der Hüfte (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Visite	Abaloparatid			Teriparatid			Abaloparatid vs. Teriparatid	
	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	LS-MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132								
Baseline	694/696	0,7637 (0,0911)	-	686/686	0,7696 (0,0954)	-	-	-
Monat 6	694/696	0,7788 (0,0910)	2,038 (2,4797)	686/686	0,7803 (0,0958)	1,425 (2,3687)	0,604 [0,301; 0,908]	< 0,0001
Monat 12	694/696	0,7846 (0,0925)	2,791 (2,9661)	686/686	0,7857 (0,0955)	2,169 (2,9108)	0,612 [0,309; 0,916]	< 0,0001
Monat 18	694/696	0,7887 (0,0942)	3,328 (3,4061)	686/686	0,7918 (0,0965)	2,961 (3,3284)	0,357 [0,054; 0,661]	0,0211

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Abaloparatid			Teriparatid			Abaloparatid vs. Teriparatid	
	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	LS-MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet								
Baseline	822/824	0,7664 (0,0903)	-	818/818	0,7726 (0,0943)	-	-	-
Monat 6	822/824	0,7819 (0,0905)	2,074 (2,5513)	818/818	0,7826 (0,0947)	1,329 (2,3847)	0,718 [0,434; 1,001]	< 0,0001
Monat 12	822/824	0,7880 (0,0924)	2,869 (3,0559)	818/818	0,7877 (0,0944)	2,030 (2,9162)	0,811 [0,527; 1,095]	< 0,0001
Monat 18	822/824	0,7924 (0,0943)	3,441 (3,5064)	818/818	0,7937 (0,0955)	2,807 (3,3305)	0,607 [0,324; 0,891]	< 0,0001
^a P-Wert auf Basis des ANCOVA-Modells. Fehlende BMD-Daten wurden mit Hilfe der LOCF-Methode berechnet. n: Anzahl der Patientinnen, für die Werte zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline vorlagen; N: Anzahl der Patientinnen der ITT-Population im Behandlungsarm ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; LS-MW-Differenz: <i>Least square Mittelwert-Differenz</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)								

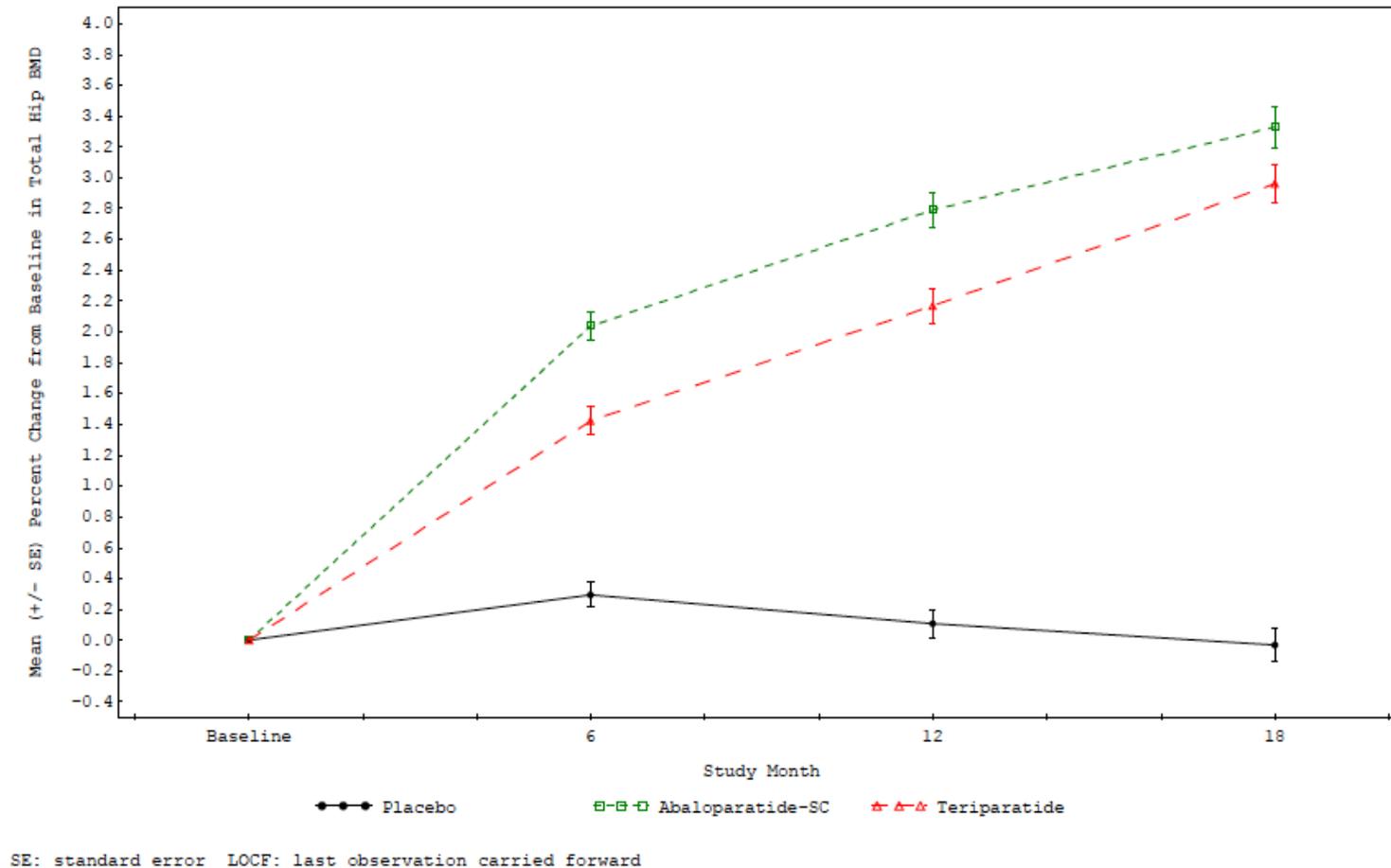
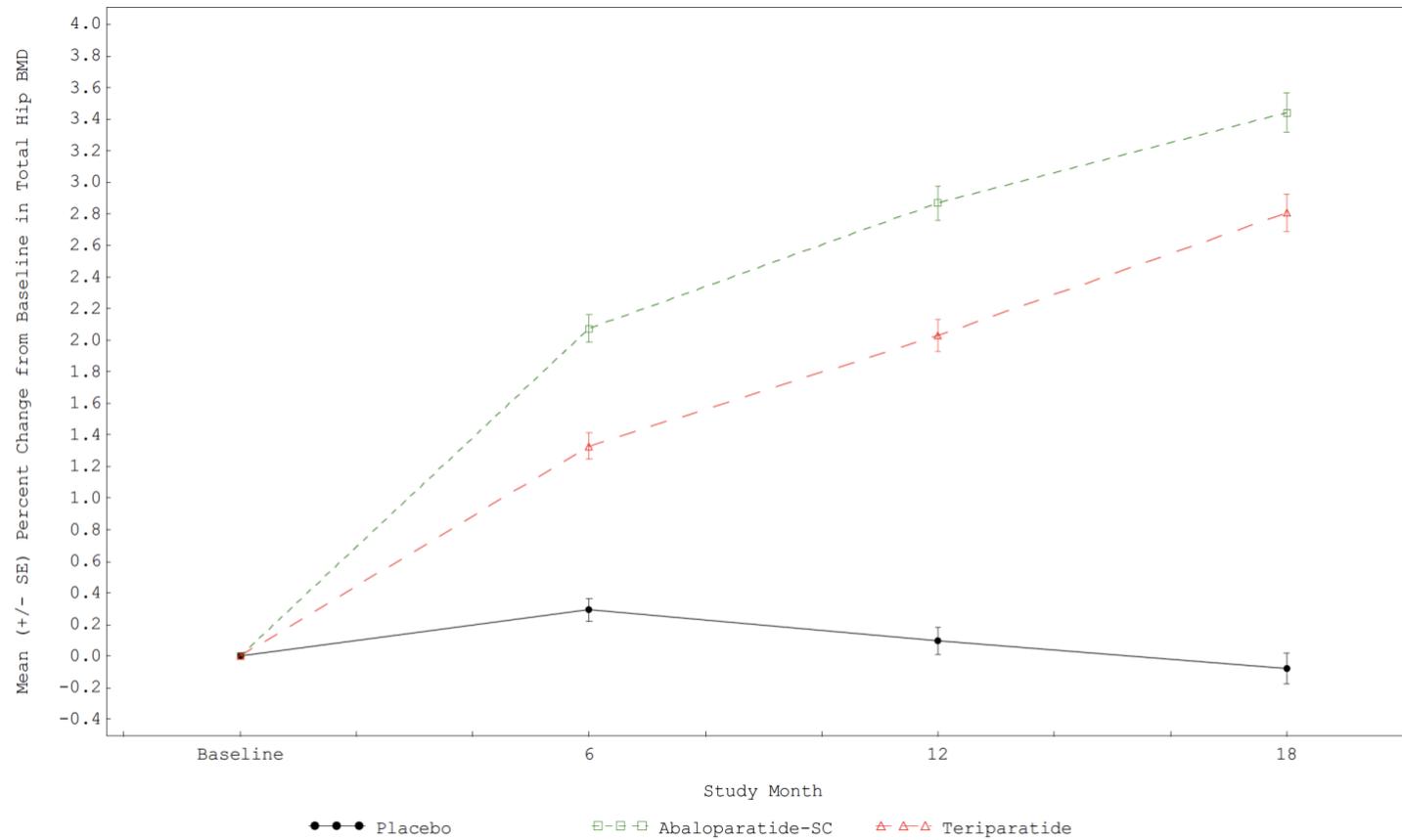


Abbildung 4-17: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der Hüfte im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



SE: standard error LOCF: last observation carried forward

Abbildung 4-18: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der Hüfte im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Tabelle 4-37: Prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Visite	Abaloparatid			Teriparatid			Abaloparatid vs. Teriparatid	
	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	LS-MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132								
Baseline	694/696	0,7304 (0,0902)	-	686/686	0,7360 (0,0941)	-	-	-
Monat 6	694/696	0,7404 (0,0910)	1,421 (2,9319)	686/686	0,7421 (0,0928)	0,900 (2,8702)	0,515 [0,168; 0,862]	0,0037
Monat 12	694/696	0,7451 (0,0936)	2,039 (3,3844)	686/686	0,7461 (0,0933)	1,471 (3,2923)	0,562 [0,214; 0,909]	0,0015
Monat 18	694/696	0,7496 (0,0947)	2,676 (3,9737)	686/686	0,7523 (0,0946)	2,304 (3,4582)	0,366 [0,019; 0,713]	0,0389

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Abaloparatid			Teriparatid			Abaloparatid vs. Teriparatid	
	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	LS-MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet								
Baseline	822/824	0,7302 (0,0909)	-	818/818	0,7367 (0,0962)	-	-	-
Monat 6	822/824	0,7411 (0,0918)	1,543 (3,0689)	818/818	0,7421 (0,0955)	0,804 (2,8970)	0,708 [0,375; 1,040]	< 0,0001
Monat 12	822/824	0,7461 (0,0951)	2,207 (3,5607)	818/818	0,7465 (0,0961)	1,410 (3,3752)	0,766 [0,434; 1,098]	< 0,0001
Monat 18	822/824	0,7511 (0,0965)	2,900 (4,2056)	818/818	0,7527 (0,0967)	2,264 (3,5704)	0,605 [0,272; 0,937]	0,0004
^a P-Wert auf Basis des ANCOVA-Modells. Fehlende BMD-Daten wurden mit Hilfe der LOCF-Methode berechnet. n: Anzahl der Patientinnen, für die Werte zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline vorlagen; N: Anzahl der Patientinnen der ITT-Population im Behandlungsarm ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; LS-MW-Differenz: <i>Least square Mittelwert-Differenz</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)								

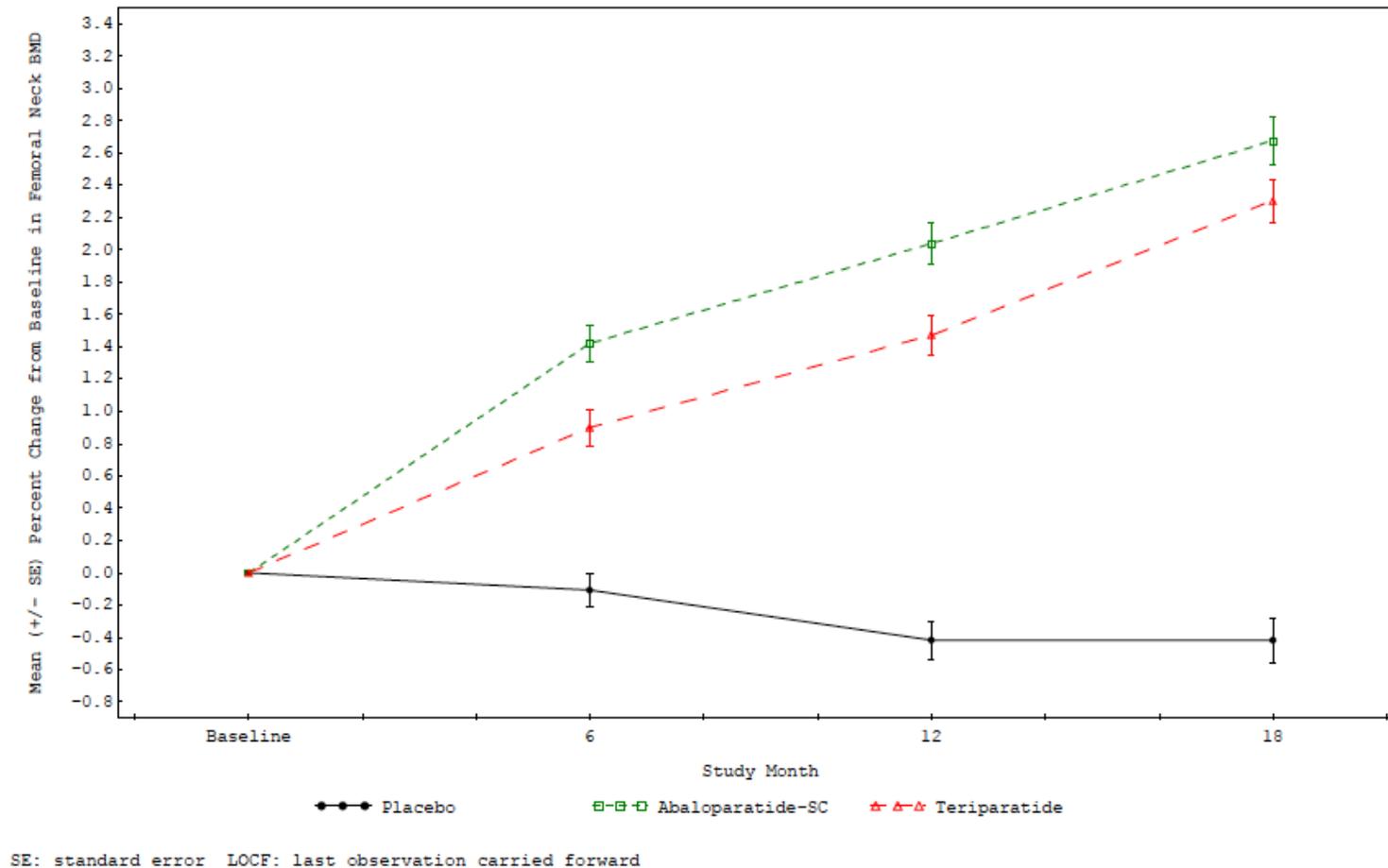
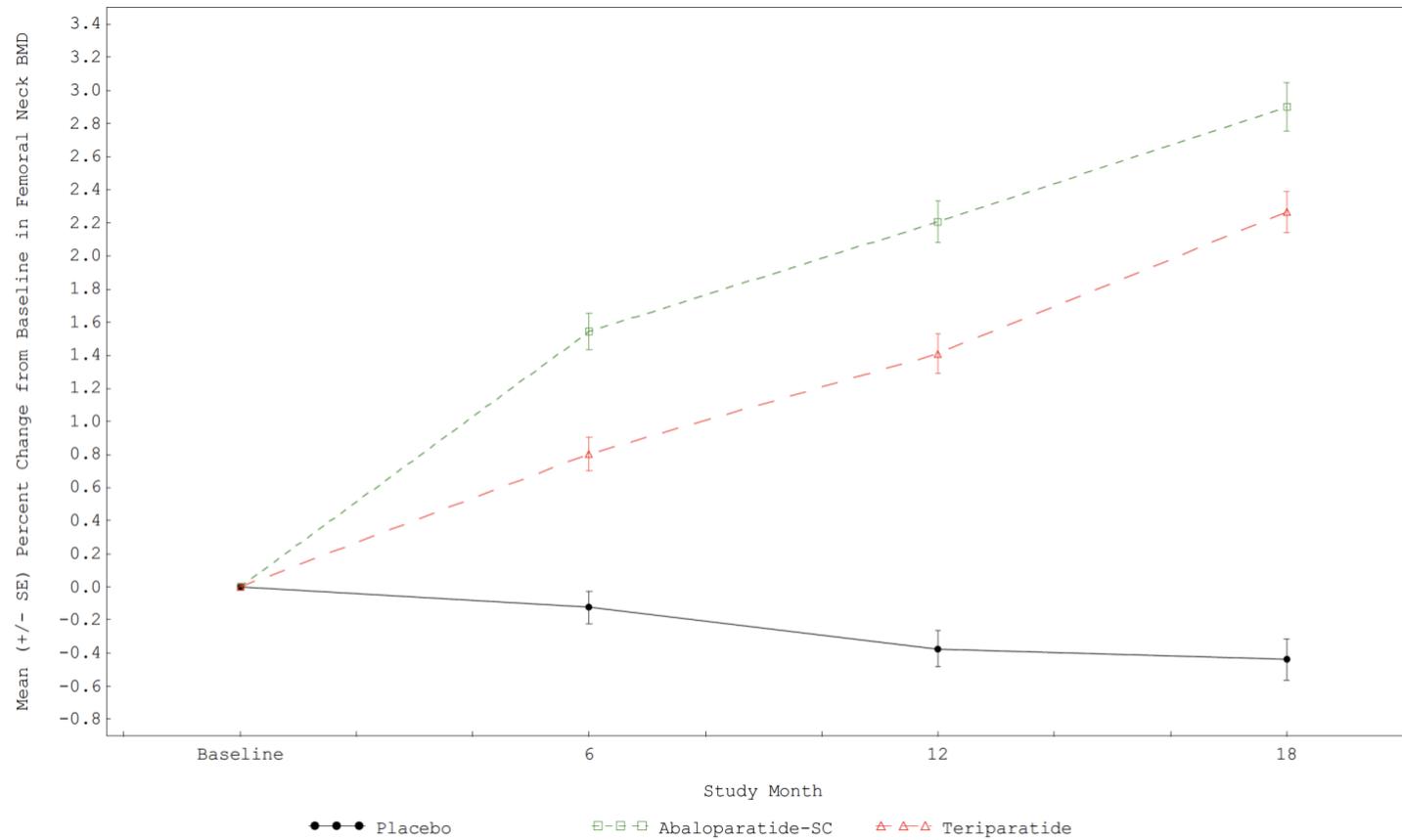


Abbildung 4-19: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



SE: standard error LOCF: last observation carried forward

Abbildung 4-20: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Tabelle 4-38: Prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule (ITT-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Visite	Abaloparatid			Teriparatid			Abaloparatid vs. Teriparatid	
	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	LS-MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132								
Baseline	695/696	0,8248 (0,1056)	-	686/686	0,8287 (0,1068)	-	-	-
Monat 6	695/696	0,8724 (0,1126)	5,877 (5,2487)	686/686	0,8685 (0,1136)	4,864 (4,3383)	1,036 [0,408; 1,664]	0,0012
Monat 12	695/696	0,8904 (0,1192)	8,062 (6,7246)	686/686	0,8895 (0,1165)	7,435 (5,4057)	0,650 [0,022; 1,278]	0,0423
Monat 18	695/696	0,8990 (0,1243)	9,092 (7,5904)	686/686	0,9041 (0,1207)	9,202 (6,2799)	-0,087 [-0,714; 0,541]	0,7861

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Visite	Abaloparatid			Teriparatid			Abaloparatid vs. Teriparatid	
	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	n/N	MW (SD) g/cm ²	Veränderung gegenüber Baseline (%) MW (SD)	LS-MW-Differenz [95 %-KI]	p-Wert ^a
<i>Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet</i>								
Baseline	823/824	0,8291 (0,1093)	-	818/818	0,8314 (0,1082)	-	-	-
Monat 6	823/824	0,8771 (0,1167)	5,901 (5,1736)	818/818	0,8710 (0,1136)	4,843 (4,3118)	1,046 [0,472; 1,619]	0,0004
Monat 12	823/824	0,8961 (0,1234)	8,194 (6,7151)	818/818	0,8919 (0,1163)	7,401 (5,3822)	0,780 [0,206; 1,353]	0,0077
Monat 18	823/824	0,9045 (0,1276)	9,202 (7,5361)	818/818	0,9061 (0,1206)	9,123 (6,2824)	0,068 [-0,505; 0,642]	0,8155
^a P-Wert auf Basis des ANCOVA-Modells. Fehlende BMD-Daten wurden mit Hilfe der LOCF-Methode berechnet. n: Anzahl der Patientinnen, für die Werte zu Baseline und mindestens einem Zeitpunkt nach Baseline vorlagen; N: Anzahl der Patientinnen der ITT-Population im Behandlungsarm ANCOVA: <i>Analysis of Covariance</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i> ; KI: Konfidenzintervall; LOCF: <i>Last Observation Carried Forward</i> ; LS-MW-Differenz: <i>Least square Mittelwert-Differenz</i> ; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>)								

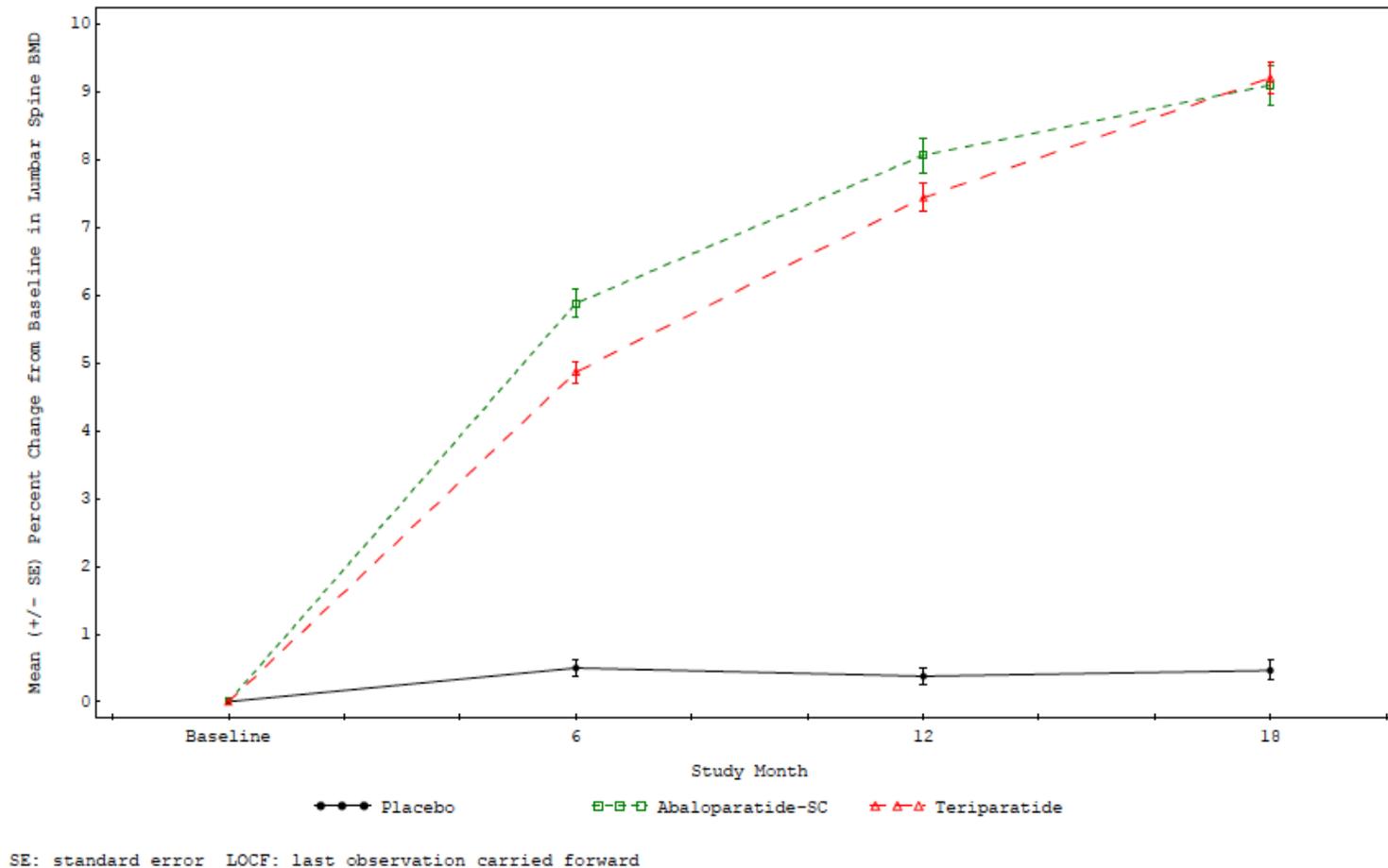
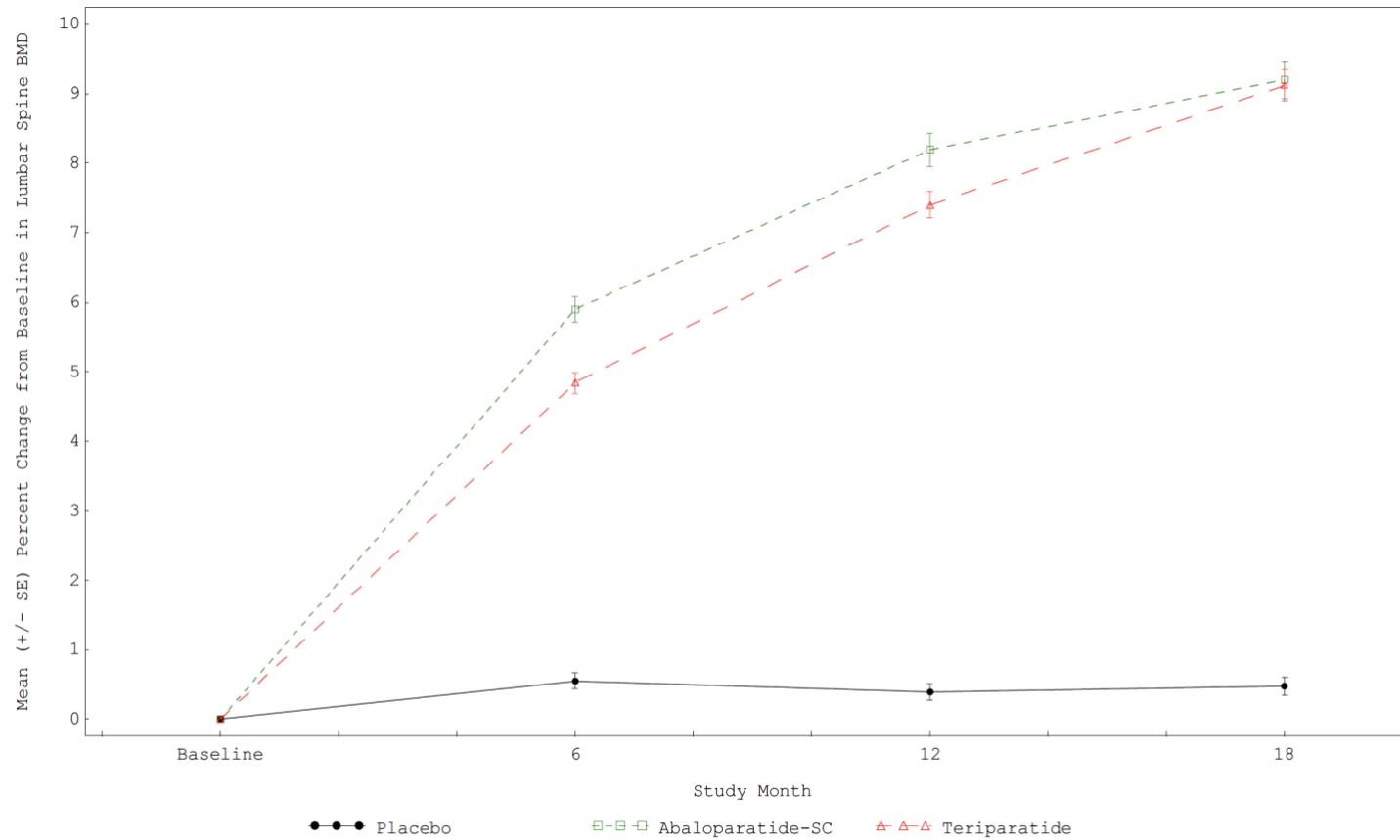


Abbildung 4-21: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der LWS im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)



SE: standard error LOCF: last observation carried forward

Abbildung 4-22: Mittlere (+/- SE) prozentuale Veränderung der BMD der LWS im Zeitverlauf unter Verwendung von LOCF (ITT-Population inkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.3.1.5 Nebenwirkungen – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>In der Studie ACTIVE wurden UE, die am oder nach dem Tag der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten, bis zur Follow-up-Visite (Visite 10) oder 33 Tage (= 30 Tage + 3 Tage Besuchsfenster) nach der letzten Dosis der Studienmedikation, je nachdem, welcher Zeitpunkt später lag, erfasst und detailliert ausgewertet. Dabei wurden alle UE unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation entsprechend internationalen Standards erfasst.</p> <p>Alle Ereignisse, die als arzneimittelbedingt, d. h. als in einem möglichen oder wahrscheinlichen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation angesehen wurden, wurden unabhängig vom Datum des Beginns des Ereignisses berichtet. Alle Ereignisse, die zu Beginn der Studie vorhanden waren, sich aber in ihrem Schweregrad verschlechterten oder später von der prüfenden Person als arzneimittelbedingt angesehen wurden, wurden ebenfalls als UE erfasst.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte anhand der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Version 13.1 des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)</i>. Alle Daten wurden nach der Datenbankschließung für die Datenanalyse auf MedDRA 17.1 hochkodiert.</p> <p>Gemäß Studienprotokoll war zudem eine Einteilung der UE nach Schweregrad nach den folgenden Kriterien vorgesehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mild: Wahrnehmung von Anzeichen oder Symptomen, aber leicht tolerierbar. • Moderat: Ausreichendes Unbehagen, um die normalen täglichen Aktivitäten zu beeinträchtigen. • Schwer: Unfähigkeit, normale tägliche Aktivitäten auszuführen. <p>Wenn sich die Intensität/Schwere eines UE innerhalb eines Tages änderte, war die maximale Intensität/Schwere zu erfassen. Änderte sich die Intensität/Schwere über einen längeren Zeitraum, sollten die Änderungen als separate Ereignisse erfasst werden (mit separatem Beginn- und Enddatum für jede Intensität).</p> <p>Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) oder eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zum Tod führte, • lebensbedrohlich war, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts erforderte, • zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität führte, • eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler war oder • ein wichtiges medizinisches Ereignis war, das zwar nicht zum Tod führte, nicht lebensbedrohlich war oder einen Krankenhausaufenthalt erforderte, aber als SUE betrachtet werden konnte, wenn es nach angemessenem medizinischem Ermessen die Patientin gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern könnte, um eines der in den Definitionen für SUE aufgeführten Ergebnisse zu verhindern. <p>Gemäß Anforderungen des G-BA zur Ergebnisdarstellung von UE werden im vorliegenden Dossier folgende UE-Kategorien dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Therapieabbrüche aufgrund von UE

Zur Bewertung von Behandlungsunterschieden wurde die RD, das RR und die OR inkl. zugehörigem 95 %-KI nach der Newcombe-Methode (RD) bzw. Wald-Methode (RR und OR) herangezogen. Der p-Wert wurde aus dem Chi-Quadrat-Test bzw. exakten Test von Fisher (bei Ereignishäufigkeiten < 5 in beiden Behandlungsarmen) ermittelt. Im Falle von Nullzellen wurde eine entsprechende Nullzell-Korrektur (Korrekturwert von 0,5) vorgenommen.

Alle Analysen basieren auf der Safety-Population, welche alle Patientinnen umfasste, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten hatte. Die Patientinnen wurden jeweils dem Studienarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten hatten.

ACTIVE: *Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints*; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OR: *Odds Ratio*; RD: *Risiko-Differenz*; RR: *relatives Risiko*; SUE: *schwerwiegendes UE*; UE: *unerwünschtes Ereignis*

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	hoch
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der Studie ACTIVE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was 99,7 % bzw. 100 % der Patientinnen aus der ITT-Population entsprach (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid kann eine Verzerrung der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene

endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 & 132 keine bedeutsamen Unterschiede zwischen Abaloparatid und Teriparatid in Bezug auf den Anteil der Patientinnen mit jeglichen UE, schweren UE und SUE (Tabelle 4-41). Die Gesamthäufigkeit der Therapieabbrüche aufgrund von UE war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm bei insgesamt geringen Abbruchraten (6,7 % vs. 9,8 %; RR = 1,46 [95 %-KI: 1,02; 2,09]; p = 0,0369).

Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-41. Insgesamt sind die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-41: Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunkt	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
Jegliche UE	627 (90,3)	614 (89,5)	0,84 [-2,35; 4,04]	1,10 [0,77; 1,56]	1,01 [0,97; 1,05]	0,6036
Schwere UE	38 (5,5)	36 (5,2)	0,23 [-2,19; 2,65]	1,05 [0,65; 1,67]	1,04 [0,67; 1,63]	0,8511
Schwerwiegende UE (SUE)	62 (8,9)	64 (9,3)	-0,40 [-3,46; 2,66]	0,95 [0,66; 1,38]	0,96 [0,69; 1,34]	0,7986
Therapieabbrüche aufgrund von UE	68 (9,8)	46 (6,7)	3,09 [0,18; 6,03]	1,51 [1,02; 2,23]	1,46 [1,02; 2,09]	0,0369

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>Endpunkt</i>	<i>Abaloparatid</i> (N = 822) n (%)	<i>Teriparatid</i> (N = 818) n (%)	<i>Abaloparatid vs. Teriparatid</i>			
			<i>RD</i> [95 %-KI] ^a	<i>OR</i> [95 %-KI] ^b	<i>RR</i> [95 %-KI] ^b	<i>p-Wert</i> ^c
<i>Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet</i>						
<i>Jegliche UE</i>	735 (89,4)	727 (88,9)	0,54 [-2,48; 3,57]	1,06 [0,77; 1,44]	1,01 [0,97; 1,04]	0,7248
<i>Schwere UE</i>	54 (6,6)	50 (6,1)	0,46 [-1,93; 2,85]	1,08 [0,73; 1,61]	1,07 [0,74; 1,56]	0,7042
<i>Schwerwiegende UE (SUE)</i>	80 (9,7)	82 (10,0)	-0,29 [-3,20; 2,61]	0,97 [0,70; 1,34]	0,97 [0,72; 1,30]	0,8429
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i>	81 (9,9)	55 (6,7)	3,13 [0,46; 5,83]	1,52 [1,06; 2,17]	1,47 [1,06; 2,04]	0,0215
<p>^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population im Behandlungsarm KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.3.1.6 Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>Folgende UE-Kategorien werden nach bevorzugtem Begriff (<i>preferred term</i>, PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (<i>system organ class</i>, SOC) dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE • Schwere UE • Schwerwiegende UE (SUE) • Therapieabbrüche aufgrund von UE. <p>Angaben zur Operationalisierung der UE und verwendeten statistischen Methodik entsprechen derjenigen für die Gesamtraten der UE (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5).</p>
<p>ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i>; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-43: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	hoch
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; ITT: Intention-to-Treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT in der Studie ACTIVE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was 99,7 % bzw. 100 % der Patientinnen aus der ITT-Population entsprach (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid kann eine Verzerrung der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Jegliche UE gegliedert nach SOC und PT

Für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für die folgenden Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffe (PT) signifikante Unterschiede zwischen Abaloparatid und Teriparatid in Bezug auf den Anteil der Patientinnen mit jeglichem UE (Tabelle 4-44).

SOC Herzerkrankungen

Die Gesamtrate jeglicher UE in der SOC Herzerkrankungen war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (6,3 % vs. 11,7 %; RR = 1,86 [95 %-KI: 1,31; 2,65]; p = 0,0004).

PT Palpitationen

Die Gesamtrate jeglicher UE des PT Palpitationen war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (1,7 % vs. 5,6 %; RR = 3,21 [95 %-KI: 1,70; 6,08]; p = 0,0001).

PT Übelkeit

Die Gesamtrate jeglicher UE des PT Übelkeit war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (5,4 % vs. 8,5 %; RR = 1,58 [95 %-KI: 1,06; 2,34]; p = 0,0233).

PT Influenza

Die Gesamtrate jeglicher UE des PT Influenza war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (3,4 % vs. 6,2 %; RR = 1,85 [95 %-KI: 1,13; 3,03]; p = 0,0133).

PT Bronchitis

Die Gesamtrate jeglicher UE des PT Bronchitis war im Abaloparatid-Arm signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (1,7 % vs. 3,5 %; RR = 0,49 [95 %-KI: 0,25; 0,98]; p = 0,0392).

PT Hyperkalzämie

Die Gesamtrate jeglicher UE des PT Hyperkalzämie war im Abaloparatid-Arm signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (1,6 % vs. 4,1 %; RR = 0,39 [95 %-KI: 0,19; 0,77]; p = 0,0051).

PT Osteoarthritis

Die Gesamtrate jeglicher UE des PT Osteoarthritis war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (2,5 % vs. 4,6 %; RR = 1,86 [95 %-KI: 1,04; 3,32]; p = 0,0323).

SOC Erkrankungen des Nervensystems

Die Gesamtrate jeglicher UE in der SOC Erkrankungen des Nervensystems war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (19,8 % vs. 25,2 %; RR = 1,27 [95 %-KI: 1,04; 1,55]; p = 0,0166).

SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Die Gesamtrate jeglicher UE in der SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (1,7 % vs. 3,5 %; RR = 1,98 [95 %-KI: 1,00; 3,92]; p = 0,0464).

Schwere UE gegliedert nach SOC und PT

Ereignisse zu schweren UE auf Ebene der SOC und PT traten nur in sehr geringen Häufigkeiten auf (< 10 Patientinnen mit einem schweren UE auf Ebene der SOC bzw. PT in einem Studienarm) und werden somit nicht dargestellt.

SUE gegliedert nach SOC und PT

In Bezug auf den Anteil der Patientinnen mit SUE nach SOC/PT (Tabelle 4-45) zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Abaloparatid und Teriparatid. Nur für die beiden SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) hatten mindestens 10 Patientinnen in einem Studienarm ein SUE.

Therapieabbrüche aufgrund von UE gegliedert nach SOC und PT

Die häufigsten Therapieabbrüche aufgrund von UE traten im Abaloparatid-Arm bzw. im Teriparatid-Arm aufgrund von Übelkeit (1,6 % vs. 0,4 %), Schwindel (1,4 % vs. 1,2 %), Kopfschmerzen (1,2 % vs. 0,6 %) und Palpitationen (0,9 % vs. 0 %) auf (Tabelle 4-46).

Ergebnisse zum Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-44 (Jegliche UE nach SOC/PT), Tabelle 4-45 (SUE nach SOC/PT) und Tabelle 4-46 (Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT). Insgesamt sind die Ergebnisse des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent.

Tabelle 4-44: Jegliche UE nach SOC/PT (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
Jegliche UE (Gesamtrate)	627 (90,3)	614 (89,5)	0,84 [-2,35; 4,04]	1,10 [0,77; 1,56]	1,01 [0,97; 1,05]	0,6036
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	50 (7,2)	33 (4,8)	2,39 [-0,13; 4,96]	1,54 [0,98; 2,42]	1,50 [0,98; 2,29]	0,0614
Anämie	21 (3,0)	21 (3,1)	-0,04 [-1,92; 1,84]	0,99 [0,53; 1,83]	0,99 [0,54; 1,79]	0,9696
Leukopenie	13 (1,9)	5 (0,7)	1,14 [-0,09; 2,51]	2,60 [0,92; 7,33]	2,57 [0,92; 7,17]	0,0610
Herzerkrankungen	81 (11,7)	43 (6,3)	5,40 [2,40; 8,45]	1,98 [1,34; 2,91]	1,86 [1,31; 2,65]	0,0004
Palpitationen	39 (5,6)	12 (1,7)	3,87 [1,91; 5,98]	3,34 [1,74; 6,44]	3,21 [1,70; 6,08]	0,0001
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	27 (3,9)	28 (4,1)	-0,19 [-2,32; 1,92]	0,95 [0,55; 1,63]	0,95 [0,57; 1,60]	0,8560
Vertigo	14 (2,0)	14 (2,0)	-0,02 [-1,60; 1,55]	0,99 [0,47; 2,09]	0,99 [0,47; 2,06]	0,9753
Tinnitus	10 (1,4)	4 (0,6)	0,86 [-0,26; 2,10]	2,49 [0,78; 7,99]	2,47 [0,78; 7,84]	0,1774
Endokrine Erkrankungen	11 (1,6)	10 (1,5)	0,13 [-1,26; 1,53]	1,09 [0,46; 2,58]	1,09 [0,46; 2,54]	0,8469
Augenerkrankungen	24 (3,5)	29 (4,2)	-0,77 [-2,87; 1,30]	0,81 [0,47; 1,41]	0,82 [0,48; 1,39]	0,4572
Katarakt	10 (1,4)	14 (2,0)	-0,60 [-2,11; 0,85]	0,70 [0,31; 1,59]	0,71 [0,32; 1,58]	0,3940

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	186 (26,8)	156 (22,7)	4,06 [-0,50; 8,59]	1,24 [0,97; 1,59]	1,18 [0,98; 1,42]	0,0807
Übelkeit	59 (8,5)	37 (5,4)	3,11 [0,42; 5,84]	1,63 [1,07; 2,49]	1,58 [1,06; 2,34]	0,0233
Verstopfung	28 (4,0)	28 (4,1)	-0,05 [-2,19; 2,09]	0,99 [0,58; 1,69]	0,99 [0,59; 1,65]	0,9647
Oberbauchschmerzen	17 (2,4)	18 (2,6)	-0,17 [-1,92; 1,55]	0,93 [0,48; 1,82]	0,93 [0,49; 1,80]	0,8368
Diarrhoe	17 (2,4)	22 (3,2)	-0,76 [-2,60; 1,04]	0,76 [0,40; 1,44]	0,76 [0,41; 1,43]	0,3959
Unterleibsschmerzen	14 (2,0)	12 (1,7)	0,27 [-1,25; 1,80]	1,16 [0,53; 2,52]	1,15 [0,54; 2,48]	0,7143
Dyspepsie	14 (2,0)	13 (1,9)	0,12 [-1,43; 1,68]	1,07 [0,50; 2,28]	1,06 [0,50; 2,25]	0,8698
Gastritis	10 (1,4)	8 (1,2)	0,27 [-1,02; 1,60]	1,24 [0,49; 3,16]	1,24 [0,49; 3,11]	0,6529
Erbrechen	7 (1,0)	11 (1,6)	-0,59 [-1,94; 0,68]	0,63 [0,24; 1,62]	0,63 [0,25; 1,61]	0,3302

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	99 (14,3)	90 (13,1)	1,15 [-2,50; 4,78]	1,10 [0,81; 1,50]	1,09 [0,83; 1,42]	0,5360
Fatigue	18 (2,6)	13 (1,9)	0,70 [-0,93; 2,36]	1,38 [0,67; 2,84]	1,37 [0,68; 2,77]	0,3812
Erythem an der Injektionsstelle	14 (2,0)	11 (1,6)	0,41 [-1,07; 1,93]	1,26 [0,57; 2,80]	1,26 [0,58; 2,75]	0,5644
Asthenie	13 (1,9)	13 (1,9)	-0,02 [-1,55; 1,50]	0,99 [0,45; 2,15]	0,99 [0,46; 2,12]	0,9762
Brustschmerz	8 (1,2)	12 (1,7)	-0,60 [-2,00; 0,74]	0,66 [0,27; 1,61]	0,66 [0,27; 1,60]	0,3539
Grippeähnliche Erkrankung	6 (0,9)	10 (1,5)	-0,59 [-1,89; 0,61]	0,59 [0,21; 1,63]	0,59 [0,22; 1,62]	0,3034
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (2,2)	23 (3,4)	-1,19 [-3,03; 0,57]	0,64 [0,33; 1,23]	0,64 [0,34; 1,22]	0,1763
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	274 (39,5)	271 (39,5)	-0,02 [-5,17; 5,12]	1,00 [0,81; 1,24]	1,00 [0,88; 1,14]	0,9930
Infektion der oberen Atemwege	65 (9,4)	65 (9,5)	-0,11 [-3,22; 2,99]	0,99 [0,69; 1,42]	0,99 [0,71; 1,37]	0,9446
Influenza	43 (6,2)	23 (3,4)	2,84 [0,59; 5,17]	1,90 [1,13; 3,20]	1,85 [1,13; 3,03]	0,0133
Nasopharyngitis	43 (6,2)	43 (6,3)	-0,07 [-2,67; 2,51]	0,99 [0,64; 1,53]	0,99 [0,66; 1,49]	0,9557
Harnwegsinfektion	37 (5,3)	34 (5,0)	0,38 [-2,00; 2,75]	1,08 [0,67; 1,74]	1,08 [0,68; 1,69]	0,7524
Zystitis	23 (3,3)	25 (3,6)	-0,33 [-2,34; 1,66]	0,91 [0,51; 1,61]	0,91 [0,52; 1,59]	0,7378

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Pneumonie	13 (1,9)	13 (1,9)	-0,02 [-1,55; 1,50]	0,99 [0,45; 2,15]	0,99 [0,46; 2,12]	0,9762
Bronchitis	12 (1,7)	24 (3,5)	-1,77 [-3,58; -0,07]	0,49 [0,24; 0,98]	0,49 [0,25; 0,98]	0,0392
Gastroenteritis	12 (1,7)	12 (1,7)	-0,02 [-1,50; 1,45]	0,99 [0,44; 2,22]	0,99 [0,45; 2,18]	0,9771
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	56 (8,1)	64 (9,3)	-1,26 [-4,27; 1,73]	0,85 [0,59; 1,24]	0,86 [0,61; 1,22]	0,4061
Kontusion	21 (3,0)	20 (2,9)	0,11 [-1,75; 1,97]	1,04 [0,56; 1,93]	1,04 [0,57; 1,90]	0,9038
Untersuchungen	120 (17,3)	117 (17,1)	0,24 [-3,75; 4,22]	1,02 [0,77; 1,34]	1,01 [0,80; 1,28]	0,9076
Kreatinin-Clearance erhöht	28 (4,0)	25 (3,6)	0,39 [-1,69; 2,48]	1,11 [0,64; 1,93]	1,11 [0,65; 1,88]	0,7060
Kreatinin-Clearance verringert	16 (2,3)	9 (1,3)	0,99 [-0,47; 2,53]	1,78 [0,78; 4,04]	1,76 [0,78; 3,95]	0,1665
Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Urin erhöht	15 (2,2)	20 (2,9)	-0,75 [-2,52; 0,96]	0,74 [0,37; 1,45]	0,74 [0,38; 1,44]	0,3730
Harnstoff im Blut erhöht	14 (2,0)	12 (1,7)	0,27 [-1,25; 1,80]	1,16 [0,53; 2,52]	1,15 [0,54; 2,48]	0,7143
Triglyceride im Blut erhöht	12 (1,7)	13 (1,9)	-0,17 [-1,68; 1,33]	0,91 [0,41; 2,01]	0,91 [0,42; 1,99]	0,8172
Creatinkinase im Blut erhöht	10 (1,4)	5 (0,7)	0,71 [-0,46; 1,97]	1,99 [0,68; 5,86]	1,98 [0,68; 5,75]	0,2021
Harnsäure im Blut erhöht	7 (1,0)	10 (1,5)	-0,45 [-1,76; 0,80]	0,69 [0,26; 1,82]	0,69 [0,26; 1,81]	0,4495

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	99 (14,3)	116 (16,9)	-2,64 [-6,48; 1,19]	0,82 [0,61; 1,09]	0,84 [0,66; 1,08]	0,1756
Hypertriglyceridämie	20 (2,9)	24 (3,5)	-0,62 [-2,55; 1,29]	0,82 [0,45; 1,50]	0,82 [0,46; 1,48]	0,5144
Hypercholesterinämie	15 (2,2)	25 (3,6)	-1,48 [-3,36; 0,32]	0,58 [0,31; 1,12]	0,59 [0,32; 1,12]	0,1006
Hyperkalzämie	11 (1,6)	28 (4,1)	-2,50 [-4,38; -0,75]	0,38 [0,19; 0,77]	0,39 [0,19; 0,77]	0,0051
Hypokalzämie	10 (1,4)	4 (0,6)	0,86 [-0,26; 2,10]	2,49 [0,78; 7,99]	2,47 [0,78; 7,84]	0,1774
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	237 (34,1)	234 (34,1)	0,04 [-4,95; 5,03]	1,00 [0,80; 1,25]	1,00 [0,86; 1,16]	0,9878
Rückenschmerzen	60 (8,6)	52 (7,6)	1,07 [-1,84; 3,98]	1,15 [0,78; 1,70]	1,14 [0,80; 1,63]	0,4687
Arthralgie	58 (8,4)	60 (8,7)	-0,39 [-3,37; 2,58]	0,95 [0,65; 1,39]	0,96 [0,68; 1,35]	0,7961
Schmerzen in Extremitäten	34 (4,9)	39 (5,7)	-0,79 [-3,21; 1,61]	0,85 [0,53; 1,37]	0,86 [0,55; 1,35]	0,5143
Osteoarthritis	32 (4,6)	17 (2,5)	2,13 [0,16; 4,18]	1,90 [1,05; 3,46]	1,86 [1,04; 3,32]	0,0323
Muskelkrämpfe	21 (3,0)	25 (3,6)	-0,62 [-2,59; 1,32]	0,83 [0,46; 1,49]	0,83 [0,47; 1,47]	0,5223
Schmerzen am Bewegungsapparat	14 (2,0)	23 (3,4)	-1,34 [-3,15; 0,40]	0,59 [0,30; 1,16]	0,60 [0,31; 1,16]	0,1246
Myalgie	13 (1,9)	17 (2,5)	-0,60 [-2,25; 0,99]	0,75 [0,36; 1,56]	0,76 [0,37; 1,54]	0,4410

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Schmerzen an der Wirbelsäule	10 (1,4)	11 (1,6)	-0,16 [-1,57; 1,22]	0,90 [0,38; 2,13]	0,90 [0,38; 2,10]	0,8052
Knochenschmerzen	9 (1,3)	11 (1,6)	-0,31 [-1,69; 1,04]	0,81 [0,33; 1,96]	0,81 [0,34; 1,94]	0,6336
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	17 (2,4)	27 (3,9)	-1,49 [-3,44; 0,40]	0,61 [0,33; 1,14]	0,62 [0,34; 1,13]	0,1161
Erkrankungen des Nervensystems	175 (25,2)	136 (19,8)	5,39 [0,98; 9,77]	1,36 [1,06; 1,76]	1,27 [1,04; 1,55]	0,0166
Schwindel	77 (11,1)	56 (8,2)	2,93 [-0,19; 6,07]	1,40 [0,98; 2,02]	1,36 [0,98; 1,89]	0,0650
Kopfschmerzen	59 (8,5)	49 (7,1)	1,36 [-1,50; 4,23]	1,21 [0,81; 1,79]	1,19 [0,83; 1,71]	0,3475
Ischias	16 (2,3)	11 (1,6)	0,70 [-0,82; 2,28]	1,45 [0,67; 3,14]	1,44 [0,67; 3,08]	0,3465
Psychiatrische Erkrankungen	34 (4,9)	21 (3,1)	1,84 [-0,25; 3,98]	1,63 [0,94; 2,84]	1,60 [0,94; 2,73]	0,0810
Depression	10 (1,4)	8 (1,2)	0,27 [-1,02; 1,60]	1,24 [0,49; 3,16]	1,24 [0,49; 3,11]	0,6529
Insomnie	10 (1,4)	6 (0,9)	0,57 [-0,65; 1,85]	1,66 [0,60; 4,58]	1,65 [0,60; 4,51]	0,3258
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	143 (20,6)	141 (20,6)	0,05 [-4,22; 4,32]	1,00 [0,77; 1,30]	1,00 [0,81; 1,23]	0,9812
Hyperkalziurie	93 (13,4)	101 (14,7)	-1,32 [-5,00; 2,35]	0,90 [0,66; 1,21]	0,91 [0,70; 1,18]	0,4798
Nephrolithiasis	10 (1,4)	16 (2,3)	-0,89 [-2,46; 0,60]	0,61 [0,28; 1,36]	0,62 [0,28; 1,35]	0,2233

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	24 (3,5)	12 (1,7)	1,71 [0,00; 3,51]	2,01 [1,00; 4,06]	1,98 [1,00; 3,92]	0,0464
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	49 (7,1)	43 (6,3)	0,79 [-1,87; 3,46]	1,14 [0,74; 1,74]	1,13 [0,76; 1,67]	0,5552
Husten	20 (2,9)	20 (2,9)	-0,03 [-1,88; 1,80]	0,99 [0,53; 1,85]	0,99 [0,54; 1,82]	0,9703
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	59 (8,5)	73 (10,6)	-2,14 [-5,28; 0,98]	0,78 [0,54; 1,12]	0,80 [0,58; 1,11]	0,1766
Pruritus	12 (1,7)	7 (1,0)	0,71 [-0,59; 2,08]	1,71 [0,67; 4,36]	1,69 [0,67; 4,28]	0,2586
Gefäßerkrankungen	81 (11,7)	69 (10,1)	1,61 [-1,69; 4,92]	1,18 [0,84; 1,66]	1,16 [0,86; 1,57]	0,3357
Hypertonie	47 (6,8)	36 (5,2)	1,52 [-1,01; 4,08]	1,31 [0,84; 2,05]	1,29 [0,85; 1,97]	0,2337

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet						
Jegliche UE (Gesamtrate)	735 (89,4)	727 (88,9)	0,54 [-2,48; 3,57]	1,06 [0,77; 1,44]	1,01 [0,97; 1,04]	0,7248
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	52 (6,3)	38 (4,6)	1,68 [-0,54; 3,93]	1,39 [0,90; 2,13]	1,36 [0,91; 2,05]	0,1351
Anämie	23 (2,8)	23 (2,8)	-0,01 [-1,67; 1,64]	0,99 [0,55; 1,79]	1,00 [0,56; 1,76]	0,9866
Leukopenie	13 (1,6)	5 (0,6)	0,97 [-0,07; 2,13]	2,61 [0,93; 7,36]	2,59 [0,93; 7,22]	0,0593
Herzerkrankungen	89 (10,8)	51 (6,2)	4,59 [1,89; 7,33]	1,83 [1,28; 2,61]	1,74 [1,25; 2,42]	0,0009
Palpitationen	42 (5,1)	13 (1,6)	3,52 [1,80; 5,37]	3,33 [1,78; 6,26]	3,22 [1,74; 5,94]	0,0001
Tachykardie	11 (1,3)	6 (0,7)	0,60 [-0,44; 1,72]	1,84 [0,68; 4,99]	1,82 [0,68; 4,91]	0,2267
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	31 (3,8)	34 (4,2)	-0,39 [-2,32; 1,54]	0,90 [0,55; 1,48]	0,91 [0,56; 1,46]	0,6893
Vertigo	17 (2,1)	20 (2,4)	-0,38 [-1,89; 1,11]	0,84 [0,44; 1,62]	0,85 [0,45; 1,60]	0,6073
Tinnitus	10 (1,2)	4 (0,5)	0,73 [-0,21; 1,78]	2,51 [0,78; 8,02]	2,49 [0,78; 7,90]	0,1777
Endokrine Erkrankungen	13 (1,6)	11 (1,3)	0,24 [-1,00; 1,49]	1,18 [0,53; 2,65]	1,18 [0,53; 2,61]	0,6897

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Augenerkrankungen	28 (3,4)	33 (4,0)	-0,63 [-2,52; 1,24]	0,84 [0,50; 1,40]	0,84 [0,52; 1,38]	0,5017
Katarakt	11 (1,3)	15 (1,8)	-0,50 [-1,81; 0,77]	0,73 [0,33; 1,59]	0,73 [0,34; 1,58]	0,4218
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	221 (26,9)	184 (22,5)	4,39 [0,22; 8,55]	1,27 [1,01; 1,59]	1,20 [1,01; 1,42]	0,0392
Übelkeit	68 (8,3)	42 (5,1)	3,14 [0,71; 5,60]	1,67 [1,12; 2,48]	1,61 [1,11; 2,34]	0,0111
Verstopfung	37 (4,5)	34 (4,2)	0,34 [-1,66; 2,36]	1,09 [0,68; 1,75]	1,08 [0,69; 1,71]	0,7316
Oberbauchschmerzen	21 (2,6)	18 (2,2)	0,35 [-1,17; 1,90]	1,17 [0,62; 2,20]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6378
Diarrhoe	20 (2,4)	26 (3,2)	-0,75 [-2,42; 0,89]	0,76 [0,42; 1,37]	0,77 [0,43; 1,36]	0,3607
Unterleibsschmerzen	17 (2,1)	13 (1,6)	0,48 [-0,87; 1,86]	1,31 [0,63; 2,71]	1,30 [0,64; 2,66]	0,4693
Dyspepsie	22 (2,7)	18 (2,2)	0,48 [-1,07; 2,04]	1,22 [0,65; 2,30]	1,22 [0,66; 2,25]	0,5322
Gastritis	11 (1,3)	8 (1,0)	0,36 [-0,75; 1,51]	1,37 [0,55; 3,43]	1,37 [0,55; 3,38]	0,4955
Erbrechen	8 (1,0)	12 (1,5)	-0,49 [-1,67; 0,63]	0,66 [0,27; 1,62]	0,66 [0,27; 1,61]	0,3623

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	111 (13,5)	108 (13,2)	0,30 [-3,00; 3,60]	1,03 [0,77; 1,36]	1,02 [0,80; 1,31]	0,8579
Fatigue	21 (2,6)	18 (2,2)	0,35 [-1,17; 1,90]	1,17 [0,62; 2,20]	1,16 [0,62; 2,16]	0,6378
Erythem an der Injektionsstelle	14 (1,7)	11 (1,3)	0,36 [-0,89; 1,64]	1,27 [0,57; 2,82]	1,27 [0,58; 2,77]	0,5536
Asthenie	15 (1,8)	16 (2,0)	-0,13 [-1,53; 1,25]	0,93 [0,46; 1,90]	0,93 [0,46; 1,87]	0,8454
Unwohlsein	11 (1,3)	6 (0,7)	0,60 [-0,44; 1,72]	1,84 [0,68; 4,99]	1,82 [0,68; 4,91]	0,2267
Brustschmerz	8 (1,0)	15 (1,8)	-0,86 [-2,12; 0,32]	0,53 [0,22; 1,25]	0,53 [0,23; 1,24]	0,1384
Grippeähnliche Erkrankung	6 (0,7)	11 (1,3)	-0,61 [-1,73; 0,42]	0,54 [0,20; 1,47]	0,54 [0,20; 1,46]	0,2190
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (1,9)	25 (3,1)	-1,11 [-2,71; 0,43]	0,63 [0,33; 1,19]	0,64 [0,34; 1,18]	0,1501
Cholelithiasis	6 (0,7)	10 (1,2)	-0,49 [-1,58; 0,53]	0,59 [0,21; 1,64]	0,60 [0,22; 1,64]	0,3102
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	317 (38,6)	317 (38,8)	-0,19 [-4,89; 4,52]	0,99 [0,81; 1,21]	1,00 [0,88; 1,12]	0,9375
Infektion der oberen Atemwege	68 (8,3)	73 (8,9)	-0,65 [-3,39; 2,08]	0,92 [0,65; 1,30]	0,93 [0,68; 1,27]	0,6378
Influenza	52 (6,3)	34 (4,2)	2,17 [0,00; 4,38]	1,56 [1,00; 2,43]	1,52 [1,00; 2,32]	0,0488
Nasopharyngitis	48 (5,8)	53 (6,5)	-0,64 [-3,00; 1,71]	0,90 [0,60; 1,34]	0,90 [0,62; 1,32]	0,5900

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Harnwegsinfektion	43 (5,2)	41 (5,0)	0,22 [-1,95; 2,39]	1,05 [0,67; 1,62]	1,04 [0,69; 1,58]	0,8406
Zystitis	28 (3,4)	25 (3,1)	0,35 [-1,41; 2,12]	1,12 [0,65; 1,94]	1,11 [0,66; 1,89]	0,6885
Pneumonie	13 (1,6)	13 (1,6)	-0,01 [-1,30; 1,28]	1,00 [0,46; 2,16]	1,00 [0,46; 2,13]	0,9900
Bronchitis	19 (2,3)	30 (3,7)	-1,36 [-3,09; 0,32]	0,62 [0,35; 1,11]	0,63 [0,36; 1,11]	0,1068
Virale Infektion	14 (1,7)	6 (0,7)	0,97 [-0,13; 2,17]	2,34 [0,90; 6,13]	2,32 [0,90; 6,01]	0,0736
Gastroenteritis	13 (1,6)	12 (1,5)	0,11 [-1,15; 1,38]	1,08 [0,49; 2,38]	1,08 [0,49; 2,35]	0,8499
Pharyngitis	10 (1,2)	4 (0,5)	0,73 [-0,21; 1,78]	2,51 [0,78; 8,02]	2,49 [0,78; 7,90]	0,1777
Rhinitis	6 (0,7)	10 (1,2)	-0,49 [-1,58; 0,53]	0,59 [0,21; 1,64]	0,60 [0,22; 1,64]	0,3102
Konjunktivitis	3 (0,4)	10 (1,2)	-0,86 [-1,90; 0,04]	0,30 [0,08; 1,08]	0,30 [0,08; 1,08]	0,0559
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	67 (8,2)	85 (10,4)	-2,24 [-5,07; 0,58]	0,77 [0,55; 1,07]	0,78 [0,58; 1,06]	0,1177
Kontusion	23 (2,8)	26 (3,2)	-0,38 [-2,09; 1,31]	0,88 [0,50; 1,55]	0,88 [0,51; 1,53]	0,6509

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Untersuchungen	132 (16,1)	128 (15,6)	0,41 [-3,13; 3,95]	1,03 [0,79; 1,34]	1,03 [0,82; 1,28]	0,8200
Kreatinin-Clearance erhöht	28 (3,4)	25 (3,1)	0,35 [-1,41; 2,12]	1,12 [0,65; 1,94]	1,11 [0,66; 1,89]	0,6885
Kreatinin-Clearance verringert	16 (1,9)	9 (1,1)	0,85 [-0,38; 2,15]	1,78 [0,78; 4,06]	1,77 [0,79; 3,98]	0,1620
Kalzium/Kreatinin-Verhältnis im Urin erhöht	15 (1,8)	20 (2,4)	-0,62 [-2,11; 0,83]	0,74 [0,38; 1,46]	0,75 [0,38; 1,45]	0,3849
Harnstoff im Blut erhöht	14 (1,7)	12 (1,5)	0,24 [-1,04; 1,53]	1,16 [0,53; 2,53]	1,16 [0,54; 2,49]	0,7018
Triglyceride im Blut erhöht	12 (1,5)	13 (1,6)	-0,13 [-1,40; 1,13]	0,92 [0,42; 2,02]	0,92 [0,42; 2,00]	0,8307
Creatinkinase im Blut erhöht	10 (1,2)	5 (0,6)	0,61 [-0,38; 1,67]	2,00 [0,68; 5,88]	1,99 [0,68; 5,80]	0,1979
Harnsäure im Blut erhöht	7 (0,9)	12 (1,5)	-0,62 [-1,78; 0,48]	0,58 [0,23; 1,47]	0,58 [0,23; 1,47]	0,2442
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	112 (13,6)	130 (15,9)	-2,27 [-5,71; 1,17]	0,83 [0,64; 1,10]	0,86 [0,68; 1,08]	0,1955
Hypertriglyceridämie	20 (2,4)	25 (3,1)	-0,62 [-2,28; 1,00]	0,79 [0,44; 1,44]	0,80 [0,45; 1,42]	0,4399
Hypercholesterinämie	20 (2,4)	30 (3,7)	-1,23 [-2,98; 0,46]	0,66 [0,37; 1,16]	0,66 [0,38; 1,16]	0,1460
Hyperkalzämie	11 (1,3)	29 (3,5)	-2,21 [-3,82; -0,72]	0,37 [0,18; 0,74]	0,38 [0,19; 0,75]	0,0038
Hypokalzämie	10 (1,2)	4 (0,5)	0,73 [-0,21; 1,78]	2,51 [0,78; 8,02]	2,49 [0,78; 7,90]	0,1777

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	276 (33,6)	272 (33,3)	0,32 [-4,23; 4,88]	1,01 [0,83; 1,25]	1,01 [0,88; 1,16]	0,8891
Rückenschmerzen	70 (8,5)	59 (7,2)	1,30 [-1,32; 3,94]	1,20 [0,83; 1,72]	1,18 [0,85; 1,65]	0,3270
Arthralgie	71 (8,6)	70 (8,6)	0,08 [-2,66; 2,81]	1,01 [0,72; 1,43]	1,01 [0,74; 1,38]	0,9539
Schmerzen in Extremitäten	40 (4,9)	42 (5,1)	-0,27 [-2,42; 1,87]	0,95 [0,61; 1,47]	0,95 [0,62; 1,45]	0,8032
Osteoarthritis	34 (4,1)	23 (2,8)	1,32 [-0,47; 3,17]	1,49 [0,87; 2,55]	1,47 [0,87; 2,47]	0,1431
Muskelkrämpfe	22 (2,7)	25 (3,1)	-0,38 [-2,06; 1,28]	0,87 [0,49; 1,56]	0,88 [0,50; 1,54]	0,6448
Schmerzen am Bewegungsapparat	16 (1,9)	26 (3,2)	-1,23 [-2,85; 0,32]	0,60 [0,32; 1,14]	0,61 [0,33; 1,13]	0,1143
Myalgie	14 (1,7)	19 (2,3)	-0,62 [-2,07; 0,79]	0,73 [0,36; 1,46]	0,73 [0,37; 1,45]	0,3716
Schmerzen an der Wirbelsäule	13 (1,6)	14 (1,7)	-0,13 [-1,45; 1,17]	0,92 [0,43; 1,98]	0,92 [0,44; 1,95]	0,8361
Knochenschmerzen	12 (1,5)	12 (1,5)	-0,01 [-1,25; 1,24]	1,00 [0,44; 2,23]	1,00 [0,45; 2,20]	0,9904
Nackenschmerzen	10 (1,2)	7 (0,9)	0,36 [-0,70; 1,46]	1,43 [0,54; 3,77]	1,42 [0,54; 3,72]	0,4707
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (2,4)	31 (3,8)	-1,36 [-3,12; 0,35]	0,63 [0,36; 1,12]	0,64 [0,37; 1,12]	0,1135

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen des Nervensystems	193 (23,5)	150 (18,3)	5,14 [1,20; 9,06]	1,37 [1,08; 1,74]	1,28 [1,06; 1,55]	0,0105
Schwindel	82 (10,0)	60 (7,3)	2,64 [-0,09; 5,39]	1,40 [0,99; 1,98]	1,36 [0,99; 1,87]	0,0573
Kopfschmerzen	62 (7,5)	51 (6,2)	1,31 [-1,16; 3,79]	1,23 [0,84; 1,80]	1,21 [0,85; 1,73]	0,2958
Ischias	16 (1,9)	12 (1,5)	0,48 [-0,83; 1,83]	1,33 [0,63; 2,84]	1,33 [0,63; 2,79]	0,4536
Parästhesien	10 (1,2)	5 (0,6)	0,61 [-0,38; 1,67]	2,00 [0,68; 5,88]	1,99 [0,68; 5,80]	0,1979
Psychiatrische Erkrankungen	39 (4,7)	26 (3,2)	1,57 [-0,34; 3,52]	1,52 [0,91; 2,52]	1,49 [0,92; 2,43]	0,1041
Depression	12 (1,5)	12 (1,5)	-0,01 [-1,25; 1,24]	1,00 [0,44; 2,23]	1,00 [0,45; 2,20]	0,9904
Insomnie	11 (1,3)	7 (0,9)	0,48 [-0,59; 1,61]	1,57 [0,61; 4,07]	1,56 [0,61; 4,01]	0,3484
Angststörung	10 (1,2)	3 (0,4)	0,85 [-0,05; 1,89]	3,35 [0,92; 12,20]	3,32 [0,92; 12,01]	0,0910
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	149 (18,1)	152 (18,6)	-0,46 [-4,21; 3,29]	0,97 [0,76; 1,25]	0,98 [0,80; 1,20]	0,8117
Hyperkalziurie	93 (11,3)	102 (12,5)	-1,16 [-4,30; 1,99]	0,90 [0,66; 1,21]	0,91 [0,70; 1,18]	0,4697
Nephrolithiasis	11 (1,3)	16 (2,0)	-0,62 [-1,95; 0,67]	0,68 [0,31; 1,47]	0,68 [0,32; 1,47]	0,3256
Hämaturie	10 (1,2)	8 (1,0)	0,24 [-0,85; 1,36]	1,25 [0,49; 3,18]	1,24 [0,49; 3,14]	0,6429

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	26 (3,2)	15 (1,8)	1,33 [-0,21; 2,93]	1,75 [0,92; 3,33]	1,72 [0,92; 3,23]	0,0847
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	59 (7,2)	56 (6,8)	0,33 [-2,17; 2,83]	1,05 [0,72; 1,54]	1,05 [0,74; 1,49]	0,7926
Husten	24 (2,9)	21 (2,6)	0,35 [-1,28; 2,00]	1,14 [0,63; 2,07]	1,14 [0,64; 2,03]	0,6622
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	70 (8,5)	79 (9,7)	-1,14 [-3,95; 1,65]	0,87 [0,62; 1,22]	0,88 [0,65; 1,20]	0,4211
Pruritus	15 (1,8)	8 (1,0)	0,85 [-0,33; 2,11]	1,88 [0,79; 4,46]	1,87 [0,80; 4,38]	0,1448
Hautausschlag	8 (1,0)	10 (1,2)	-0,25 [-1,37; 0,84]	0,79 [0,31; 2,02]	0,80 [0,32; 2,01]	0,6281
Chirurgische und medizinische Eingriffe	13 (1,6)	16 (2,0)	-0,37 [-1,74; 0,96]	0,81 [0,38; 1,69]	0,81 [0,39; 1,67]	0,5651
Gefäßerkrankungen	98 (11,9)	81 (9,9)	2,02 [-1,01; 5,05]	1,23 [0,90; 1,68]	1,20 [0,91; 1,59]	0,1896
Hypertonie	59 (7,2)	41 (5,0)	2,17 [-0,16; 4,52]	1,47 [0,97; 2,21]	1,43 [0,97; 2,11]	0,0669

Jede Patientin wurde einmal für dieselbe Systemorganklasse und denselben bevorzugten Begriff gezählt, Kodiert mit MedDRA v17.1.

^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.

^b Die Odds Ratio und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.

^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.

n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population im Behandlungsarm

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; OR: *Odds Ratio*; PT: bevorzugter Begriff (*Preferred Term*); RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*); UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-45: Schwerwiegende UE nach SOC/PT (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
SUE (Gesamtrate)	62 (8,9)	64 (9,3)	-0,40 [-3,46; 2,66]	0,95 [0,66; 1,38]	0,96 [0,69; 1,34]	0,7986
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,4)	3 (0,4)	1,00 [-0,06; 2,23]	3,33 [0,91; 12,15]	3,29 [0,91; 11,92]	0,0908
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl., Zysten und Polypen)	8 (1,2)	12 (1,7)	-0,60 [-2,00; 0,74]	0,66 [0,27; 1,61]	0,66 [0,27; 1,60]	0,3539

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)	RD [95 %-KI]^a	OR [95 %-KI]^b	RR [95 %-KI]^b	p-Wert^c
Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet						
<i>SUE (Gesamtrate)</i>	80 (9,7)	82 (10,0)	-0,29 [-3,20; 2,61]	0,97 [0,70; 1,34]	0,97 [0,72; 1,30]	0,8429
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (1,2)	5 (0,6)	0,61 [-0,38; 1,67]	2,00 [0,68; 5,88]	1,99 [0,68; 5,80]	0,1979
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (1,2)	10 (1,2)	-0,01 [-1,16; 1,15]	1,00 [0,41; 2,40]	1,00 [0,42; 2,38]	0,9912
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl., Zysten und Polypen)	10 (1,2)	15 (1,8)	-0,62 [-1,91; 0,62]	0,66 [0,29; 1,48]	0,66 [0,30; 1,47]	0,3077
<p>Jede Patientin wurde einmal für dieselbe Systemorganklasse und denselben bevorzugten Begriff gezählt, Kodiert mit MedDRA v17.1.</p> <p>^a Die Risiko-Differenz inkl., 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl., 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population im Behandlungsarm</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 4-46: Therapieabbrüche aufgrund von UE nach SOC/PT (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132		
Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate)	68 (9,8)	46 (6,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,1)	0
Anämie	1 (0,1)	0
Herzerkrankungen	12 (1,7)	1 (0,1)
Palpitationen	6 (0,9)	0
Myokardischämie	3 (0,4)	0
Tachykardie	2 (0,3)	0
Rechtsschenkelblock	1 (0,1)	0
Extrasystolen	1 (0,1)	0
Mitralklappenstenose	0	1 (0,1)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0	1 (0,1)
Vertigo	0	1 (0,1)
Augenerkrankungen	2 (0,3)	1 (0,1)
Sehstörung	1 (0,1)	1 (0,1)
Glaskörpertrübung	1 (0,1)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	14 (2,0)	9 (1,3)
Übelkeit	11 (1,6)	3 (0,4)
Colitis	1 (0,1)	0
Magengeschwür	1 (0,1)	0
Pankreas-Pseudozyste	1 (0,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)
Akute Pankreatitis	1 (0,1)	0
Unterleibsschmerzen	0	1 (0,1)
Oberbauchschmerzen	0	2 (0,3)
Dyspepsie	0	1 (0,1)
Gastritis	0	1 (0,1)
Erbrechen	0	1 (0,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (0,9)	3 (0,4)
Asthenie	1 (0,1)	1 (0,1)
Brustschmerz	1 (0,1)	0
Schüttelfrost	1 (0,1)	0
Fatigue	1 (0,1)	0
Unwohlsein	1 (0,1)	0
Fieber	1 (0,1)	0
Hitzegefühl	0	1 (0,1)
Schmerzen	0	1 (0,1)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,1)
Allergisches Ödem	0	1 (0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,4)	1 (0,1)
Hepatitis B	1 (0,1)	0
Sepsis	1 (0,1)	0
Harnwegsinfektion	1 (0,1)	0
Atemwegsinfektion	0	1 (0,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,1)	1 (0,1)
Hypotonie während der Behandlung	1 (0,1)	0
Unwohlsein nach der Behandlung	0	1 (0,1)
Untersuchungen	7 (1,0)	4 (0,6)
QT-Verlängerung im EKG	3 (0,4)	1 (0,1)
Blutdruck erhöht	2 (0,3)	0
Blutkalzium erhöht	1 (0,1)	0
Nebenschilddrüsenhormon im Blut erhöht	1 (0,1)	1 (0,1)
ST-Senkung im EKG	1 (0,1)	0
Gewichtsverlust	1 (0,1)	0
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (0,1)
PR-Senkung im EKG	0	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,1)	4 (0,6)
Hyperkalzämie	1 (0,1)	4 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (0,3)	1 (0,1)
Rückenschmerzen	1 (0,1)	0
Nackenschmerzen	1 (0,1)	0
Kiefergelenksyndrom	1 (0,1)	0
Schmerzen an der Wirbelsäule	0	1 (0,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,6)	5 (0,7)
Adenokarzinom des Colons	1 (0,1)	0
Mammakarzinom	1 (0,1)	0
Pankreaskarzinom	1 (0,1)	1 (0,1)
Neoplasma des Pankreas	1 (0,1)	0
Neoplasma der Mamma	0	1 (0,1)
Invasives duktales Mammakarzinom	0	1 (0,1)
Bösartige Neubildung der Lunge	0	1 (0,1)
Myeloproliferative Erkrankung	0	1 (0,1)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (2,6)	13 (1,9)
Schwindel	10 (1,4)	8 (1,2)
Kopfschmerzen	8 (1,2)	4 (0,6)
Dysgeusie	1 (0,1)	0
Intrakranielles Aneurysma	1 (0,1)	0
Zervikobrachiales Syndrom	0	1 (0,1)
Lakunärer Infarkt	0	1 (0,1)
Bewusstseinsverlust	0	1 (0,1)
Transitorische ischämische Attacke	0	1 (0,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (0,6)	0
Unruhe	2 (0,3)	0
Akute Belastungsstörung	1 (0,1)	0
Depression	1 (0,1)	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,1)	0
Postmenopausale Blutungen	1 (0,1)	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (0,1)	1 (0,1)
Bronchiektasen	1 (0,1)	0
Pulmonale Masse	0	1 (0,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (0,6)	5 (0,7)
Pruritischer Hautausschlag	2 (0,3)	0
Atopische Dermatitis	1 (0,1)	0
Urtikaria	1 (0,1)	1 (0,1)
Medikamentenbedingter Hautausschlag	0	1 (0,1)
Ekzem	0	1 (0,1)
Hautausschlag	0	1 (0,1)
Chronische Urtikaria	0	1 (0,1)

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)
Gefäßerkrankungen	6 (0,9)	3 (0,4)
Hypertonie	3 (0,4)	2 (0,3)
Hypotonie	2 (0,3)	0
Hautrötung	1 (0,1)	0
Orthostatische Hypotonie	1 (0,1)	0
Aortendissektion	0	1 (0,1)
Blutdruckschwankungen	0	1 (0,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>SOC</i> <i>PT</i>	<i>Abaloparatid</i> (<i>N = 822</i>) <i>n (%)</i>	<i>Teriparatid</i> (<i>N = 818</i>) <i>n (%)</i>
<i>Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet</i>		
<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE (Gesamtrate)</i>	81 (9,9)	55 (6,7)
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	1 (0,1)	0
<i>Anämie</i>	1 (0,1)	0
<i>Herzerkrankungen</i>	14 (1,7)	2 (0,2)
<i>Palpitationen</i>	7 (0,9)	0
<i>Myokardischämie</i>	3 (0,4)	0
<i>Tachykardie</i>	2 (0,2)	0
<i>Rechtsschenkelblock</i>	1 (0,1)	0
<i>Extrasystolen</i>	1 (0,1)	0
<i>Myokardinfarkt</i>	1 (0,1)	0
<i>Vorhofflimmern</i>	0	1 (0,1)
<i>Mitralklappenstenose</i>	0	1 (0,1)
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	0	2 (0,2)
<i>Vertigo</i>	0	2 (0,2)
<i>Gleichgewichtsstörungen</i>	0	1 (0,1)
<i>Augenerkrankungen</i>	2 (0,2)	1 (0,1)
<i>Sehstörung</i>	1 (0,1)	1 (0,1)
<i>Glaskörpertrübung</i>	1 (0,1)	0
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	18 (2,2)	9 (1,1)
<i>Übelkeit</i>	13 (1,6)	3 (0,4)
<i>Colitis</i>	1 (0,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC PT	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
<i>Magengeschwür</i>	1 (0,1)	0
<i>Pankreas-Pseudozyste</i>	1 (0,1)	0
<i>Akute Pankreatitis</i>	1 (0,1)	0
<i>Unterleibsschmerzen</i>	0	1 (0,1)
<i>Oberbauchschmerzen</i>	1 (0,1)	2 (0,2)
<i>Dyspepsie</i>	1 (0,1)	1 (0,1)
<i>Gastritis</i>	0	1 (0,1)
<i>Erbrechen</i>	0	1 (0,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (0,9)	6 (0,7)
<i>Asthenie</i>	2 (0,2)	2 (0,2)
<i>Brustschmerz</i>	1 (0,1)	0
<i>Schüttelfrost</i>	1 (0,1)	0
<i>Fatigue</i>	1 (0,1)	0
<i>Unwohlsein</i>	1 (0,1)	0
<i>Fieber</i>	1 (0,1)	0
<i>Medikamentenunverträglichkeit</i>	0	1 (0,1)
<i>Hitzegefühl</i>	0	1 (0,1)
<i>Schmerzen</i>	0	2 (0,2)
Erkrankungen des Immunsystems	0	1 (0,1)
<i>Allergisches Ödem</i>	0	1 (0,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	3 (0,4)	1 (0,1)
<i>Hepatitis B</i>	1 (0,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

SOC <i>PT</i>	Abaloparatid (N = 822) n (%)	Teriparatid (N = 818) n (%)
<i>Sepsis</i>	1 (0,1)	0
<i>Harnwegsinfektion</i>	1 (0,1)	0
<i>Atemwegsinfektion</i>	0	1 (0,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (0,2)	1 (0,1)
<i>Hypotonie während der Behandlung</i>	1 (0,1)	0
<i>Unwohlsein nach der Behandlung</i>	1 (0,1)	1 (0,1)
Untersuchungen	9 (1,1)	4 (0,5)
<i>QT-Verlängerung im EKG</i>	3 (0,4)	1 (0,1)
<i>Blutdruck erhöht</i>	2 (0,2)	0
<i>Blutkalzium erhöht</i>	1 (0,1)	0
<i>Nebenschilddrüsenhormon im Blut erhöht</i>	1 (0,1)	1 (0,1)
<i>ST-Senkung im EKG</i>	1 (0,1)	0
<i>Herzfrequenz erhöht</i>	1 (0,1)	0
<i>Leberfunktionstest anomal</i>	1 (0,1)	0
<i>Gewichtsverlust</i>	1 (0,1)	0
<i>Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	0	1 (0,1)
<i>PR-Senkung im EKG</i>	0	1 (0,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,1)	4 (0,5)
<i>Hyperkalzämie</i>	1 (0,1)	4 (0,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (0,4)	3 (0,4)
<i>Rückenschmerzen</i>	2 (0,2)	0
<i>Nackenschmerzen</i>	1 (0,1)	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>SOC</i> <i>PT</i>	<i>Abaloparatid</i> (<i>N = 822</i>) <i>n (%)</i>	<i>Teriparatid</i> (<i>N = 818</i>) <i>n (%)</i>
<i>Kiefergelenksyndrom</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>0</i>
<i>Myalgie</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Osteoporose</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Schmerzen an der Wirbelsäule</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>	<i>5 (0,6)</i>	<i>7 (0,9)</i>
<i>Adenokarzinom des Colons</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>0</i>
<i>Mammakarzinom</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>2 (0,2)</i>
<i>Pankreaskarzinom</i>	<i>2 (0,2)</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Neoplasma des Pankreas</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>0</i>
<i>Neoplasma der Mamma</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Invasives duktales Mammakarzinom</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Bösartige Neubildung der Lunge</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Myeloproliferative Erkrankung</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	<i>19 (2,3)</i>	<i>13 (1,6)</i>
<i>Schwindel</i>	<i>10 (1,2)</i>	<i>8 (1,0)</i>
<i>Kopfschmerzen</i>	<i>8 (1,0)</i>	<i>4 (0,5)</i>
<i>Depressive Bewusstseinszustände</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>0</i>
<i>Dysgeusie</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>0</i>
<i>Intrakranielles Aneurysma</i>	<i>1 (0,1)</i>	<i>0</i>
<i>Zervikobrachiales Syndrom</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>
<i>Lakunärer Infarkt</i>	<i>0</i>	<i>1 (0,1)</i>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>SOC PT</i>	<i>Abaloparatid (N = 822) n (%)</i>	<i>Teriparatid (N = 818) n (%)</i>
<i>Bewusstseinsverlust</i>	0	1 (0,1)
<i>Transitorische ischämische Attacke</i>	0	1 (0,1)
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	4 (0,5)	0
<i>Unruhe</i>	2 (0,2)	0
<i>Akute Belastungsstörung</i>	1 (0,1)	0
<i>Depression</i>	1 (0,1)	0
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	1 (0,1)	0
<i>Postmenopausale Blutungen</i>	1 (0,1)	0
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	2 (0,2)	1 (0,1)
<i>Bronchiektasen</i>	1 (0,1)	0
<i>Lungenembolie</i>	1 (0,1)	0
<i>Pulmonale Masse</i>	0	1 (0,1)
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	4 (0,5)	5 (0,6)
<i>Pruritischer Hautausschlag</i>	2 (0,2)	0
<i>Atopische Dermatitis</i>	1 (0,1)	0
<i>Urtikaria</i>	1 (0,1)	0
<i>Medikamentenbedingter Hautausschlag</i>	0	1 (0,1)
<i>Ekzem</i>	0	1 (0,1)
<i>Hautausschlag</i>	0	1 (0,1)
<i>Chronische Urtikaria</i>	0	1 (0,1)
<i>Gefäßerkrankungen</i>	6 (0,7)	3 (0,4)
<i>Hypertonie</i>	3 (0,4)	2 (0,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<i>SOC</i> <i>PT</i>	<i>Abaloparatid</i> (<i>N = 822</i>) <i>n (%)</i>	<i>Teriparatid</i> (<i>N = 818</i>) <i>n (%)</i>
<i>Hypotonie</i>	2 (0,2)	0
<i>Hautrötung</i>	1 (0,1)	0
<i>Orthostatische Hypotonie</i>	1 (0,1)	0
<i>Aortendissektion</i>	0	1 (0,1)
<i>Blutdruckschwankungen</i>	0	1 (0,1)
<p>Jede Patientin wurde einmal für dieselbe Systemorganklasse und denselben bevorzugten Begriff gezählt. Kodiert mit MedDRA v17.1. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population im Behandlungsarm EKG: Elektrokardiogramm; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.3.1.7 Nebenwirkungen – UE von speziellem Interesse (UESI)

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts UE von speziellem Interesse (UESI)

Studie	Operationalisierung
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>Folgende UESI wurden separat ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalzämie • Hyperkalziurie • Hypophosphatämie • Hypersensitivität • Orthostatische Hypotonie • Beeinträchtigung der Nierenfunktion • Palpitationen • Übelkeit • Schwindel. <p>Es wurde eine Suchstrategie angewandt, um die klinische Datenbank nach einem Begriff oder einer Kombination von Begriffen abzufragen, die die spezifischen UESI repräsentierten, wobei standardisierte MedDRA-Abfragen (SMQ, Version 17.1) und/oder andere UE-Begriffe verwendet wurden, die von den prüfärztlichen Fachpersonen als relevant für ein spezifisches UESI eingestuft wurden. Die im Rahmen der Studie ACTIVE zu den einzelnen UESI identifizierten relevanten PT sind in Abschnitt 4.2.5.2 zusammengefasst.</p> <p>Ergänzend zur Auswertung des UESI Hyperkalzämie wird der a priori definierte wichtige Sicherheitsendpunkt (<i>key safety endpoint</i>) Hyperkalzämie, operationalisiert als Serumkalzium (Albumin-korrigiert) $\geq 10,7$ mg/dl oder $\geq 2,67$ mmol/l, berichtet.</p> <p>Angaben zur Operationalisierung der UE und verwendeten statistischen Methodik entsprechen derjenigen für die Gesamtraten der UE (s. Abschnitt 4.3.1.3.1.5).</p>
ACTIVE: Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SMQ: Standardised MedDRA Queries; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) in der RCT ACTIVE

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ACTIVE (BA058-05-003)	niedrig	ja ^a	ja	ja	nein	hoch
^a Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet. ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i> ; ITT: <i>Intention-to-Treat</i>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Auswertung für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) in der Studie ACTIVE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was 99,7 % bzw. 100 % der Patientinnen aus der ITT-Population entsprach (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid kann eine Verzerrung der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.2) – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) als hoch eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für die folgenden UESI signifikante Unterschiede zwischen Abaloparatid und Teriparatid (Tabelle 4-49):

Orthostatische Hypotonie

Die Gesamtrate des UESI orthostatische Hypotonie war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (19,8 % vs. 28,4 %; RR = 1,43 [95 %-KI: 1,18; 1,73]; p = 0,0002). Dies zeigte sich ebenfalls für schwere Ereignisse des UESI orthostatische Hypotonie (0 % vs. 0,9 %; RR = 12,85 [95 %-KI: 0,73; 227,7]; p = 0,0309), wobei aufgrund

der Lage des 95 %-KI von keinem klinisch relevanten Effekt auszugehen ist (untere Grenze des 95 %-KI < 1). Schwerwiegende Ereignisse des UESI orthostatische Hypotonie waren in beiden Studienarmen vergleichbar (RR = 0,49 [95 %-KI: 0,09; 2,69]; p = 0,4496).

Hyperkalzämie

Die Gesamtrate des UESI Hyperkalzämie war im Abaloparatid-Arm signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (2,2 % vs. 4,8 %; RR = 0,45 [95 %-KI: 0,25; 0,82]; p = 0,0072). Ereignisse des UESI Hyperkalzämie in der Studie ACTIVE waren allesamt nicht schwer und (bis auf ein Ereignis im Teriparatid-Arm) nicht schwerwiegend.

Bei der Analyse der Hyperkalzämie als wichtiger Sicherheitsendpunkt (Tabelle 4-50) war die Gesamtrate der Hyperkalzämie, definiert als ein Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel $\geq 10,7$ mg/dl (oder $\geq 2,67$ mmol/l), im Abaloparatid-Arm ebenfalls signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (3,3 % vs. 6,0 %; RR = 0,55 [95 %-KI: 0,34; 0,91]; p = 0,0187).

Palpitationen

Die Gesamtrate des UESI Palpitationen war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (3,5 % vs. 8,5 %; RR = 2,43 [95 %-KI: 1,53; 3,86]; p = 0,0001). Schwere oder schwerwiegende Ereignisse des UESI Palpitationen traten in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen und nur in sehr geringer Häufigkeit auf (schwer: jeweils 1 Ereignis (0,1 %) in beiden Behandlungsarmen; schwerwiegend: 1 (0,1 %) bzw. 2 (0,3 %) Ereignisse im Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm).

Für die UESI Hyperkalziurie, Hypersensitivität, Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Übelkeit und Schwindel zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen (Tabelle 4-49).

Ergebnisse zum Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) finden sich in Tabelle 4-49, die Ergebnisse für den wichtigen Sicherheitsendpunkt Hyperkalzämie in Tabelle 4-50. Insgesamt sind die Ergebnisse des Endpunkts UE von speziellem Interesse (UESI) zwischen der gesamten Studienpopulation und der Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 konsistent. Die Gesamtrate des UESI Übelkeit war für die Gesamtpopulation im Gegensatz zur Analyse ohne Berücksichtigung der Studienzentren 131 und 132 im Teriparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (RR = 1,43 [95 %-KI: 1,01; 2,03]; p = 0,0411). 72 Patientinnen im Abaloparatid-Arm (8,8 %) und 50 Patientinnen im Teriparatid-Arm (6,1 %) hatten ein Ereignis des UESI Übelkeit. Schwere bzw. schwerwiegende Ereignisse traten nur bei einer Patientin im Abaloparatid-Arm auf.

Tabelle 4-49: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

UESI Kategorie	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
Orthostatische Hypotonie						
Jegliche UESI	197 (28,4)	136 (19,8)	8,56 [4,05; 13,02]	1,60 [1,25; 2,06]	1,43 [1,18; 1,73]	0,0002
Nicht schwere UESI	193 (27,8)	136 (19,8)	7,98 [3,49; 12,43]	1,56 [1,21; 2,00]	1,40 [1,16; 1,70]	0,0005
Schwere UESI	6 (0,9)	0	0,86 [0,14; 1,87]	12,96 [0,73; 230,5]	12,85 [0,73; 227,7]	0,0309
Schwerwiegende UESI	2 (0,3)	4 (0,6)	-0,29 [-1,23; 0,54]	0,49 [0,09; 2,70]	0,49 [0,09; 2,69]	0,4496
Hyperkalzämie						
Jegliche UESI	15 (2,2)	33 (4,8)	-2,65 [-4,70; -0,71]	0,44 [0,24; 0,81]	0,45 [0,25; 0,82]	0,0072
Nicht schwere UESI	15 (2,2)	33 (4,8)	-2,65 [-4,70; -0,71]	0,44 [0,24; 0,81]	0,45 [0,25; 0,82]	0,0072
Schwerwiegende UESI	0	1 (0,1)	-0,15 [-0,82; 0,42]	0,33 [0,01; 8,09]	0,33 [0,01; 8,07]	0,4971

UESI Kategorie	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Hyperkalziurie						
Jegliche UESI	99 (14,3)	121 (17,6)	-3,37 [-7,24; 0,49]	0,78 [0,58; 1,04]	0,81 [0,63; 1,03]	0,0870
Nicht schwere UESI	99 (14,3)	121 (17,6)	-3,37 [-7,24; 0,49]	0,78 [0,58; 1,04]	0,81 [0,63; 1,03]	0,0870
Schwerwiegende UESI	0	1 (0,1)	-0,15 [-0,82; 0,42]	0,33 [0,01; 8,09]	0,33 [0,01; 8,07]	0,4971
Hypersensitivität						
Jegliche UESI	88 (12,7)	85 (12,4)	0,29 [-3,22; 3,80]	1,03 [0,75; 1,41]	1,02 [0,77; 1,35]	0,8710
Nicht schwere UESI	87 (12,5)	83 (12,1)	0,44 [-3,05; 3,92]	1,04 [0,76; 1,44]	1,04 [0,78; 1,37]	0,8050
Schwere UESI	1 (0,1)	2 (0,3)	-0,15 [-0,92; 0,55]	0,49 [0,04; 5,46]	0,49 [0,04; 5,44]	0,6226
Schwerwiegende UESI	2 (0,3)	2 (0,3)	-0,00 [-0,80; 0,78]	0,99 [0,14; 7,04]	0,99 [0,14; 7,00]	1,0000
Beeinträchtigung der Nierenfunktion						
Jegliche UESI	46 (6,6)	30 (4,4)	2,26 [-0,17; 4,72]	1,55 [0,97; 2,49]	1,52 [0,97; 2,37]	0,0663
Nicht schwere UESI	46 (6,6)	30 (4,4)	2,26 [-0,17; 4,72]	1,55 [0,97; 2,49]	1,52 [0,97; 2,37]	0,0663

UESI Kategorie	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Palpitationen						
Jegliche UESI	59 (8,5)	24 (3,5)	5,00 [2,52; 7,58]	2,56 [1,58; 4,17]	2,43 [1,53; 3,86]	0,0001
Nicht schwere UESI	58 (8,4)	24 (3,5)	4,86 [2,39; 7,42]	2,52 [1,54; 4,10]	2,39 [1,50; 3,80]	0,0001
Schwere UESI	1 (0,1)	1 (0,1)	-0,00 [-0,69; 0,68]	0,99 [0,06; 15,83]	0,99 [0,06; 15,77]	1,0000
Schwerwiegende UESI	1 (0,1)	2 (0,3)	-0,15 [-0,92; 0,55]	0,49 [0,04; 5,46]	0,49 [0,04; 5,44]	0,6226
Übelkeit						
Jegliche UESI	62 (8,9)	44 (6,4)	2,52 [-0,30; 5,37]	1,43 [0,96; 2,14]	1,39 [0,96; 2,02]	0,0788
Nicht schwere UESI	62 (8,9)	44 (6,4)	2,52 [-0,30; 5,37]	1,43 [0,96; 2,14]	1,39 [0,96; 2,02]	0,0788
Schwere UESI	1 (0,1)	0	0,14 [-0,43; 0,81]	2,97 [0,12; 73,03]	2,97 [0,12; 72,67]	1,0000
Schwerwiegende UESI	1 (0,1)	0	0,14 [-0,43; 0,81]	2,97 [0,12; 73,03]	2,97 [0,12; 72,67]	1,0000

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

UESI Kategorie	Abaloparatid (N = 694) n (%)	Teriparatid (N = 686) n (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			p-Wert ^c
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	
Schwindel						
Jegliche UESI	77 (11,1)	57 (8,3)	2,79 [-0,35; 5,93]	1,38 [0,96; 1,97]	1,34 [0,96; 1,85]	0,0805
Nicht schwere UESI	75 (10,8)	57 (8,3)	2,50 [-0,62; 5,63]	1,34 [0,93; 1,92]	1,30 [0,94; 1,81]	0,1147
Schwere UESI	2 (0,3)	0	0,29 [-0,31; 1,04]	4,96 [0,24; 103,4]	4,94 [0,24; 102,8]	0,4997
Schwerwiegende UESI	0	2 (0,3)	-0,29 [-1,06; 0,30]	0,20 [0,01; 4,11]	0,20 [0,01; 4,11]	0,2469

<i>UESI</i> Kategorie	<i>Abaloparatid</i> (N = 822) n (%)	<i>Teriparatid</i> (N = 818) n (%)	<i>Abaloparatid vs. Teriparatid</i>			<i>p-Wert^c</i>
			<i>RD</i> [95 %-KI] ^a	<i>OR</i> [95 %-KI] ^b	<i>RR</i> [95 %-KI] ^b	
<i>Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet</i>						
<i>Orthostatische Hypotonie</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	220 (26,8)	161 (19,7)	7,08 [3,00; 11,14]	1,49 [1,18; 1,88]	1,36 [1,14; 1,63]	0,0007
<i>Nicht schwere UESI</i>	215 (26,2)	161 (19,7)	6,47 [2,41; 10,51]	1,45 [1,15; 1,82]	1,33 [1,11; 1,59]	0,0018
<i>Schwere UESI</i>	7 (0,9)	0	0,85 [0,21; 1,75]	15,06 [0,86; 264,0]	14,93 [0,85; 260,9]	0,0154
<i>Schwerwiegende UESI</i>	3 (0,4)	4 (0,5)	-0,12 [-0,92; 0,64]	0,75 [0,17; 3,34]	0,75 [0,17; 3,32]	0,7254
<i>Hyperkalzämie</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	15 (1,8)	34 (4,2)	-2,33 [-4,08; -0,68]	0,43 [0,23; 0,79]	0,44 [0,24; 0,80]	0,0056
<i>Nicht schwere UESI</i>	15 (1,8)	34 (4,2)	-2,33 [-4,08; -0,68]	0,43 [0,23; 0,79]	0,44 [0,24; 0,80]	0,0056
<i>Schwerwiegende UESI</i>	0	1 (0,1)	-0,12 [-0,69; 0,35]	0,33 [0,01; 8,14]	0,33 [0,01; 8,13]	0,4988

<i>UESI</i> Kategorie	<i>Abaloparatid</i> (N = 822) n (%)	<i>Teriparatid</i> (N = 818) n (%)	<i>Abaloparatid vs. Teriparatid</i>			<i>p-Wert^c</i>
			<i>RD</i> [95 %-KI] ^a	<i>OR</i> [95 %-KI] ^b	<i>RR</i> [95 %-KI] ^b	
<i>Hyperkalziurie</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	99 (12,0)	123 (15,0)	-2,99 [-6,31; 0,32]	0,77 [0,58; 1,03]	0,80 [0,63; 1,02]	0,0765
<i>Nicht schwere UESI</i>	99 (12,0)	123 (15,0)	-2,99 [-6,31; 0,32]	0,77 [0,58; 1,03]	0,80 [0,63; 1,02]	0,0765
<i>Schwerwiegende UESI</i>	0	1 (0,1)	-0,12 [-0,69; 0,35]	0,33 [0,01; 8,14]	0,33 [0,01; 8,13]	0,4988
<i>Hypersensitivität</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	99 (12,0)	96 (11,7)	0,31 [-2,84; 3,45]	1,03 [0,76; 1,39]	1,03 [0,79; 1,34]	0,8473
<i>Nicht schwere UESI</i>	98 (11,9)	93 (11,4)	0,55 [-2,57; 3,67]	1,06 [0,78; 1,43]	1,05 [0,80; 1,37]	0,7271
<i>Schwere UESI</i>	1 (0,1)	4 (0,5)	-0,37 [-1,14; 0,27]	0,25 [0,03; 2,22]	0,25 [0,03; 2,22]	0,2170
<i>Schwerwiegende UESI</i>	2 (0,2)	4 (0,5)	-0,25 [-1,03; 0,46]	0,50 [0,09; 2,72]	0,50 [0,09; 2,71]	0,4513
<i>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	48 (5,8)	31 (3,8)	2,05 [-0,04; 4,18]	1,57 [0,99; 2,50]	1,54 [0,99; 2,40]	0,0526
<i>Nicht schwere UESI</i>	48 (5,8)	31 (3,8)	2,05 [-0,04; 4,18]	1,57 [0,99; 2,50]	1,54 [0,99; 2,40]	0,0526

<i>UESI</i> Kategorie	<i>Abaloparatid</i> (N = 822) n (%)	<i>Teriparatid</i> (N = 818) n (%)	<i>Abaloparatid vs. Teriparatid</i>			<i>p-Wert^c</i>
			<i>RD</i> [95 %-KI] ^a	<i>OR</i> [95 %-KI] ^b	<i>RR</i> [95 %-KI] ^b	
<i>Palpitationen</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	64 (7,8)	30 (3,7)	4,12 [1,88; 6,42]	2,22 [1,42; 3,46]	2,12 [1,39; 3,24]	0,0003
<i>Nicht schwere UESI</i>	63 (7,7)	30 (3,7)	4,00 [1,77; 6,29]	2,18 [1,40; 3,41]	2,09 [1,37; 3,19]	0,0005
<i>Schwere UESI</i>	1 (0,1)	1 (0,1)	-0,00 [-0,58; 0,57]	1,00 [0,06; 15,94]	1,00 [0,06; 15,88]	1,0000
<i>Schwerwiegende UESI</i>	1 (0,1)	2 (0,2)	-0,12 [-0,77; 0,47]	0,50 [0,04; 5,49]	0,50 [0,05; 5,48]	0,6239
<i>Übelkeit</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	72 (8,8)	50 (6,1)	2,65 [0,10; 5,22]	1,47 [1,01; 2,14]	1,43 [1,01; 2,03]	0,0411
<i>Nicht schwere UESI</i>	72 (8,8)	50 (6,1)	2,65 [0,10; 5,22]	1,47 [1,01; 2,14]	1,43 [1,01; 2,03]	0,0411
<i>Schwere UESI</i>	1 (0,1)	0	0,12 [-0,36; 0,69]	2,99 [0,12; 73,48]	2,99 [0,12; 73,18]	1,0000
<i>Schwerwiegende UESI</i>	1 (0,1)	0	0,12 [-0,36; 0,69]	2,99 [0,12; 73,48]	2,99 [0,12; 73,18]	1,0000

<i>UESI</i> Kategorie	<i>Abaloparatid</i> (N = 822) n (%)	<i>Teriparatid</i> (N = 818) n (%)	<i>Abaloparatid vs. Teriparatid</i>			<i>p-Wert^c</i>
			<i>RD</i> [95 %-KI] ^a	<i>OR</i> [95 %-KI] ^b	<i>RR</i> [95 %-KI] ^b	
<i>Schwindel</i>						
<i>Jegliche UESI</i>	82 (10,0)	61 (7,5)	2,52 [-0,22; 5,27]	1,38 [0,97; 1,94]	1,34 [0,97; 1,84]	0,0707
<i>Nicht schwere UESI</i>	80 (9,7)	61 (7,5)	2,28 [-0,45; 5,01]	1,34 [0,94; 1,90]	1,31 [0,95; 1,80]	0,1003
<i>Schwere UESI</i>	2 (0,2)	0	0,24 [-0,26; 0,88]	4,99 [0,24; 104,1]	4,98 [0,24; 103,5]	0,4997
<i>Schwerwiegende UESI</i>	0	2 (0,2)	-0,24 [-0,89; 0,25]	0,20 [0,01; 4,14]	0,20 [0,01; 4,14]	0,2486
<p>Es wurde die Anzahl der Patientinnen mit mindestens einem Ereignis gezählt. Wenn bei einer Patientin zweimal dasselbe UESI auftrat (z. B. einmal schwer und einmal nicht-schwer), wurde diese Patientin sowohl in die Kategorie der nicht-schweren als der schweren UESI aufgenommen. Sie wurde jedoch nur einmal in der Gesamtzahl der Patientinnen mit Ereignis berücksichtigt (jegliche UESI).</p> <p>^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population im Behandlungsarm</p> <p>KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>						

Tabelle 4-50: Wichtiger Sicherheitsendpunkt Hyperkalzämie (Safety-Population) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

	Abaloparatid (N = 694) n/m (%)	Teriparatid (N = 686) n/m (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132						
Hyperkalzämie	23/692 (3,32)	41/684 (5,99)	-2,67 [-4,98; -0,44]	0,54 [0,32; 0,91]	0,55 [0,34; 0,91]	0,0187
	Abaloparatid (N = 822) n/m (%)	Teriparatid (N = 818) n/m (%)	Abaloparatid vs. Teriparatid			
			RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132 – ergänzend berichtet						
Hyperkalzämie	28/820 (3,41)	52/816 (6,37)	-2,96 [-5,12; -0,87]	0,52 [0,32; 0,83]	0,54 [0,34; 0,84]	0,0055
Hyperkalzämie definiert als Serumkalzium (Albumin-korrigiert) $\geq 10,7$ mg/dl oder $\geq 2,67$ mmol/l.						
^a Die Risiko-Differenz inkl., 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.						
^b Die Odds Ratio und das relative Risiko inkl., 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.						
^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.						
m: Anzahl der Patientinnen mit mind. einer Bewertung nach Baseline; n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population im Behandlungsarm; n. b.: nicht berechenbar						
KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko						

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und

¹⁶ unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-51: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Jahre seit Menopause	Ab- stammung	Region	Frühere Frakturen	Frühere VF	Frühere NVF	Frühere klinische MOF	Prävalenz von VF (Baseline)
Morbidität									
NVF	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Klinische Frakturen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Nebenwirkungen									
Gesamtraten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UE – SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Endpunktkategorie Endpunkt	Schweregrad der VF (Baseline)	Schwere Erkrankung (Baseline)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -3,0)	
Morbidität									
NVF	●	●	●	●	●	●	●	●	
Klinische Frakturen	○	○	○	○	○	○	○	○	
Nebenwirkungen									
Gesamtraten UE	○	○	○	○	○	○	○	○	
UE – SOC/PT	○	○	○	○	○	○	○	○	
UESI	○	○	○	○	○	○	○	○	
<ul style="list-style-type: none"> ● A priori geplante Subgruppenanalyse. ○ Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse <p>BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); LWS: Lendenwirbelsäule; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; MOF: major osteoporotische Fraktur; NVF: nicht-vertebrale Fraktur; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VF: vertebrale Fraktur</p>									

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-52 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-52: Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Jahre seit Menopause	Ab- stammung	Region	Frühere Frakturen	Frühere VF	Frühere NVF	Frühere klinische MOF	Prävalenz von VF (Baseline)
Morbidität									
<i>Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen</i>									
NVF ^a	0,2601	0,8361	0,9961	0,9978	0,4105	0,6382	0,2234	0,6667	0,8242
Jegliche klinische Frakturen ^b	0,1931	0,6716	0,8455	0,8435	0,8026	0,6322	0,3615	0,4943	0,8278
Major osteoporotische Frakturen ^c	0,4309	0,2950	1,0000	1,0000	0,3285	0,9905	0,6630	0,3947	0,9999
Handgelenks- frakturen	0,5498	0,3207	0,8960	0,8159	0,7411	0,9920	0,1893	0,8400	0,9999
NVF unabhängig von der Trauma- Intensität ^d	0,4558	0,6416	0,9973	0,9887	0,4435	0,6171	0,2762	0,9995	0,8091
Klinische Wirbelkörper- frakturen ^e	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000	0,9981	0,9999	1,0000	0,9998	1,0000
Major NVF ^f	0,7689	0,4653	0,9998	0,9942	0,8389	0,4771	0,4067	0,5869	0,9839

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Jahre seit Menopause	Ab- stammung	Region	Frühere Frakturen	Frühere VF	Frühere NVF	Frühere klinische MOF	Prävalenz von VF (Baseline)
Nebenwirkungen									
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>									
Jegliche UE	0,4293	0,0291	0,7201	0,3778	0,4007	0,9937	0,1364	0,1109	0,5050
Schwere UE	0,8144	0,2882	0,1456	0,1177	0,2583	0,8357	0,2536	0,7449	0,5390
Schwerwiegende UE (SUE)	0,3003	0,2177	0,0776	0,1231	0,2397	0,0549	0,8479	0,8648	0,1181
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,7147	0,0596	0,1826	0,1594	0,9932	0,9413	0,7186	0,4536	0,7305
<i>Jegliche UE gegliedert nach SOC und PT</i>									
PT Palpitationen	0,1652	0,3828	0,5270	0,7418	0,6022	0,1411	0,3897	0,9360	0,3515
PT Übelkeit	0,4807	0,2817	0,7915	0,9253	0,0195	0,6554	0,7641	0,8315	0,5787
PT Influenza	0,5550	0,7117	0,6180	0,4537	0,4277	0,1479	0,7150	0,8665	0,1890
PT Bronchitis	0,3486	0,7250	0,4997	0,6668	0,0316	0,2112	0,0046	0,4924	0,0237
PT Hyperkalzämie	0,2568	0,4649	0,7681	0,6256	0,9655	0,8832	0,3076	0,6437	0,8070
PT Osteoarthritis	0,4995	0,6499	0,6710	0,5761	0,9950	0,9657	0,8896	0,1012	0,8447
SOC Herzerkrankungen	0,5225	0,5691	0,4153	0,8849	0,6579	0,7543	0,5027	0,5443	0,9649
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,6067	0,5352	0,6692	0,5723	0,9130	0,6226	0,2664	0,2540	0,5044
SOC Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	0,7789	0,3656	0,9924	0,9178	0,1549	0,6836	0,2321	0,8132	0,4609

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Alter	Jahre seit Menopause	Ab- stammung	Region	Frühere Frakturen	Frühere VF	Frühere NVF	Frühere klinische MOF	Prävalenz von VF (Baseline)
<i>UE von speziellem Interesse (UESI)</i>									
Orthostatische Hypotonie	0,5006	0,6063	0,2851	0,6206	0,9560	0,2333	0,9303	0,6738	0,4172
Hyperkalzämie	0,7504	0,6630	0,7637	0,6777	0,8025	0,6232	0,2682	0,5074	0,7130
Hyperkalziurie	0,2782	0,2022	0,7256	0,8045	0,3950	0,5547	0,2710	0,1239	0,6794
Hypersensitivität	0,2138	0,4314	0,2023	0,8393	0,0315	0,0848	0,3066	0,3692	0,2090
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	0,8299	0,0183	0,4304	0,6482	0,4015	0,5494	0,1950	0,9464	0,5970
Palpitationen	0,2490	0,6366	0,8275	0,9718	0,9982	0,9258	0,1024	0,2022	0,9243
Übelkeit	0,3658	0,1161	0,6131	0,7642	0,0253	0,5780	0,4488	0,8397	0,7213
Schwindel	0,5429	0,6655	0,6284	0,8029	0,1826	0,7931	0,1923	0,3764	0,5356

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Schweregrad der VF (Baseline)	Schwere Erkrankung (Baseline)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -3,0)
Morbidität								
<i>Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen</i>								
NVF ^a	0,8002	0,6417	0,7554	0,2313	0,8269	0,3995	0,9983	0,8423
Jegliche klinische Frakturen ^b	0,8882	0,6389	0,7962	0,8357	0,8476	0,2858	0,9980	0,7608
Major osteoporotische Frakturen ^c	0,9999	0,9872	0,5607	0,4288	0,2732	0,9903	0,3138	0,5132
Handgelenks- frakturen	1,0000	0,9891	0,5551	0,2245	0,3933	0,9894	0,4408	0,7322
NVF unabhängig von der Trauma- Intensität ^d	0,7895	0,6218	0,7407	0,4296	0,8093	0,4099	0,9782	0,8622
Klinische Wirbelkörper- frakturen ^e	1,0000	0,9999	0,9988	0,9982	0,9999	0,9999	1,0000	1,0000
Major NVF ^f	0,9844	0,4715	0,4398	0,7501	0,3467	0,9906	0,4051	0,7617

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Schweregrad der VF (Baseline)	Schwere Erkrankung (Baseline)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -3,0)
Nebenwirkungen								
<i>Gesamtraten unerwünschter Ereignisse</i>								
Jegliche UE	0,5325	0,9557	0,9664	0,2514	0,8799	0,1516	0,4088	0,7402
Schwere UE	0,8965	0,4793	0,6242	0,6747	0,2133	0,9622	0,3183	0,4623
Schwerwiegende UE (SUE)	0,1498	0,1038	0,2689	0,7442	0,6010	0,3714	0,6334	0,0602
Therapieabbrüche aufgrund von UE	0,4442	0,6313	0,9179	0,7704	0,5296	0,5105	0,5396	0,9681
<i>Jegliche UE gegliedert nach SOC und PT</i>								
PT Palpitationen	0,3445	0,1996	0,7925	0,8681	0,2511	0,5496	0,2902	0,4689
PT Übelkeit	0,6255	0,3943	0,1853	0,1355	0,2233	0,9255	0,1829	0,9807
PT Influenza	0,2429	0,3909	0,5346	0,2878	0,2214	0,1397	0,1421	0,8621
PT Bronchitis	0,4382	0,0212	0,2729	0,2492	0,0064	, ^g	0,0002	0,1310
PT Hyperkalzämie	0,6439	0,8604	0,1508	0,2547	0,3742	0,7893	0,1817	0,0160
PT Osteoarthritis	0,9317	0,6294	0,3787	0,5524	0,9465	0,9679	0,6582	0,1727
SOC Herzerkrankungen	0,9166	0,2861	0,1101	0,0919	0,0687	0,7418	0,6492	0,1933
SOC Erkrankungen des Nervensystems	0,8802	0,7826	0,6400	0,8359	0,7593	0,2309	0,6959	0,1499
SOC Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	0,1671	0,5339	0,3914	0,0867	0,6596	0,9950	0,4613	0,2249

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Schweregrad der VF (Baseline)	Schwere Erkrankung (Baseline)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -3,0)
<i>UE von speziellem Interesse (UESI)</i>								
Orthostatische Hypotonie	0,4030	0,2059	0,4671	0,3362	0,0615	0,6621	0,2007	0,7703
Hyperkalzämie	0,8807	0,7623	0,4683	0,7499	0,3671	0,9305	0,3940	0,0418
Hyperkalziurie	0,7345	0,4235	0,2176	0,9917	0,6763	0,8067	0,3434	0,5332
Hypersensitivität	0,2893	0,0463	0,0249	0,0301	0,2098	0,6114	0,0754	0,2016
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	0,7643	0,2783	0,4211	0,6464	0,3857	0,6390	0,9930	0,3586
Palpitationen	0,9682	0,3747	0,5949	0,3750	0,0638	0,7889	0,8536	0,1687
Übelkeit	0,5767	0,4296	0,3282	0,0340	0,3400	0,6390	0,4205	0,8775
Schwindel	0,7800	0,9564	0,7132	0,9826	0,7380	0,6750	0,8140	0,1775

Endpunktkategorie Endpunkt	Schweregrad der VF (Baseline)	Schwere Erkrankung (Baseline)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score LWS (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Hüfte (Baseline, Cut- Off -3,0)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -2,5)	BMD-T-Score Schenkelhals (Baseline, Cut- Off -3,0)
<p>Die Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppen wurden mit dem Breslow-Day-Test auf Homogenität der <i>Odds Ratios</i> bewertet.</p> <p>Die Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, findet sich in Anhang 4-G.</p> <p>^a Klinische Frakturen unter Einschluss von Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht der Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht des Knies oder Knöchels), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht der Hüfte), des Steißbeins und andere; Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten); Frakturen, die mit einem minimalen oder mäßigen Trauma verbunden waren, das nicht auf einen Sturz zurückzuführen war. Ausgeschlossen waren Frakturen von Wirbelkörpern; Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen; pathologische Frakturen; Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter entsprach); Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz verbunden waren.</p> <p>^b Sämtliche Frakturen, einschließlich von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, unabhängig von der Stärke des Traumas.</p> <p>^c Klinische Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder klinische vertebrale Frakturen.</p> <p>^d NVF ohne Ausschluss von Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma.</p> <p>^e Alle Frakturen von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, weil sie symptomatisch waren (meistens: Rückenschmerzen).</p> <p>^f Klinische Frakturen des Beckens, des distalen Femurs (Oberschenkel [nicht Hüfte]), der proximalen Tibia (Unterschenkel [nicht Knie oder Knöchel]), der Rippen, des proximalen Humerus (Oberarm oder Schulter), des Unterarms (Handgelenk) und der Hüfte.</p> <p>^g Für den PT Bronchitis traten in der Subgruppe „BMD-T-Score der Hüfte bei Baseline $\leq -3,0$“ keine Ereignisse auf, weshalb der Breslow-Day-Test auf Homogenität der <i>Odds Ratios</i> nicht durchgeführt werden konnte.</p> <p>BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); LWS: Lendenwirbelsäule; MedDRA: <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>; MOF: major osteoporotische Fraktur; NVF: nicht-vertebrale Fraktur; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); SOC: Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>); UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; VF: vertebrale Fraktur</p>								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Zusammenfassung der Ergebnisse mithilfe von Meta-Analysen

Da für die Nutzenbewertung von Abaloparatid eine RCT (Studie ACTIVE, BA058-05-003) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Ergebnisse für Subgruppenanalysen mit positivem Interaktionstest ($p < 0,05$)

Die folgenden Abschnitte enthalten die Ergebnisdarstellung von Subgruppenanalysen aus der Studie ACTIVE, für die ein positiver Interaktionstest ($p < 0,05$) vorliegt (für die Ergebnisdarstellung der Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, siehe Anhang 4-G). Anhand der Lage des Effektschätzers und des zugehörigen 95 %-KI wird geprüft, ob eine abweichende Interpretation des Zusatznutzens und damit eine bewertungsrelevante Effektmodifikation grundsätzlich vorliegen könnte. Ist dies der Fall, wird abschließend anhand der in Abschnitt 4.2.5.5 beschriebenen Detailkriterien untersucht, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder etwa um ein falsch positives Ergebnis infolge des multiplen Testens handelt.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Interaktionstests ist die Problemlage des multiplen Testens zu berücksichtigen. Dies bedeutet, dass bei der Testung einer größeren Anzahl statistischer Hypothesen – wie hier durch die Durchführung der Interaktionstests vorliegt – eine gewisse Anzahl der Tests bereits aufgrund der angenommenen Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 5 \%$ zu einem falsch positiven Ergebnis führen kann.

Bezogen auf die Wirksamkeitsendpunkte klinische und nicht-vertebrale Frakturen zeigten sich für keine der vordefinierten Subgruppen statistisch signifikante Interaktionsterme, sodass es keinen Anhaltspunkt für abweichende Behandlungseffekte in bestimmten Patienten-

populationen gibt. Für die Sicherheitsendpunkte zeigten sich vereinzelte signifikante Interaktionsterme. Es liegen jedoch keine sich häufig wiederholenden potenziellen Interaktionen vor, sodass es keine belastbaren Hinweise für das Vorliegen unterschiedlicher Behandlungseffekte in bestimmten Subgruppen gibt. Auch die EMA kommt in ihrer Bewertung zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid für das gesamte Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation gilt (European Medicines Agency (EMA), 2022a). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen haben somit keinen Einfluss auf das Ausmaß des für die gesamte Zielpopulation abgeleiteten Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber der Vergleichstherapie Teriparatid.

4.3.1.3.2.1 Nebenwirkungen – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigte sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 & 132 ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für die Gesamtrate jegliche UE und das Subgruppenmerkmal Zeit seit der Menopause.

Jegliche UE

Die Gesamtrate jeglicher UE (Tabelle 4-53) in der Subgruppe der Patientinnen mit einer Zeit seit der Menopause von 15-25 Jahren war im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (87,4 % vs. 92,6 %; RR = 1,06 [95 %-KI: 1,01; 1,12]; p = 0,0240). Für die beiden Subgruppen Zeit seit der Menopause < 15 Jahre bzw. ≥ 25 Jahre zeigten sich konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Tabelle 4-53: Subgruppenanalyse Jegliche UE (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	627 (90,35)	686	614 (89,50)	0,84 [-2,35; 4,04]	1,10 [0,77; 1,56]	1,01 [0,97; 1,05]	0,6036
Jahre seit der Menopause – p-Wert des Interaktionstests: 0,0291								
< 15	136	119 (87,50)	154	139 (90,26)	-2,76 [-10,36; 4,54]	0,76 [0,36; 1,58]	0,97 [0,89; 1,05]	0,4541
15-25	338	313 (92,60)	324	283 (87,35)	5,26 [0,67; 9,94]	1,81 [1,08; 3,06]	1,06 [1,01; 1,12]	0,0240
≥ 25	220	195 (88,64)	208	192 (92,31)	-3,67 [-9,34; 2,01]	0,65 [0,34; 1,26]	0,96 [0,90; 1,02]	0,1971
<p>^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

4.3.1.3.2.2 Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT

In der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für die folgenden Systemorganklassen (SOC) und bevorzugten Begriffe (PT) statistisch signifikante Interaktionsterme für einzelne Subgruppenmerkmale. Die Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt.

Jegliche UE – PT Übelkeit

Die Gesamtrate der UE des PT Übelkeit (Tabelle 4-54) war in der Subgruppe der Patientinnen ohne frühere Frakturen konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Teriparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (2,8 % vs. 9,0 %; RR = 3,25 [95 %-KI: 1,50; 7,06]; p = 0,0015). Für die Subgruppe der Patientinnen mit früheren Frakturen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen vor, die Effektschätzer waren zur Gesamtpopulation und Subgruppe der Patientinnen ohne frühere Frakturen gleichgerichtet.

Jegliche UE – PT Bronchitis

Die Gesamtrate der UE des PT Bronchitis (Tabelle 4-55) war in der Subgruppe der Patientinnen ohne frühere Frakturen konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (0,7 % vs. 4,5 %; RR = 0,15 [95 %-KI: 0,04; 0,68]; p = 0,0067). Für die Subgruppe der Patientinnen mit früheren Frakturen lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, die Effektschätzer waren zur Gesamtpopulation und Subgruppe der Patientinnen ohne frühere Frakturen gleichgerichtet.

In der Subgruppe der Patientinnen ohne frühere nicht-vertebrale Frakturen war die Gesamtrate der UE des PT Bronchitis ebenfalls konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (0,5 % vs. 4,1 %; RR = 0,13 [95 %-KI: 0,03; 0,54]; p = 0,0007). Für die Subgruppe der Patientinnen mit früherer nicht-vertebraler Fraktur lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des PT Bronchitis traten im Abaloparatid-Arm etwas häufiger auf als im Teriparatid-Arm.

Die Gesamtrate der UE des PT Bronchitis war in der Subgruppe der Patientinnen ohne vertebrale Frakturen bei Baseline konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (1,5 % vs. 3,8 %; RR = 0,39 [95 %-KI: 0,17; 0,87]; p = 0,0175). Für die Subgruppe der Patientinnen mit einer vertebralen Fraktur bei Baseline lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des PT Bronchitis traten im Abaloparatid-Arm etwas häufiger auf als im Teriparatid-Arm. Für die Subgruppe der Patientinnen mit ≥ 2 vertebralen Frakturen bei Baseline lag ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des PT Bronchitis traten im Abaloparatid-Arm nicht auf.

In der Subgruppe der Patientinnen ohne schwere Erkrankung bei Baseline war die Gesamtrate der UE des PT Bronchitis ebenfalls konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (1,4 % vs. 4,0 %; RR = 0,34 [95 %-KI: 0,15; 0,76]; p = 0,0055). Für die Subgruppe der Patientinnen mit schwerer Erkrankung bei Baseline lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des PT Bronchitis traten im Abaloparatid-Arm etwas häufiger auf als im Teriparatid-Arm.

Die Gesamtrate der UE des PT Bronchitis war konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) in den beiden Subgruppen der Patientinnen mit einem BMD-T-Score der Hüfte bzw. des Schenkelhalses bei Baseline von > -2,5 im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (1,3 % vs. 4,3 %; RR = 0,31 [95 %-KI: 0,13; 0,72]; p = 0,0035; bzw. 0,8 % vs. 4,6 %; RR = 0,18 [95 %-KI: 0,06; 0,52]; p = 0,0003). Für die Subgruppen der Patientinnen mit einem BMD-T-Score der Hüfte bzw. des Schenkelhalses bei Baseline von ≤ -2,5 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des PT Bronchitis traten im Abaloparatid-Arm jeweils etwas häufiger auf als im Teriparatid-Arm.

Jegliche UE – PT Hyperkalzämie

Die Gesamtrate der UE des PT Hyperkalzämie (Tabelle 4-56) war in der Subgruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline von > -3,0 konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Abaloparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (0,8 % vs. 3,8 %; RR = 0,21 [95 %-KI: 0,08; 0,56]; p = 0,0005). Für die Subgruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline von ≤ -3,0 lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des PT Hyperkalzämie traten etwas häufiger im Abaloparatid-Arm als im Teriparatid-Arm auf.

Tabelle 4-54: Subgruppenanalyse Jegliche UE – PT Übelkeit (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	59 (8,50)	686	37 (5,39)	3,11 [0,42; 5,84]	1,63 [1,07; 2,49]	1,58 [1,06; 2,34]	0,0233
Frühere Frakturen – p-Wert des Interaktionstests: 0,0195								
Ja	405	33 (8,15)	397	29 (7,30)	0,84 [-2,92; 4,61]	1,13 [0,67; 1,89]	1,12 [0,69; 1,80]	0,6548
Nein	289	26 (9,00)	289	8 (2,77)	6,23 [2,42; 10,32]	3,47 [1,54; 7,81]	3,25 [1,50; 7,06]	0,0015
^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet. ^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet. ^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 4-55: Subgruppenanalyse Jegliche UE – PT Bronchitis (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	12 (1,73)	686	24 (3,50)	-1,77 [-3,58; -0,07]	0,46 [0,24; 0,98]	0,49 [0,25; 0,98]	0,0392
Frühere Frakturen – p-Wert des Interaktionstests: 0,0316								
Ja	405	10 (2,47)	397	11 (2,77)	-0,30 [-2,70; 2,05]	0,89 [0,37; 2,12]	0,89 [0,38; 2,07]	0,7891
Nein	289	2 (0,69)	289	13 (4,50)	-3,81 [-6,89; -1,23]	0,15 [0,03; 0,66]	0,15 [0,04; 0,68]	0,0067
Frühere nicht-vertebrale Frakturen – p-Wert des Interaktionstests: 0,0046								
Ja	306	10 (3,27)	271	7 (2,58)	0,68 [-2,35; 3,64]	1,27 [0,48; 3,40]	1,27 [0,49; 3,28]	0,6273
Nein	388	2 (0,52)	415	17 (4,10)	-3,58 [-5,98; -1,55]	0,12 [0,03; 0,53]	0,13 [0,03; 0,54]	0,0007
Prävalenz von vertebralem Frakturen bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0237								
0	550	8 (1,45)	504	19 (3,77)	-2,32 [-4,48; -0,38]	0,38 [0,16; 0,87]	0,39 [0,17; 0,87]	0,0175
1	111	4 (3,60)	126	1 (0,79)	2,81 [-1,38; 8,15]	4,67 [0,51; 42,45]	4,54 [0,52; 40,02]	0,1887
≥ 2	33	0 (0,00)	56	4 (7,14)	-7,14 [-16,98; 4,15]	0,17 [0,01; 3,34]	0,19 [0,01; 3,35]	0,2923
Schwere Erkrankung (mindestens BMD-T-Score ≤ -2,5 und vorhergehende vertebrale Fraktur) bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0212								
Ja	113	4 (3,54)	142	2 (1,41)	2,13 [-2,05; 7,44]	2,57 [0,46; 14,28]	2,51 [0,47; 13,48]	0,4106
Nein	581	8 (1,38)	544	22 (4,04)	-2,67 [-4,78; -0,78]	0,33 [0,15; 0,75]	0,34 [0,15; 0,76]	0,0055

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
BMD-T-Score der Hüfte bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0064								
≤ -2,5	170	5 (2,94)	154	1 (0,65)	2,29 [-1,09; 6,09]	4,64 [0,54; 40,13]	4,53 [0,54; 38,34]	0,2178
> -2,5	523	7 (1,34)	532	23 (4,32)	-2,98 [-5,18; -0,99]	0,30 [0,13; 0,71]	0,31 [0,13; 0,72]	0,0035
BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0002								
≤ -2,5	212	8 (3,77)	207	2 (0,97)	2,81 [-0,29; 6,37]	4,02 [0,84; 19,16]	3,91 [0,84; 18,17]	0,1054
> -2,5	481	4 (0,83)	479	22 (4,59)	-3,76 [-6,08; -1,75]	0,17 [0,06; 0,51]	0,18 [0,06; 0,52]	0,0003
<p>^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms; n. b.: nicht berechenbar</p> <p>BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis</p>								

Tabelle 4-56: Subgruppenanalyse Jegliche UE – PT Hyperkalzämie (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	11 (1,59)	686	28 (4,08)	-2,50 [-4,38; -0,75]	0,38 [0,19; 0,77]	0,39 [0,19; 0,77]	0,0051
BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0160								
≤ -3,0	73	6 (8,22)	78	5 (6,41)	1,81 [-7,09; 11,13]	1,31 [0,38; 4,48]	1,28 [0,41; 4,02]	0,6691
> -3,0	620	5 (0,81)	608	23 (3,78)	-2,98 [-4,86; -1,33]	0,21 [0,08; 0,55]	0,21 [0,08; 0,56]	0,0005
^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet. ^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet. ^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; PT: bevorzugter Begriff (<i>Preferred Term</i>); RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis								

4.3.1.3.2.3 Nebenwirkungen – UE von speziellem Interesse (UESI)

In der Subgruppenanalyse für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für die UESI Hyperkalzämie, Hypersensitivität, Beeinträchtigung der Nierenfunktion und Übelkeit für einzelne Subgruppenmerkmale statistisch signifikante Interaktionsterme. Die Ergebnisse sind nachfolgend beschrieben.

UESI Hyperkalzämie

Die Gesamtrate des UESI Hyperkalzämie (Tabelle 4-57) war in der Subgruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline von $> -3,0$ konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) im Abaloparatid-Arm signifikant geringer als im Teriparatid-Arm (1,5 % vs. 4,6 %; RR = 0,31 [95 %-KI: 0,15; 0,66]; $p = 0,0012$). In der Subgruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline von $\leq -3,0$ lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor, Ereignisse des UESI Hyperkalzämie traten im Abaloparatid-Arm etwas häufiger auf als im Teriparatid-Arm.

UESI Hypersensitivität

Für das UESI Hypersensitivität (Tabelle 4-58) zeigten sich statistisch signifikante Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale frühere Frakturen, schwere Erkrankung und BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline (Cut-off -2,5 und -3,0). Konsistent zu den Ergebnissen der Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) zeigten sich in den betrachteten Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UESI Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Die Gesamtrate des UESI Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Tabelle 4-59) war in der Subgruppe der Patientinnen mit ≥ 25 Jahren seit der Menopause im Teriparatid-Arm signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (2,9 % vs. 9,6 %; RR = 3,31 [95 %-KI: 1,36; 8,04]; $p = 0,0046$). Für die beiden Subgruppen der Patientinnen mit < 15 Jahren bzw. 15-25 Jahren seit der Menopause lagen konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

UESI Übelkeit

Für das UESI Übelkeit (Tabelle 4-60) zeigten sich statistisch signifikante Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale frühere Frakturen und BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline (Cut-off -3,0).

Die Gesamtrate des UESI Übelkeit war in der Subgruppe der Patientinnen ohne frühere Frakturen im Teriparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (3,8 % vs. 9,7 %; RR = 2,55 [95 %-KI: 1,29; 5,01]; $p = 0,0048$). Für die Subgruppe der Patientinnen mit früheren Frakturen lag konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

In der Subgruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline von $\leq -3,0$ war die Gesamtrate der UESI Übelkeit im Teriparatid-Arm statistisch signifikant geringer als im Abaloparatid-Arm (4,9 % vs. 10,2 %; RR = 2,06 [95 %-KI: 1,20; 3,52]; p = 0,0068). Für die Subgruppe der Patientinnen mit einem BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline von $> -3,0$ lag konsistent zur Hauptanalyse (exkl. der Studienzentren 131 und 132) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Tabelle 4-57: Subgruppenanalyse UESI Hyperkalzämie (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	15 (2,16)	686	33 (4,81)	-2,65 [-4,70; -0,71]	0,44 [0,24; 0,81]	0,45 [0,25; 0,82]	0,0072
BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0418								
≤ -3,0	73	6 (8,21)	78	5 (6,41)	1,81 [-7,09; 11,13]	1,31 [0,38; 4,48]	1,28 [0,41; 4,02]	0,6691
> -3,0	620	9 (1,45)	608	28 (4,61)	-3,15 [-5,24; -1,25]	0,31 [0,14; 0,65]	0,31 [0,15; 0,66]	0,0012
^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet. ^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet. ^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse								

Tabelle 4-58: Subgruppenanalyse UESI Hypersensitivität (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	88 (12,68)	686	85 (12,39)	0,29 [-3,22; 3,80]	1,03 [0,75; 1,41]	1,02 [0,77; 1,35]	0,8710
Frühere Frakturen – p-Wert des Interaktionstests: 0,0315								
Ja	405	43 (10,62)	397	54 (13,60)	-2,98 [-7,55; 1,55]	0,75 [0,49; 1,16]	0,78 [0,54; 1,14]	0,1949
Nein	289	45 (15,57)	289	31 (10,73)	4,84 [-0,69; 10,40]	1,53 [0,94; 2,51]	1,45 [0,95; 2,23]	0,0849
Schwere Erkrankung (mindestens BMD-T-Score ≤ -2,5 und vorhergehende vertebrale Fraktur) bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0463								
Ja	113	8 (7,08)	142	20 (14,08)	-7,00 [-14,51; 0,88]	0,46 [0,20; 1,10]	0,50 [0,23; 1,10]	0,0755
Nein	581	80 (13,77)	544	65 (11,95)	1,82 [-2,12; 5,73]	1,18 [0,83; 1,67]	1,15 [0,85; 1,56]	0,3624

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0249								
≤ -2,5	529	71 (13,42)	511	55 (10,76)	2,66 [-1,33; 6,63]	1,29 [0,88; 1,87]	1,25 [0,90; 1,74]	0,1890
> -2,5	165	17 (10,30)	175	30 (17,14)	-6,84 [-14,16; 0,56]	0,56 [0,29; 1,05]	0,60 [0,34; 1,05]	0,0678
BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0301								
≤ -3,0	394	56 (14,21)	365	38 (10,41)	3,80 [-0,92; 8,48]	1,43 [0,92; 2,21]	1,37 [0,93; 2,01]	0,1121
> -3,0	300	32 (10,67)	321	47 (14,64)	-3,98 [-9,21; 1,31]	0,70 [0,43; 1,12]	0,73 [0,48; 1,11]	0,1374
^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet. ^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet. ^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse								

Tabelle 4-59: Subgruppenanalyse UESI Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	46 (6,63)	686	30 (4,37)	2,26 [-0,17; 4,72]	1,55 [0,97; 2,49]	1,52 [0,97; 2,37]	0,0663
Jahre seit der Menopause – p-Wert des Interaktionstests: 0,0183								
< 15	136	11 (8,09)	154	6 (3,90)	4,19 [-1,39; 10,37]	2,17 [0,78; 6,04]	2,08 [0,79; 5,46]	0,1294
15-25	338	14 (4,14)	324	18 (5,56)	-1,41 [-4,89; 1,95]	0,73 [0,36; 1,50]	0,75 [0,38; 1,47]	0,3966
≥ 25	220	21 (9,55)	208	6 (2,88)	6,66 [2,08; 11,52]	3,55 [1,40; 8,99]	3,31 [1,36; 8,04]	0,0046
^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet. ^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet. ^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen. n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms ACTIVE: <i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i> ; KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i> ; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse								

Tabelle 4-60: Subgruppenanalyse UESI Übelkeit (Safety-Population exkl. Zentren 131 & 132) – Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Subgruppe	Abaloparatid		Teriparatid		Abaloparatid vs. Teriparatid			
	N	n (%)	N	n (%)	RD [95 %-KI] ^a	OR [95 %-KI] ^b	RR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^c
Alle Patientinnen	694	62 (8,93)	686	44 (6,41)	2,52 [-0,30; 5,37]	1,43 [0,96; 2,14]	1,39 [0,96; 2,02]	0,0788
Frühere Frakturen – p-Wert des Interaktionstests: 0,0253								
Ja	405	34 (8,40)	397	33 (8,31)	0,08 [-3,82; 3,97]	1,01 [0,61; 1,67]	1,01 [0,64; 1,60]	0,9662
Nein	289	28 (9,69)	289	11 (3,81)	5,88 [1,80; 10,18]	2,71 [1,32; 5,56]	2,55 [1,29; 5,01]	0,0048
BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline – p-Wert des Interaktionstests: 0,0340								
≤ -3,0	394	40 (10,15)	365	18 (4,93)	5,22 [1,45; 9,04]	2,18 [1,22; 3,87]	2,06 [1,20; 3,52]	0,0068
> -3,0	300	22 (7,33)	321	26 (8,10)	-0,77 [-5,04; 3,56]	0,90 [0,50; 1,62]	0,91 [0,52; 1,56]	0,7208
<p>^a Die Risiko-Differenz inkl. 95 %-KI wurde auf der Grundlage der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>^b Die <i>Odds Ratio</i> und das relative Risiko inkl. 95 %-KI wurden auf der Grundlage der Wald-Methode berechnet.</p> <p>^c P-Wert aus dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test von Fisher bei Ereignis-Anzahl < 5 in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>n: Anzahl der Patientinnen mit Ereignis; N: Anzahl der Patientinnen der Safety-Population in der Subgruppe des Behandlungsarms</p> <p>BMD-T-Score: Knochenmineraldichte, T-Wert (<i>bone mineral density</i>); KI: Konfidenzintervall; OR: <i>Odds Ratio</i>; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</p>								

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-61: Liste der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
ACTIVE (BA058-05-003)	<p>Studienberichte: (Radius Health Inc., 2015a, Radius Health Inc., 2015b)</p> <p>Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2017a, EU Clinical Trials Register, 2011, ICTRP, 2017, ICTRP, 2011)</p> <p>Publikationen: (Bilezikian et al., 2019, Cosman et al., 2017, Cosman et al., 2020, Dhaliwal et al., 2020, McCloskey et al., 2019, McCloskey et al., 2017, McClung et al., 2018a, McClung et al., 2018b, Miller et al., 2019, Miller et al., 2016, Moreira et al., 2017, Reginster et al., 2017, Saag et al., 2020, Watts et al., 2019, Winzenrieth et al., 2022, Winzenrieth et al., 2021)</p>

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-63: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2> <Studie 3>	• •		• •	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-67: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-72: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der Studie ACTIVE handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Placebo- und aktiv-kontrollierte, internationale, multizentrische Studie der Phase 3. Diese ist der höchsten Evidenzstufe Ib „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024).

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ACTIVE adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Behandlung mit Placebo und Abaloparatid war während der gesamten Studiendauer doppelt verblindet. Die Verblindung von Teriparatid konnte ab dem Zeitpunkt des Öffnens der Studienmedikation aufgrund des Einsatzes eines kommerziell erhältlichen Präparats nicht aufrechterhalten werden. Ein möglicher Einfluss auf die Berichterstattung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung wird im Rahmen der Beurteilung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene berücksichtigt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Der Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 entspricht dem vorgeschlagenen Vorgehen der EMA und stellt eine konservative Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Verzerrung aufgrund der GCP-Abweichungen dar. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studienergebnisse basierend auf der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 wird als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Studie ACTIVE wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

Die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (inkl. der beiden Studienzentren 131 und 132) sind im vorliegenden Dossier ergänzend berichtet. Hinsichtlich des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ergeben sich für die Bewertungsebenen der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz, der Verdeckung der Gruppenzuteilung, der Verblindung sowie der ergebnisunabhängigen Berichterstattung keine abweichenden Einschätzungen im Vergleich zur primär berichteten Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren. Aufgrund der Hinweise zu GCP-Abweichungen am Studienzentrum 131 wurde das Verzerrungspotenzial für die Gesamtstudienpopulation der Studie ACTIVE (inkl. der Studienzentren 131 und 132) als potenziell hoch verzerrt eingestuft. Von einer relevanten Verzerrung ist auszugehen, wenn sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). Unter Berücksichtigung der konsistenten Ergebnisse der gesamten Studienpopulation gegenüber der primär berichteten Studienpopulation unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 ergeben sich keinerlei Anhaltspunkte für eine tatsächliche relevante Verzerrung der Ergebnisse. Entsprechend werden diese Ergebnisse ebenfalls als relevant eingestuft und in der Gesamtschau zum Zusatznutzen ergänzend berücksichtigt.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotential für die Wirksamkeitsendpunkte als niedrig eingestuft. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Todesfälle (Mortalität), Frakturereignisse (vertebrale Frakturen, klinische Frakturen, nicht-vertebrale Frakturen) und Knochenmineraldichte (BMD). Die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und DXA-Messungen für die BMD, wurden zentral und verblindet ausgewertet. Alle klinischen Frakturen wurden anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung bestätigt. Für die Ergebnisse zu Nebenwirkungen unter der Therapie mit Abaloparatid gegenüber Teriparatid kann durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid eine Verzerrung der Berichterstattung der unerwünschten Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse werden somit als potenziell hoch verzerrt eingestuft.

In der Gesamtschau ergibt sich somit auf Basis der hohen Evidenzstufe der RCT ACTIVE, des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene für die primär betrachtete Studienpopulation (exkl. der Studienzentren 131 und 132) bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte eine hohe Aussagesicherheit der Ergebnisse. Aufgrund der beobachteten konsistenten Effekte in der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) wird auch die Aussagekraft dieser Ergebnisse als hoch eingestuft.

Da der vorliegenden Nutzenbewertung für Abaloparatid eine randomisierte kontrollierte Studie zugrunde liegt, kann grundsätzlich hinsichtlich der Aussagesicherheit ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund der fehlenden Verblindung und dem daraus resultierenden Verzerrungspotenzial für die Berichterstattung der Nebenwirkungen sowie dem Powerverlust durch Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 in der primären Analyse, wird insgesamt auf Basis der vorliegenden Evidenz ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*

- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Auf der Grundlage der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten und im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse der RCT ACTIVE wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen abgeleitet.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zVT Teriparatid zusammenfassend beschrieben. Tabelle 4-73 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Studie ACTIVE (BA058-05-003) (Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132)

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung	
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert		
Mortalität						
Todesfälle	n. b. ^a	-	n. b. ^b	-	↔	
Morbidität						
Vertebrale Frakturen						
Neue vertebrale Frakturen	RR = 0,77 [0,17; 3,43]	1,0000	RR = 0,69 [0,20; 2,44]	0,7535	↑	
Neue oder sich verschlechternde vertebrale Frakturen	RR = 0,62 [0,15; 2,57]	0,7259	RR = 0,74 [0,24; 2,33]	0,7739		
Klinische und nicht-vertebrale Frakturen						
NVF ^c	HR = 1,30 [0,61; 2,79]	0,4919	HR = 0,79 [0,43; 1,45]	0,4383		
Jegliche klinische Frakturen ^d	HR = 1,04 [0,57; 1,90]	0,9037	HR = 0,81 [0,49; 1,33]	0,3978		
Major osteoporotische Frakturen ^e	HR = 0,51 [0,21; 1,27]	0,1396	HR = 0,45 [0,21; 0,95]	0,0309		
Handgelenksfrakturen	HR = 0,51 [0,18; 1,50]	0,2159	HR = 0,43 [0,18; 1,03]	0,0521		
NVF unabhängig von der Trauma-Intensität ^f	HR = 1,28 [0,62; 2,66]	0,5072	HR = 0,80 [0,45; 1,44]	0,4643		
Klinische Wirbelkörperfrakturen ^g	HR = 0,00 [0,00; n. b.]	0,0854	HR = 0,35 [0,04; 3,32]	0,3342		
Hüftfrakturen	n. b. ^h	n. b. ^h	n. b. ^h	n. b. ^h		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
Major NVF ⁱ	HR = 0,94 [0,40; 2,21]	0,8849	HR = 0,63 [0,33; 1,23]	0,1759	
Knochenmineraldichte (BMD)^j					
Hüfte (Monat 18)	LS-MW-Differenz = 0,357 [0,054; 0,661]	0,0211	LS-MW-Differenz = 0,607 [0,324; 0,891]	< 0,0001	
Schenkelhals (Monat 18)	LS-MW-Differenz = 0,366 [0,019; 0,713]	0,0389	LS-MW-Differenz = 0,605 [0,272; 0,937]	0,0004	
Lendenwirbelsäule (Monat 18)	LS-MW-Differenz = -0,087 [-0,714; 0,541]	0,7861	LS-MW-Differenz = 0,068 [-0,505; 0,642]	0,8155	
Nebenwirkungen					
Gesamtraten UE					
Jegliche UE	RR = 1,01 [0,97; 1,05]	0,6036	RR = 1,01 [0,97; 1,04]	0,7248	
Schwere UE	RR = 1,04 [0,67; 1,63]	0,8511	RR = 1,07 [0,74; 1,56]	0,7042	↔
SUE	RR = 0,96 [0,69; 1,34]	0,7986	RR = 0,97 [0,72; 1,30]	0,8429	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR = 1,46 [1,02; 2,09]	0,0369	RR = 1,47 [1,06; 2,04]	0,0215	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
<i>UESI</i>					
Orthostatische Hypotonie	RR = 1,43 [1,18; 1,73]	0,0002	1,36 [1,14; 1,63]	0,0007	
Hyperkalzämie	RR = 0,45 [0,25; 0,82]	0,0072	0,44 [0,24; 0,80]	0,0056	
Hyperkalziurie	RR = 0,81 [0,63; 1,03]	0,0870	0,80 [0,63; 1,02]	0,0765	
Hypersensitivität	RR = 1,02 [0,77; 1,35]	0,8710	1,03 [0,79; 1,34]	0,8473	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	RR = 1,52 [0,97; 2,37]	0,0663	1,54 [0,99; 2,40]	0,0526	
Palpitationen	RR = 2,43 [1,53; 3,86]	0,0001	2,12 [1,39; 3,24]	0,0003	
Übelkeit	RR = 1,39 [0,96; 2,02]	0,0788	1,43 [1,01; 2,03]	0,0411	
Schwindel	RR = 1,34 [0,96; 1,85]	0,0805	1,34 [0,97; 1,84]	0,0707	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunktkategorie Endpunkt	Studienpopulation exkl. der Studienzentren 131 & 132		Gesamtstudienpopulation inkl. der Studienzentren 131 & 132		Patientenrelevante Effektrichtung
	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	Effektschätzer [95 %-KI]	p-Wert	
↔ kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied					
↑ positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit					
^a Effektschätzer wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechnet. Es traten 3 (0,4 %) bzw. 2 (0,3 %) Todesfälle im Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm auf. ^b Effektschätzer wurden aufgrund der geringen Ereigniszahlen nicht berechnet. Es traten jeweils 3 (0,4 %) Todesfälle im Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm auf. ^c Klinische Frakturen unter Einschluss von Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht der Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht des Knies oder Knöchels), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht der Hüfte), des Steißbeins und andere; Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinkanten); Frakturen, die mit einem minimalen oder mäßigen Trauma verbunden waren, das nicht auf einen Sturz zurückzuführen war. Ausgeschlossen waren Frakturen von Wirbelkörpern; Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen; pathologische Frakturen; Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter entsprach); Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz verbunden waren. ^d Sämtliche Frakturen, einschließlich von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, unabhängig von der Stärke des Traumas. ^e Klinische Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder klinische vertebrale Frakturen. ^f NVF ohne Ausschluss von Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma. ^g Alle Frakturen von Wirbelkörpern, die Anlass zu einem Arztbesuch gaben, weil sie symptomatisch waren (meistens: Rückenschmerzen). ^h In der Studie ACTIVE traten keine Ereignisse von Hüftfrakturen auf. ⁱ Klinische Frakturen des Beckens, des distalen Femurs (Oberschenkel [nicht Hüfte]), der proximalen Tibia (Unterschenkel [nicht Knie oder Knöchel]), der Rippen, des proximalen Humerus (Oberarm oder Schulter), des Unterarms (Handgelenk) und der Hüfte. ^j Der Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) stellt einen Surrogatparameter dar, der aufgrund der hohen klinischen Relevanz ergänzend berichtet wurde. BMD: Knochenmineraldichte (<i>bone mineral density</i>); HR: <i>Hazard Ratio</i> ; KI: Konfidenzintervall; LS-MW-Differenz: <i>Least square</i> Mittelwert-Differenz; NVF: nicht-vertebrale Fraktur; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes UE; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse					

Mortalität

Während der Studie ACTIVE traten in der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 3 Todesfälle im Abaloparatid-Arm und 2 Todesfälle im Teriparatid-Arm auf. Keiner der Todesfälle wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

In der Gesamtstudienpopulation unter Einschluss der Studienzentren 131 und 132 traten jeweils 3 Todesfälle im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm auf. Keiner der Todesfälle wurde von den prüfärztlichen Fachpersonen als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Fazit zur Mortalität

Insgesamt ist für die Endpunktkategorie Mortalität ein Zusatznutzen für Abaloparatid gegenüber der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt.

Morbidität

Die Reduktion des Frakturrisikos und die Verhinderung von Frakturen stellen das primäre Therapieziel in der Behandlung der Osteoporose dar. Da klinische Frakturen mit einer erheblichen Symptomatik, u. a. starke akute und chronische Schmerzen, sowie zumeist relevanten Einschränkung der Autonomie und Funktionalität der Patientin verbunden sind, stellt jede Vermeidung von Frakturen einen medizinischen Nutzen und im Kontext der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V einen medizinischen Zusatznutzen dar.

Vertebrale Frakturen

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt vertebrale Frakturen in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, bei insgesamt niedriger Inzidenz von neuen oder sich verschlechternden vertebralen Frakturen. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für major osteoporotische Frakturen (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,21; 1,27]; p = 0,1396), Handgelenksfrakturen (HR = 0,51 [95 %-KI: 0,18; 1,50]; p = 0,2159) und klinische Wirbelkörperfrakturen (HR = 0,00 [95 %-KI: 0,00; n. b.]; p = 0,0854) zeigten sich deutliche positive Trends zugunsten von Abaloparatid. Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132), welche eine höhere Power für die Bewertung von Unterschieden zwischen den beiden Behandlungsarmen aufweisen, war der Vorteil zugunsten von Abaloparatid für das Auftreten von major osteoporotischen Frakturen statistisch signifikant (HR = 0,45 [95 %-KI: 0,21; 0,95]; p = 0,0309). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur konnte somit um 55 % gegenüber Teriparatid gesenkt werden.

Auch für die Endpunkte Handgelenksfrakturen und klinische Wirbelkörperfrakturen bestätigte sich bei Betrachtung der Gesamtstudienpopulation der positive Effekt von Abaloparatid (HR = 0,43 [95 %-KI: 0,18; 1,03]; $p = 0,0521$ bzw. HR = 0,35 [95 %-KI: 0,04; 3,32]; $p = 0,3342$). Die Ereignisraten waren für major osteoporotische Frakturen, Handgelenksfrakturen sowie für klinische Wirbelkörperfrakturen im Abaloparatid-Arm konstant niedriger als im Teriparatid-Arm und unterstreichen den positiven Effekt von Abaloparatid auf das Frakturrisiko.

Knochenmineraldichte (BMD)

Die Bestimmung der Knochenmineraldichte hat aufgrund ihrer Relevanz für die Diagnostik, Therapieentscheidung und Therapieverlaufskontrolle einen hohen klinischen Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies beruht u. a. darauf, dass die Ergebnisse der Knochenmineraldichtemessung bereits frühzeitig im Therapieverlauf Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Therapie ermöglichen und ein valides Surrogat für die Verhinderung von Frakturen und die Reduktion des Frakturrisikos darstellen – Zielkriterien, die erst zeitlich verzögert beobachtet werden können. Entsprechend werden die Ergebnisse für die Knochenmineraldichte als klinisch relevanter Endpunkt ergänzend berichtet und in der Gesamtschau zum Zusatznutzen mitberücksichtigt.

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) an der Hüfte und dem Schenkelhals in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für alle drei bewerteten Zeitpunkte (Monat 6, Monat 12 und Monat 18) signifikante Vorteile zugunsten von Abaloparatid (LS-MW-Differenz der BMD der Hüfte (Monat 18) = 0,357 [95 % -KI: 0,054; 0,661]; $p = 0,0211$; LS-MW-Differenz der BMD des Schenkelhalses (Monat 18) = 0,366 [95 % -KI: 0,019; 0,713]; $p = 0,0389$). Der Anstieg der BMD an der Hüfte und dem Schenkelhals war unter Abaloparatid schneller und größer als unter Teriparatid. Bezogen auf die BMD der Lendenwirbelsäule zeigte sich auch hier ein schnellerer und deutlicherer Anstieg der BMD unter Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid (Monat 6 und 12). Der prozentuale Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule war nach 18 Monaten im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm vergleichbar ($p = 0,7861$). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Wirbelkörper zu einem sehr hohen Anteil (ca. 70 – 80 %) (Eastell et al., 1990) aus trabekulärem Knochen bestehen, für den aufgrund eines höheren Knochenstoffwechsels im Vergleich zum kortikalen Knochen nach 18 Monaten auch unter einer langsamer einsetzenden osteoanabolen Therapie wie Teriparatid eine deutliche Zunahme beobachtet werden kann (Chen et al., 2007). In Knochen mit einem höheren Anteil kortikalen Knochens, wie beispielsweise der Hüfte, wird hingegen deutlich, dass der Wirkungseintritt von Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid deutlich schneller stattfindet und auch bis Monat 19 statistisch signifikant überlegen ist.

Diese beobachteten Effekte sind im klinischen und therapeutischen Kontext der Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber Teriparatid insbesondere relevant, da eine Zunahme der Knochenmineraldichte eine Voraussetzung für die Verhinderung von Frakturen und der Reduktion des Frakturrisikos ist. Nur bei Erhöhung der Festigkeit des Knochens (u. a. gemessen anhand der Knochenmineraldichte) kann ein osteoporotisches Frakturereignis

verhindert werden. Die schnelle und deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte unter Abaloparatid stützt somit substanziell die beobachteten positiven Effekte hinsichtlich des Auftretens von klinischen Frakturen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) sind konsistent mit den Ergebnissen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

Fazit zur Morbidität

Im vorliegenden Anwendungsgebiet, der postmenopausalen Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, ist die Verhinderung von Frakturen und Reduktion des Frakturrisikos oberstes Therapieziel. Die Vermeidung von klinischen Frakturen geht direkt mit einer Vermeidung klinisch relevanter Symptome, wie erheblichen akuten und chronischen Schmerzen, sowie einem Erhalt der Autonomie und Funktionalität der Patientinnen einher. Darüber hinaus ist aufgrund des imminentsen Frakturrisikos im ersten Jahr nach einer Fraktur die Verhinderung von Frakturen auch mit dem weiteren Risiko für Folgefrakturen eng verknüpft. Entsprechend ist jede Vermeidung von Frakturen klinisch äußerst relevant und stellt einen medizinischen Nutzen und – im Kontext der Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – im Vergleich zur zVT einen medizinischen Zusatznutzen dar.

In der Studie ACTIVE zeigte sich für die Zeit bis zum Auftreten von major osteoporotischen Frakturen ein relevanter Vorteil zugunsten von Abaloparatid. Dieser Effekt war in der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) statistisch signifikant und entsprach einer Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von major osteoporotischen Frakturen unter Abaloparatid gegenüber Teriparatid um 55 %. Bei Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132, welcher mit einem deutlichen Powerverlust für die Bewertung von Behandlungsunterschieden einherging, zeigte sich nach wie vor der deutlich positive Effekt von Abaloparatid gegenüber Teriparatid (Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur um 49 %), jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich eines schnelleren und deutlicheren Anstiegs der Knochenmineraldichte an der Hüfte, dem Schenkelhals und (bis Monat 12) der Lendenwirbelsäule unter Abaloparatid gegenüber einer Behandlung mit Teriparatid unterstreichen den positiven Effekt von Abaloparatid auf den Knochen und bestärken den klinischen Nutzen auch hinsichtlich einer fraktur-reduzierenden Wirkung. Eine Zunahme der Stabilität der Knochen, u. a. in Form einer erhöhten Knochenmineraldichte, ist Voraussetzung für die Verhinderung von Frakturen und der Reduktion des Frakturrisikos. Der statistisch signifikante Vorteil von Abaloparatid auf die Knochenmineraldichte konnte sowohl in Bereichen mit einem hohen Anteil trabekulären Knochens (z. B. der Lendenwirbelsäule) als auch in Bereichen mit einem höheren Anteil kortikalen Knochens (z. B. an der Hüfte) gezeigt werden und unterstreicht somit die schnelle und deutliche osteoanabole Wirksamkeit von Abaloparatid.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Besonderheiten bezüglich der untersuchten Studienpopulation unter Ein- bzw. Ausschluss der beiden Studienzentren **liegt ein Zusatznutzen für Abaloparatid vor, der sich jedoch nicht quantifizieren lässt.**

Nebenwirkungen

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

In der Studie ACTIVE zeigten sich für die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die Gesamtrate der Therapieabbrüche aufgrund von UE lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abaloparatid vor (RR = 1,46 [95 %-KI: 1,02; 2,09]; p = 0,0369). Therapieabbrüche aufgrund von UE traten insgesamt selten (< 10 %) auf. Die häufigsten UE (Ereignishäufigkeit ≥ 1 %), die im Abaloparatid-Arm zum Therapieabbruch führten, waren Übelkeit (1,6 %), Schwindel (1,4 %) und Kopfschmerzen (1,2 %). Insgesamt waren die Gründe für einen Therapieabbruch aufgrund von UE heterogen (Ereignishäufigkeiten auf Ebene der PT $\leq 1,6$ %), ein Muster oder bestimmte UE, die vermehrt mit einem Therapieabbruch assoziiert sind, lassen sich nicht ableiten. Keine dieser UE wurden als SUE eingestuft.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse sind konsistent mit den Ergebnissen bezogen auf die gesamte Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 nur für einzelne SOC und PT der Kategorie jegliche UE statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen. Für die Kategorien schwere UE und SUE zeigten sich auf Ebene der SOC und PT keine relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT sind konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132).

UE von speziellem Interesse (UESI)

Für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) zeigten sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für das UESI Hyperkalzämie ein statistisch signifikanter Vorteil für Abaloparatid (RR = 0,45 [95 %-KI: 0,25; 0,82]; p = 0,0072), der sich in den ergänzend berichteten Auswertungen zum wichtigen Sicherheitsendpunkt (*key safety endpoint*), definiert als ein Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel $\geq 10,7$ mg/dl (oder $\geq 2,67$ mmol/l), bestätigte (RR = 0,55 [95 %-KI: 0,34; 0,91]; p = 0,0187). Für die UESI orthostatische Hypotonie und Palpitationen zeigten sich im Teriparatid-Arm statistisch signifikant weniger Ereignisse als im Abaloparatid-Arm. Die beobachteten Ereignisse waren vornehmlich nicht schwer und nicht schwerwiegend. In einer Nachanalyse der Studienergebnisse zum kardiovaskulären Sicherheitsprofil von Abaloparatid spiegelten sich die hier beobachteten Effekte auf orthostatische Hypotonie und Palpitationen nicht in einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiale UE, MACE oder Herzinsuffizienz wider (Cosman et al., 2020).

Für alle weiteren betrachteten UESI zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132). Lediglich für das UESI Übelkeit zeigten sich in der Gesamtstudienpopulation im Teriparatid-Arm statistisch signifikant weniger Ereignisse als im Abaloparatid-Arm (RR = 1,43 [95 %-KI: 1,01; 2,03]; $p = 0,0411$). Alle bis auf ein beobachtetes Ereignis dieses UESI waren nicht schwer und nicht schwerwiegend.

Fazit zu Nebenwirkungen

In der Studie ACTIVE zeigten sich keine besonderen Sicherheitsbedenken hinsichtlich des Einsatzes von Abaloparatid gegenüber Teriparatid. Insgesamt war das Nebenwirkungsprofil zwischen Abaloparatid und Teriparatid vergleichbar. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen bezogen auf das Auftreten jeglicher UE, schwerer UE und SUE lagen nicht vor. Auch bei Betrachtung der UE auf Ebene der SOC und PT zeigten sich nur vereinzelte statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen für jegliche UE. Statistisch signifikante oder klinisch relevante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT lagen für schwere UE und SUE nicht vor.

Hinsichtlich der Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Abaloparatid. Therapieabbrüche traten insgesamt nur selten auf (< 10 %). Aufgrund der sehr geringen Ereigniszahlen (≤ 1 % mit Ausnahme von Übelkeit (1,6 %), Schwindel (1,4 %) und Kopfschmerzen (1,2 %)) lassen sich keine Muster oder Gruppierungen bestimmter UE ableiten, die zu einem Therapieabbruch führten. Keines der UE, die zum Therapieabbruch führten, war ein SUE.

Bezogen auf UESI zeigten sich sowohl signifikante Effekte zugunsten als auch zuungunsten von Abaloparatid. Schwere und schwerwiegende UESI traten nur sehr vereinzelt auf. Ereignisse, die in die Berichterstattung der UESI eingeflossen sind, wurden im Rahmen der Bewertung auf Ebene der Gesamtraten sowie SOC und PT der UE bereits berücksichtigt. Es lassen sich keine darüberhinausgehenden relevanten Ableitungen hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Abaloparatid ableiten.

Insgesamt lässt sich auf Grundlage der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen ableiten. Ebenso ergibt sich auf Grundlage der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen von Abaloparatid gegenüber der zVT kein Anhaltspunkt, der zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen könnte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie ACTIVE lassen sich aufgrund der Charakteristika der untersuchten Studienteilnehmerinnen, des Studiendesigns und der Fachinformations-konformen Dosierung der Studienmedikation auf den deutschen Versorgungskontext übertragen. Die Studie ACTIVE wurde in 10 Ländern durchgeführt, etwa die Hälfte der Studienpopulation wurde in Europa und den USA eingeschlossen, sodass ein ähnlicher Versorgungsstandard wie in Deutschland

angenommen werden kann. Der überwiegende Anteil, etwa drei Viertel, der eingeschlossenen Studienpopulation war zudem kaukasischer Abstammung und entspricht somit überwiegend der Bevölkerungszusammensetzung in Deutschland.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die klinische Relevanz der Osteoporose ergibt sich vor allem aus den Osteoporose-bedingten symptomatischen Frakturen, die mit erheblichen akuten und chronischen Schmerzen sowie Behinderungen verbunden sein können. Entsprechend ist das primäre Therapieziel die Reduktion des Frakturrisikos und die Verhinderung von Frakturen und damit einhergehend die Verbesserung und der Erhalt der Autonomie und Funktionalität der Patientinnen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Derzeit stehen zwei grundsätzlich voneinander zu differenzierende Therapiekonzepte zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung: antiresorptive Arzneimittel, d. h. den Knochenabbau hemmende Wirkstoffe, und osteoanabole Arzneimittel, d. h. die Knochenneubildung stimulierende Wirkstoffe. Aufgrund der höheren frakturrisikosenkenden Wirkung sind die osteoanabolen Arzneistoffe bei Vorliegen eines 3-Jahres-Frakturrisikos $\geq 10\%$ (oberhalb der osteoanabolen Schwelle) einzusetzen. Bislang stehen als osteoanabole Arzneimittel Teriparatid und Romosozumab zur Verfügung, welche aus Sicht von Theramex die zVT für die vorliegende Nutzenbewertung darstellen. Für beide Wirkstoffe liegen Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen vor, welche den Einsatz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitieren können. So ist die Anwendung von Teriparatid auf eine im Leben einmalige Behandlungsdauer von 24 Monaten beschränkt. Zudem kann die Notwendigkeit der Kühlung des Pens auch nach dem Anbruch Patientinnen vor logistische Herausforderungen stellen und die Therapieadhärenz stark einschränken (European Medicines Agency (EMA), 2022b). Die Anwendung von Romosozumab ist bei Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert, sodass dessen Anwendung insbesondere vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung und des voranschreitenden Alters der von Osteoporose betroffenen Patientinnen zunehmend eingeschränkt ist (European Medicines Agency (EMA), 2023b).

Auch bei Abaloparatid handelt es sich um ein osteoanaboles Arzneimittel. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegt die RCT ACTIVE vor, welche den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber Teriparatid untersucht.

Bezüglich der Wirksamkeit von Abaloparatid zeigt sich gegenüber der Vergleichstherapie Teriparatid ein deutlicher Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur. In der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) entspricht dies einer statistisch signifikanten Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur von 55 %. In den Ergebnissen unter Ausschluss der beiden Studienzentren beträgt die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur 49 %, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die Ergebnisse zur Knochenmineraldichte (BMD) unterstützen den beobachteten positiven Effekt von Abaloparatid hinsichtlich der Vermeidung major osteoporotischer Frakturen und

zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil von Abaloparatid gegenüber Teriparatid für den Anstieg der BMD der Hüfte und des Schenkelhalses über alle ausgewerteten Zeitpunkte (6, 12 und 18 Monate). Bezüglich des Anstiegs der BMD der Lendenwirbelsäule lag zu den Zeitpunkten 6 und 12 Monate ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil und für den Zeitpunkt 18 Monate ein positiver Trend von Abaloparatid gegenüber Teriparatid vor. Diese Ergebnisse bestätigen den schnelleren und deutlicheren Wirkungseintritt von Abaloparatid gegenüber Teriparatid, und zwar unabhängig von der Zusammensetzung des Knochens aus vermehrt trabekulärem oder kortikalem Knochen. Zudem bekräftigen diese Ergebnisse das Konzept eines größeren osteoanabolen Fensters von Abaloparatid gegenüber Teriparatid, welches auf dem Wirkmechanismus, insbesondere der höheren Selektivität gegenüber der R^G-Konformation des Parathormon-1-Rezeptors (PTH1R), basiert (vgl. auch Modul 2, Abschnitt 2.1.2).

Im Rahmen der Bewertung der Nebenwirkungen von Abaloparatid gegenüber der zVT Teriparatid zeigte sich insgesamt ein vergleichbares Sicherheitsprofil. Statistisch signifikante Unterschiede bezogen auf die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE und SUE lagen nicht vor. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten unter Abaloparatid statistisch signifikant häufiger auf als unter Teriparatid. Insgesamt brachen aber nur wenige Patientinnen (< 10 %) die Behandlung mit der Studienmedikation ab. Die den Therapieabbrüchen aufgrund von UE zugrundeliegenden Ereignisse traten sehr vereinzelt auf, Muster oder Gruppierungen bestimmter UE, die mit einem Therapieabbruch assoziiert sind, ließen sich nicht ableiten.

Auf Ebene der SOC und PT und auch bei Betrachtung der UESI zeigten sich nur vereinzelt statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen, die sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Abaloparatid ausfielen. Bewertungsrelevante statistisch signifikante Unterschiede auf Ebene der SOC und PT und innerhalb der UESI für die Kategorien schwere UE und SUE lagen nicht vor.

In der Gesamtschau liegen deutliche Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von klinischen Frakturen, insbesondere von major osteoporotischen Frakturen, unter der Behandlung mit Abaloparatid im Vergleich zur Behandlung mit Teriparatid vor, welche in Verbindung mit einem klinisch relevanten schnelleren und deutlicheren Anstieg der BMD einem medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber Teriparatid entsprechen. Das Sicherheitsprofil von Abaloparatid und Teriparatid ist insgesamt als vergleichbar einzustufen, sodass es keinen Anhaltspunkt gibt, den vorliegenden Zusatznutzen hinsichtlich der Vermeidung von klinischen Frakturen einzuschränken oder herabzustufen. Darüber hinaus und unabhängig von der formalen Relevanz für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V stellt die einfachere Handhabung von Abaloparatid in der täglichen Anwendung aufgrund der fehlenden Notwendigkeit einer Kühlung des Pens nach dem Anbruch einen zusätzlichen, therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen gegenüber Teriparatid dar.

Insgesamt ergibt sich für Abaloparatid für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** gegenüber der zVT.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Surrogatparameter des Knochenstoffwechsels (z. B. die Knochenmineraldichte) stellen aufgrund des Zusammenhangs zwischen einer Veränderung des jeweiligen Surrogatparameters und der Auswirkung der Medikation auf die Frakturrate bewertungsrelevante Zielgrößen, insbesondere im Kontext einer vergleichenden Bewertung von antiosteoporotischen Therapien, dar (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Die Knochenmineraldichte (BMD) mittels DXA-Messung stellt einen solchen validen Surrogatparameter des Knochenstoffwechsels dar. Die Meta-Regressions-Studie von Bouxsein et al. (2019) zeigt für die Zunahme der Knochendichte unter antiosteoporotischer Therapie einen klaren Zusammenhang zwischen der Knochendichteveränderung und der Risikoreduktion von Hüft- und Wirbelkörperfrakturen. Ein Therapieerfolg kann bei individuellen Patientinnen damit zwar nicht vorhergesagt werden, es wird jedoch die Annahme gestützt, dass die Knochenmineraldichte als relevanter Surrogatparameter für das Frakturrisiko in klinischen interventionellen Studien verwendet werden kann (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Für den Vergleich gegenüber Placebo konnte eine weitere Validierung der BMD als Surrogat für die Frakturrisikoreduktion gezeigt werden (Eastell et al., 2022). Aufgrund der Auswirkungen einer Osteoporose-bedingten Fraktur, insbesondere auf die Morbidität, und aufgrund der hohen Relevanz der BMD für die klinische Diagnostik und das Therapiemonitoring im vorliegenden Anwendungsgebiet, wird der Endpunkt BMD als klinisch relevanter Endpunkt ergänzend berichtet und in der Gesamtschau zum Zusatznutzen mitberücksichtigt.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. BILEZIKIAN, J. P., HATTERSLEY, G., MITLAK, B. H., HU, M. Y., FITZPATRICK, L. A., DABROWSKI, C., MILLER, P. D. & PAPAPOULOS, S. E. 2019. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Current medical research and opinion*, 35, 2097-2102.
2. BOUXSEIN, M. L., EASTELL, R., LUI, L. Y., WU, L. A., DE PAPP, A. E., GRAUER, A., MARIN, F., CAULEY, J. A., BAUER, D. C. & BLACK, D. M. 2019. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res*, 34, 632-642.
3. CHEN, P., MILLER, P. D., RECKER, R., RESCH, H., RANA, A., PAVO, I. & SIPOS, A. A. 2007. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture

- with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 22, 1173-80.
4. CLINICALTRIALS.GOV. 2017a. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 (Abaloparatide) for Prevention of Fracture in Postmenopausal Women*. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01343004> [Accessed 01.03.2024].
 5. CLINICALTRIALS.GOV. 2017b. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 (Abaloparatide) for Prevention of Fracture in Postmenopausal Women*. Eintrag in *Cochrane*. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01343004> [Accessed 01.03.2024].
 6. COSMAN, F., DE BEUR, S. J., LEBOFF, M. S., LEWIECKI, E. M., TANNER, B., RANDALL, S., LINDSAY, R. & NATIONAL OSTEOPOROSIS, F. 2014. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 25, 2359-81.
 7. COSMAN, F., HATTERSLEY, G., HU, M. Y., WILLIAMS, G. C., FITZPATRICK, L. A. & BLACK, D. M. 2017. Effects of Abaloparatide-SC on Fractures and Bone Mineral Density in Subgroups of Postmenopausal Women With Osteoporosis and Varying Baseline Risk Factors. *Journal of bone and mineral research*, 32, 17-23.
 8. COSMAN, F., PETERSON, L. R., TOWLER, D. A., MITLAK, B., WANG, Y. & CUMMINGS, S. R. 2020. Cardiovascular Safety of Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis: analysis From the ACTIVE Phase 3 Trial. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105, 3384-3395.
 9. CUMMINGS, S. R., MARTIN, J. S., MCCLUNG, M. R., SIRIS, E. S., EASTELL, R., REID, I. R., DELMAS, P., ZOOG, H. B., AUSTIN, M., WANG, A., KUTILEK, S., ADAMI, S., ZANCHETTA, J., LIBANATI, C., SIDDHANTI, S. & CHRISTIANSEN, C. 2009. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 361, 756-765.
 10. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2023. *S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr des DVO - Langfassung* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001> [Accessed 01.03.2024].
 11. DHALIWAL, R., HANS, D., HATTERSLEY, G., MITLAK, B., FITZPATRICK, L. A., WANG, Y., SCHWARTZ, A. V., MILLER, P. D. & JOSSE, R. G. 2020. Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Type 2 Diabetes: a Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study. *JBMR plus*, 4.
 12. EASTELL, R., MOSEKILDE, L., HODGSON, S. F. & RIGGS, B. L. 1990. Proportion of human vertebral body bone that is cancellous. *J Bone Miner Res*, 5, 1237-41.
 13. EASTELL, R., VITTINGHOFF, E., LUI, L. Y., MCCULLOCH, C. E., PAVO, I., CHINES, A., KHOSLA, S., CAULEY, J. A., MITLAK, B., BAUER, D. C., BOUXSEIN, M. & BLACK, D. M. 2022. Validation of the Surrogate Threshold Effect for Change in Bone Mineral Density as a Surrogate Endpoint for Fracture Outcomes: The FNIH-ASBMR SABRE Project. *J Bone Miner Res*, 37, 29-35.
 14. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2011. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 for Injection for Prevention of Fracture in Ambulatory Postmenopau...* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022576-30 [Accessed 01.03.2024].

15. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2006a. *Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Guideline On The Evaluation Of Medicinal Products In The Treatment Of Primary Osteoporosis* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf [Accessed 01.03.2024].
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2006b. *ICH Topic E 2 A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Step 5. NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL SAFETY DATA MANAGEMENT: DEFINITIONS AND STANDARDS FOR EXPEDITED REPORTING. June 1995 CPMP/ICH/377/95* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-15.pdf [Accessed 01.03.2024].
17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2016. *Guideline for good clinical practice E6(R2). Step 5. 1 December 2016. EMA/CHMP/ICH/135/1995. Committee for Human Medicinal Products* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf [Accessed 01.03.2024].
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2019. *Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials. 31 January 2019. EMA/CHMP/539146/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf [Accessed 01.03.2024].
19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022a. *Assessment report. Eladynos. International non-proprietary name: abaloparatide. Procedure No. EMEA/H/C/005928/0000. 13 October 2022. EMA/857958/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/eladynos-epar-public-assessment-report_en.pdf [Accessed 01.03.2024].
20. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022b. *Movymia (Teriparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022). Letztes Update: 20.01.2022* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/movymia-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
21. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023a. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 06.12.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023b. *Evenity (Romosozumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 14.08.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evenity-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
23. GEHLBACH, S., SAAG, K. G., ADACHI, J. D., HOOVEN, F. H., FLAHIVE, J., BOONEN, S., CHAPURLAT, R. D., COMPSTON, J. E., COOPER, C., DIEZ-PEREZ, A., GREENSPAN, S. L., LACROIX, A. Z., NETELENBOS, J. C., PFEILSCHIFTER, J., ROSSINI, M., ROUX, C., SAMBROOK, P. N., SILVERMAN, S., SIRIS, E. S.,

- WATTS, N. B. & LINDSAY, R. 2012. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*, 27, 645-53.
24. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen). Vom 3. September 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6825/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_TrG.pdf [Accessed 01.03.24].
25. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-149 - Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose.
26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2024. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [Accessed 01.03.2024].
27. GENANT, H. K., WU, C. Y., VAN KUIJK, C. & NEVITT, M. C. 1993. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8, 1137-1148.
28. GRIGORYAN, M., GUERMAZI, A., ROEMER, F. W., DELMAS, P. D. & GENANT, H. K. 2003. Recognizing and reporting osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J*, 12 Suppl 2, S104-12.
29. HERNLUND, E., SVEDBOM, A., IVERGARD, M., COMPSTON, J., COOPER, C., STENMARK, J., MCCLOSKEY, E. V., JONSSON, B. & KANIS, J. A. 2013. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*, 8, 136.
30. ICTRP. 2011. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 for Injection for Prevention of Fracture in Ambulatory Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis and at Risk of Fracture* [Online]. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022576-30 [Accessed 01.03.2024].
31. ICTRP. 2014. *A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 for Injection for Prevention of Fracture in Ambulatory Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis and at Risk of Fracture* [Online]. Available: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010%E2%80%90022576%E2%80%90030%E2%80%90PL> [Accessed 01.03.2024].
32. ICTRP. 2017. *Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 (Abaloparatide) for Prevention of Fracture in Postmenopausal Women* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01343004> [Accessed 01.03.2024].
33. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2020. *IQWiG-Berichte – Nr. 925. Romosozumab*

- (Osteoporose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3591/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Romosozumab_D-516.pdf [Accessed 01.03.2024].
34. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2023. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Accessed 01.03.2024].
 35. INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH). 2023. *Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung. (MedDRA®) Leitfaden. MedDRA Version 26.1. September 2023.* [Online]. Available: https://admin.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_26_1_German.pdf [Accessed 01.03.2024].
 36. INTERNATIONAL SOCIETY FOR CLINICAL DENSITOMETRY (ISCD). 2023. *Adult Official Positions* [Online]. Available: <https://iscd.org/official-positions-2023/> [Accessed 01.03.2024].
 37. JOHANSSON, H., ODÉN, A., MCCLOSKEY, E. V. & KANIS, J. A. 2014. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int*, 25, 235-41.
 38. KANIS J. A. ON BEHALF OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION SCIENTIFIC GROUP 2007. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK.
 39. KANIS, J. A., COOPER, C., RIZZOLI, R., REGINSTER, J. Y., SCIENTIFIC ADVISORY BOARD OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR, C., ECONOMIC ASPECTS OF, O., THE COMMITTEES OF SCIENTIFIC, A. & NATIONAL SOCIETIES OF THE INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS, F. 2019. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 30, 3-44.
 40. KREGE, J. H. & WAN, X. 2012. Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone*, 50, 161-164.
 41. MCCLOSKEY, E. V., FITZPATRICK, L. A., HU, M. Y., WILLIAMS, G. & KANIS, J. A. 2019. Effect of abaloparatide on vertebral, nonvertebral, major osteoporotic, and clinical fractures in a subset of postmenopausal women at increased risk of fracture by FRAX probability. *Archives of osteoporosis*, 14, 15.
 42. MCCLOSKEY, E. V., JOHANSSON, H., ODEN, A., AUSTIN, M., SIRIS, E., WANG, A., LEWIECKI, E. M., LORENC, R., LIBANATI, C. & KANIS, J. A. 2012. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res*, 27, 1480-6.
 43. MCCLOSKEY, E. V., JOHANSSON, H., ODEN, A., HARVEY, N. C., JIANG, H., MODIN, S., FITZPATRICK, L. & KANIS, J. A. 2017. The Effect of Abaloparatide-SC on Fracture Risk Is Independent of Baseline FRAX Fracture Probability: a Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study. *Journal of bone and mineral research*, 32, 1625-1631.
 44. MCCLUNG, M. R., HARVEY, N. C., FITZPATRICK, L. A., MILLER, P. D., HATTERSLEY, G., WANG, Y. & COSMAN, F. 2018a. Effects of abaloparatide on bone mineral density and risk of fracture in postmenopausal women aged 80 years or older with osteoporosis. *Menopause (New York, N.Y.)*, 25, 767-771.

45. MCCLUNG, M. R., WILLIAMS, G. C., HATTERSLEY, G., FITZPATRICK, L. A., WANG, Y. & MILLER, P. D. 2018b. Geography of Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Abaloparatide. *Calcified tissue international*, 102, 627-633.
46. MILLER, P. D., HATTERSLEY, G., LAU, E., FITZPATRICK, L. A., HARRIS, A. G., WILLIAMS, G. C., HU, M. Y., RIIS, B. J., RUSSO, L. & CHRISTIANSEN, C. 2019. Bone mineral density response rates are greater in patients treated with abaloparatide compared with those treated with placebo or teriparatide: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Bone*, 120, 137-140.
47. MILLER, P. D., HATTERSLEY, G., RIIS, B. J., WILLIAMS, G. C., LAU, E., RUSSO, L. A., ALEXANDERSEN, P., ZERBINI, C. A., HU, M. Y., HARRIS, A. G. & ET AL. 2016. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 316, 722-733.
48. MOREIRA, C. A., FITZPATRICK, L. A., WANG, Y. & RECKER, R. R. 2017. Effects of abaloparatide-SC (BA058) on bone histology and histomorphometry: the ACTIVE phase 3 trial. *Bone*, 97, 314-319.
49. RADIUS HEALTH INC. 2015a. Clinical Study Report BA058-05-003. Abaloparatide-SC. Protocol Ba058-05-003. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Comparative Phase 3 Multicenter Study To Evaluate The Safety And Efficacy Of Ba058 For Injection For Prevention Of Fracture In Ambulatory Postmenopausal Women With Severe Osteoporosis And At Risk Of Fracture.
50. RADIUS HEALTH INC. 2015b. Clinical Study Report Addendum. BA058-05-003. Addendum To The Final BA058-05-003 Study Report. Analysis Of Efficacy And Safety Excluding Data From Sites 131 And 132.
51. REGINSTER, J. Y., AL DAGHRI, N. M. & BRUYERE, O. 2017. Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints (ACTIVE) confirms that abaloparatide is a valuable addition to the armamentarium against osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother*, 18, 1811-1813.
52. SAAG, K. G., WILLIAMS, S. A., WANG, Y., WEISS, R. J. & CAULEY, J. A. 2020. Effect of Abaloparatide on Bone Mineral Density and Fracture Incidence in a Subset of Younger Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture. *Clinical therapeutics*, 42, 1099-1107.e1.
53. UNNANUNTANA, A., GLADNICK, B. P., DONNELLY, E. & LANE, J. M. 2010. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am*, 92, 743-53.
54. WATTS, N. B., HATTERSLEY, G., FITZPATRICK, L. A., WANG, Y., WILLIAMS, G. C., MILLER, P. D. & COSMAN, F. 2019. Abaloparatide effect on forearm bone mineral density and wrist fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis international*, 30, 1187-1194.
55. WINZENRIETH, R., HUMBERT, L., BOXBERGER, J. I., WEISS, R. J., WANG, Y. & KOSTENUIK, P. 2022. Abaloparatide Effects on Cortical Volumetric BMD and Estimated Strength Indices of Hip Subregions by 3D-DXA in Women With Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Densitom*, 25, 392-400.
56. WINZENRIETH, R., OMINSKY, M. S., WANG, Y., HUMBERT, L. & WEISS, R. J. 2021. Differential effects of abaloparatide and teriparatide on hip cortical volumetric BMD by DXA-based 3D modeling. *Osteoporosis international*, 32, 575-583.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	PubMed (inkl MEDLINE)	
Suchoberfläche	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/	
Datum der Suche	16.02.2024	
Zeitsegment	1946 to February 16th, 2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	abaloparatide OR abaloparatid* OR ba058 OR "ba-058" OR "ba 58" OR "ba 058" OR "bim-44058" OR "bim44058" OR "bim 44058"	364
2	Eladynos OR Tymlos	278
3	H05AA04 - Schema: all	0
4	H05AA04	0
5	C174H300N56O49 - Schema: all	0
6	C174H300N56O49	0
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	364
8	animals [mh] NOT humans [mh]	5.194.430
9	#7 NOT #8	324

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	https://www.embase.com	
Datum der Suche	16.02.2024	
Zeitsegment	1974 to 16.02.2024	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	'abaloparatide'/exp OR abaloparatide OR abaloparatid*	777
#2	'ba058'/exp OR ba058 OR 'ba-058'/exp OR 'ba-058' OR 'ba 58' OR 'ba 058'/exp OR 'ba 058' OR 'bim-44058'/exp OR 'bim-44058' OR 'bim44058'/exp OR 'bim44058' OR 'bim 44058'/exp OR 'bim 44058'	748
#3	eladynos OR tymlos	41
#4	'eladynos'/exp OR 'tymlos'/exp	721
#5	h05aa04	0
#6	c174h300n56o49	0
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	803
#8	[animals]/lim NOT [humans]/lim	6406531
#9	#7 NOT #8	780
#10	'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it	12452639

#11	#9 NOT #10	256
-----	------------	-----

Datenbankname	Cochrane Central Trials Register (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	16.02.2024	
Zeitsegment	Bis 12.02.2024 (Issue 2 of 12, February 2024)	
Suchfilter	In Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	Abaloparatide OR Abaloparatid* OR BA058 OR "BA-058" OR "BA 58" OR "BA 058" OR "BIM-44058" OR "BIM 44058" OR "BIM44058"	128
#2	Eladynos OR Tymlos	4
#3	H05AA04	0
#4	C174H300N56O49	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	128
#6	MeSH descriptor: [Animals] explode all trees	884072
#7	MeSH descriptor: [Humans] explode all trees	880379
#8	#6 NOT #7	3693
#9	#5 NOT #8	128
#10	(Conference proceeding):pt OR (note):pt OR (letter):pt OR (review):pt	236547
#11	#9 NOT #10	68
#12	#11 in Trials	63

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.Gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.02.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Abaloparatide OR Abaloparatid* OR Abaloparatidum OR Eladynos OR Tymlos OR BA058 OR "BA-058" OR "BA 58" OR "BA 058" OR "BIM-44058" OR "BIM 44058" OR "BIM44058"
Treffer	21

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.02.2024
.Eingabeoberfläche	Standard Search
.Suchstrategie	Abaloparatide OR Abaloparatid* OR Abaloparatidum OR Eladynos OR Tymlos OR BA058 OR "BA-058" OR "BA 58" OR "BA 058" OR "BIM-44058" OR "BIM 44058" OR "BIM44058"
Treffer	6

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.02.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Abaloparatide OR Abaloparatid* OR Abaloparatidum OR Eladynos OR Tymlos OR BA058 OR "BA-058" OR "BA 58" OR "BA 058" OR "BIM-44058" OR "BIM 44058" OR "BIM44058"
Treffer	42 records for 27 trials found

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1.	ANONYMOUS 2017. Erratum: effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial (JAMA - Journal of the American Medical Association (2016) 316: 7 (722-733)). <i>JAMA - journal of the american medical association</i> , 317, 442.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 – Keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten
2.	COSMAN, F., HANS, D., SHEVROJA, E., WANG, Y. & MITLAK, B. 2023. Effect of Abaloparatide on Bone Microarchitecture Assessed by Trabecular Bone Score in Women with Osteoporosis: post Hoc Analysis of ACTIVE and ACTIVEExtend. <i>Journal of bone and mineral research</i> , 38, 464-470.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 – Falsche Intervention (ACTIVEExtend)
3.	COSMAN, F., MILLER, P. D., WILLIAMS, G. C., HATTERSLEY, G., HU, M. Y., VALTER, I., FITZPATRICK, L. A., RIIS, B. J., CHRISTIANSEN, C., BILEZIKIAN, J. P. & BLACK, D. 2017. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVEExtend Trial. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> , 92, 200-210.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 – Falsche Intervention (ACTIVEExtend)
4.	COSMAN, F., COOPER, C., WANG, Y., MITLAK, B., VARUGHESE, S. & WILLIAMS, S. A. 2022. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of abaloparatide and teriparatide in postmenopausal women new to anabolic therapy: A US administrative claims database study. <i>Osteoporos Int</i> , 33, 1703-1714.	<u>Ausschlussgrund:</u> A5 – Keine RCT
5.	DAVENPORT, C., GRAVEL, P., WANG, Y., WILLIAMS, S. A., WIELAND, A. & MITLAK, B. 2024. Real-World Evidence to Support the Registration of a New Osteoporosis Medicinal Product in Europe. <i>Ther Innov Regul Sci</i> .	<u>Ausschlussgrund:</u> A5 – Keine RCT
6.	DHALIWAL, R., HANS, D., HATTERSLEY, G., MITLAK, B., FITZPATRICK, L. A., WANG, Y., SCHWARTZ, A. V., MILLER, P. D. & JOSSE, R. G. 2021. Erratum for Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis and Type 2 Diabetes: a Post Hoc Analysis of the ACTIVE Study (JBMR Plus, (2020), 4, 4, (e10346), 10.1002/jbm4.10346). <i>JBMR plus</i> , 5.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 – Keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten
7.	EASTELL, R., MITLAK, B. H., WANG, Y., HU, M., FITZPATRICK, L. A. & BLACK, D. M. 2019. Bone turnover markers to explain changes in lumbar spine BMD with abaloparatide and teriparatide: results from ACTIVE. <i>Osteoporos Int</i> , 30, 667-673.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 – Keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten
8.	GOLD, D. T., WEISS, R., BECKETT, T., DEAL, C., EPSTEIN, R. S., JAMES, A. L., KERNAGHAN, J. M., MOHSENI, M., SPIEGEL, M., VOKES, T., ROBERTS, J., BAILEY, T., WANG, Y. & WILLIAMS, S. A. 2021. Abaloparatide Real-World Patient Experience Study. <i>JBMR Plus</i> , 5, e10457.	<u>Ausschlussgrund:</u> A4 – Keine Ergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten

9.	LEDER, B. Z., MITLAK, B., HU, M. Y., HATTERSLEY, G. & BOCKMAN, R. S. 2020. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. <i>Journal of clinical endocrinology and metabolism</i> , 105, 938-943.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 – Falsche Vergleichs- therapie
----	---	---

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	DANIEL HORWITZ, RADIUS HEALTH INC. & GEISINGER CLINIC 2023. Supracondylar Distal Femur Fractures and Abaloparatide. (NCT04626141) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04626141 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
2.	DAVID LUNARDINI & UNIVERSITY OF VERMONT 2022. PTH Analog Type II Odontoid Fracture. (NCT04760782) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04760782 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
3.	EUCTR2007-004779-21-GB 2007. A Randomized, Parallel-Group, Phase 2 Dose-finding Study to Evaluate the Effects of BA058 in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis. (EUCTR2007-004779-21-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004779-21 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
4.	EUCTR2012-001921-29-PL 2012. BA058 Transdermal Phase 2 Study in Women with Osteoporosis. (EUCTR2012-001921-29-PL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001921-29 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
5.	EUCTR2012-002216-10-EE 2012. An Extension Study to Evaluate 24 Months of Standard-of-Care Osteoporosis Management Following Completion of 18 Months of BA058 or Placebo Treatment in Protocol BA058-05-003. (EUCTR2012-002216-10-EE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002216-10 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
6.	EUCTR2017-004220-30-IT 2021. A study to see the Safety and Efficacy of Abaloparatide- SC for the Treatment of Men with Osteoporosis. (EUCTR2017-004220-30-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2017-004220-30 [Accessed 16.02.2024].	
7.	EUCTR2017-004220-30-PL 2018. A study to see the Safety and Efficacy of Abaloparatide SC for the Treatment of Men with Osteoporosis. (EUCTR2017-004220-30-PL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004220-30 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
8.	FELICIA COSMAN MD, CROZER-KEYSTONE HEALTH SYSTEM, RADIUS HEALTH INC. & OSTEOPOROSIS CENTER OF DELAWARE COUNTY 2021. Abaloparatide Added to Ongoing Denosumab vs Continued Denosumab Alone. (NCT04467983) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04467983 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
9.	HOSPITAL FOR SPECIAL SURGERY NEW YORK 2019. Phase II Trial of Abaloparatide vs. Placebo in Post-Menopausal Women Receiving Initial Spinal Fusion Surgery. (NCT03841058) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03841058 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
10.	HOSPITAL FOR SPECIAL SURGERY NEW YORK, WEILL MEDICAL COLLEGE OF CORNELL UNIVERSITY, ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI, NEW YORK UNIVERSITY & WESTCHESTER MEDICAL CENTER 2020. Abaloparatide and Pelvic Fracture Healing. (NCT04249232) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04249232 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
11.	JOHNS HOPKINS UNIVERSITY 2021. Effect of Abaloparatide on Lumbar Disc Degeneration. (NCT03708926) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03708926 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
12.	JPRN-JRCT2080222331 2013. ITM-058 Phase 2 study. (JPRN-jRCT2080222331) In: ICTRP. Available: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080222331 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
13.	JPRN-JRCT2080223520 2017. ITM-058 Phase 3 study. (JPRN-jRCT2080223520) In: ICTRP. Available: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223520 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
14.	JPRN-UMIN00052340 2023. Searching study for comparative examination in Forteo and OSTABALO in a proximal femoral fracture patient. (JPRN-UMIN00052340) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000057206 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
15.	MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL 2018. Comparative Antiresorptive Efficacy Discontinuation of Denosumab. (NCT03623633) In: ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03623633 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.

16.	NCT00542425 2007. Phase 2 Dose-finding Study to Evaluate the Effects of BA058 in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis. (NCT00542425) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00542425 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
17.	NCT01657162 2012. Twenty-Four Month Extension Study of BA058-05-003 (Abaloparatide) in Participants With Osteoporosis. (NCT01657162) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01657162 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
18.	NCT01674621 2012. Phase 2 Study of BA058 (Abaloparatide) Transdermal Delivery in Postmenopausal Women With Osteoporosis. (NCT01674621) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01674621 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
19.	NCT03512262 2018. Safety and Efficacy of Abaloparatide-SC in Men With Osteoporosis (ATOM). (NCT03512262) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03512262 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
20.	NCT03708926 2018. Effect of Abaloparatide on Lumbar Disc Degeneration. (NCT03708926) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03708926 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
21.	NCT03710889 2018. Early Effects of Abaloparatide on Tissue-Based Indices of Bone Formation and Resorption. (NCT03710889) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03710889 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
22.	NCT03746041 2018. A Phase I Pilot Study of Abaloparatide + Bevacizumab in Myelodysplastic Syndromes. (NCT03746041) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03746041 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
23.	NCT03841058 2019. Phase II Trial of Abaloparatide vs. Placebo in Post-Menopausal Women Receiving Initial Spinal Fusion Surgery. (NCT03841058) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841058 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
24.	NCT04167163 2019. Abaloparatide Before Total Knee Arthroplasty. (NCT04167163) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04167163 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
25.	NCT04249232 2020. Abaloparatide and Pelvic Fracture Healing. (NCT04249232) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04249232 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
26.	NCT04366726 2020. Study to Evaluate the PK, PD and Usability of Abaloparatide-sMTS in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density. (NCT04366726) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04366726 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
27.	NCT04467983 2020. Abaloparatide Added to Ongoing Denosumab vs Continued Denosumab Alone. (NCT04467983) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04467983 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.

28.	NCT04626141 2020. Supracondylar Distal Femur Fractures and Abaloparatide. (NCT04626141) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04626141 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
29.	NCT04663464 2020. Study to Evaluate and Compare the PK Profiles of Abaloparatide-SC and Abaloparatide-sMTS in a Cohort of Healthy Men and Healthy Women. (NCT04663464) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04663464 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
30.	NCT04760782 2021. PTH Analog Type II Odontoid Fracture. (NCT04760782) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04760782 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
31.	NCT04936984 2021. Study to Evaluate and Compare the Bioequivalence of Two Abaloparatide-sMTS Treatments in Healthy Women. (NCT04936984) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04936984 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
32.	NCT04974723 2021. "Real-world Effectiveness and Cardiovascular Safety Study of Abaloparatide in Postmenopausal Women.". (NCT04974723) <i>In:</i> ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04974723 [Accessed 16.02.2024].	Duplikat.
33.	PHARMBIO KOREA CO. LTD. 2024. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PBK_L2201 in Postmenopausal Women With Osteoporosis. (NCT06154187) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06154187 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
34.	RADIUS HEALTH INC. An Extension Study to Evaluate 24 Months of Standard-of-Care Osteoporosis Management Following Completion of 18 Months of BA058 or Placebo Treatment in Protocol BA058-05-003. (EUCTR2012-002216-10) <i>In:</i> Clinical Trails EU. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002216-10 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
35.	RADIUS HEALTH INC. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of BA058 Administered via a Coated Transdermal Microarray Delivery System (BA058 Transdermal) in Healthy Postmenopausal Women with Oste. (EUCTR2012-001921-29) <i>In:</i> Clinical Trails EU. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001921-29 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
36.	RADIUS HEALTH INC. A Randomized, Double blind, Placebo controlled, Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Abaloparatide SC for the Treatment of Men with Osteoporosis. (EUCTR2017-004220-30) <i>In:</i> Clinical Trails EU. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004220-30 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A1 - Falsche Population.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

37.	RADIUS HEALTH INC. A Randomized, Non-Inferiority, Phase 3, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Abaloparatide-sMTS for the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis. (EUCTR2019-004807-11) <i>In:</i> Clinical Trails EU. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004807-11 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie.
38.	RADIUS HEALTH INC. A Randomized, Parallel-Group, Phase 2 Dose-finding Study to Evaluate the Effects of BA058 in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis. (EUCTR2007-004779-21) <i>In:</i> Clinical Trails EU. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004779-21 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
39.	RADIUS HEALTH INC. 2007. Phase 2 Dose-finding Study to Evaluate the Effects of BA058 in the Treatment of Postmenopausal Women With Osteoporosis. (NCT00542425) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00542425 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A6 - Falsche Studiendauer.
40.	RADIUS HEALTH INC. 2012. Twenty-Four Month Extension Study of BA058-05-003 (Abaloparatide) in Participants With Osteoporosis. (NCT01657162) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01657162 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
41.	RADIUS HEALTH INC. 2018a. Early Effects of Abaloparatide on Tissue-Based Indices of Bone Formation and Resorption. (NCT03710889) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03710889 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
42.	RADIUS HEALTH INC. 2018b. Safety and Efficacy of Abaloparatide-SC in Men With Osteoporosis (ATOM). (NCT03512262) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03512262 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A1 - Falsche Population.
43.	RADIUS HEALTH INC. 2019a. Efficacy & Safety of Abaloparatide-Solid Microstructured Transdermal System in Postmenopausal Women With Osteoporosis. (NCT04064411) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04064411 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
44.	RADIUS HEALTH INC. 2019b. Study to Evaluate the Pharmacokinetics (PK), Pharmacodynamics (PD), and Usability of Abaloparatide-solid Microstructured Transdermal System (sMTS) in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density (BMD). (NCT04366726) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04366726 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Intervention.
45.	RADIUS HEALTH INC. & MEDPACE INC. 2020a. Study to Evaluate and Compare the Bioequivalence of Two Abaloparatide-sMTS Treatments in Healthy Women. (NCT04936984) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04936984 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A1 - Falsche Population.

46.	RADIUS HEALTH INC. & MEDPACE INC. 2020b. Study to Evaluate and Compare the PK Profiles of Abaloparatide-SC and Abaloparatide-sMTS in a Cohort of Healthy Men and Healthy Women. (NCT04663464) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04663464 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A1 - Falsche Population.
47.	RADIUS HEALTH INC. & NORDIC BIOSCIENCE A/S 2012. Phase 2 Study of BA058 (Abaloparatide) Transdermal Delivery in Postmenopausal Women With Osteoporosis. (NCT01674621) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01674621 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie (Placebo).
48.	RADIUS HEALTH INC. & PRA HEALTH SCIENCES 2021. "Real-world Effectiveness and Cardiovascular Safety Study of Abaloparatide in Postmenopausal Women.". (NCT04974723) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04974723 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A5 - Keine RCT.
49.	UNIVERSITY OF ROCHESTER 2019. A Phase I Pilot Study of Abaloparatide + Bevacizumab in Myelodysplastic Syndromes. (NCT03746041) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03746041 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A1 - Falsche Population.
50.	UNIVERSITY OF WISCONSIN MADISON & RADIUS HEALTH INC. 2020. Abaloparatide Before Total Knee Arthroplasty. (NCT04167163) <i>In:</i> ClinicalTrials.gov. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04167163 [Accessed 16.02.2024].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Vergleichstherapie

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-75 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-75 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Die Studie ACTIVE (<i>Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints</i>) (Studie BA058-05-003) ist eine randomisierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-3-Studie und wurde durchgeführt, um Abaloparatid mit Placebo und mit Teriparatid bei der Behandlung von ambulant behandelten postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und mit Frakturrisiko zu vergleichen.</p> <p>Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von subkutan verabreichtem Abaloparatid im Vergleich zu Placebo zur Prävention neuer vertebraler Frakturen bei ambulant behandelten postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und mit Frakturrisiko.</p> <p>Sekundäre Ziele dieser Studie waren die Bewertung der Wirksamkeit von Abaloparatid im Vergleich zu Placebo zur Vorbeugung von nicht-vertebralen Frakturen (NVF) und von zusätzlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkten (Knochenmineraldichte, <i>bone mineral density</i> [BMD] der Hüfte, des Schenkelhalses und der Lendenwirbelsäule) im Vergleich zu Teriparatid sowie die Bewertung der Verträglichkeit (Hyperkalzämie) im Vergleich zu Teriparatid bei ambulant behandelten postmenopausalen Frauen mit Frakturrisiko durch Osteoporose.</p> <p>Die spezifischen Ziele dieser Studie bei Frauen mit Frakturrisiko aufgrund von schwerer Osteoporose waren die:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der Wirksamkeit einer 18-monatigen Behandlung mit 80 µg Abaloparatid hinsichtlich einer Verringerung der Inzidenz von vertebralen Frakturen im Vergleich zu Placebo; - Bestimmung der Wirksamkeit einer 18-monatigen Behandlung mit 80 µg Abaloparatid hinsichtlich einer Verringerung der Inzidenz von NVF im Vergleich zu Placebo; - Bestimmung der Wirksamkeit einer 18-monatigen Behandlung mit 80 µg Abaloparatid hinsichtlich der BMD der Hüfte, des Schenkelhalses und der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Placebo und Teriparatid;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmung der allgemeinen Sicherheit und Verträglichkeit einer 18-monatigen Behandlung mit 80 µg Abaloparatid, inklusive der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen mit hyperkalzämischen Ereignissen, im Vergleich zu Teriparatid und Placebo; - Erbringung zusätzlicher Nachweise für die Knochensicherheit durch histomorphometrische Bewertung von Knochenbiopsieproben bei einer Subgruppe von Patientinnen aus den Behandlungsarmen 80 µg Abaloparatid, Placebo und Teriparatid; - Zusätzlicher Nachweis der Nierensicherheit durch radiologische Beurteilung mittels Computertomographie (CT) bei einer Subgruppe von Patientinnen aus den Behandlungsarmen 80 µg Abaloparatid, Placebo und Teriparatid. <p>Studienhypothesen:</p> <p><u>Primäre Studienhypothese:</u></p> <p>Die Behandlung von ambulant behandelten postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und mit Frakturrisiko mit 80 µg Abaloparatid ist einer Behandlung mit Placebo hinsichtlich der Verringerung der Inzidenz von vertebrale Frakturen überlegen.</p> <p><u>Sekundäre Studienhypothesen:</u></p> <p>Die Behandlung von ambulant behandelten postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und mit Frakturrisiko mit 80 µg Abaloparatid ist einer Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit Placebo hinsichtlich der BMD der Hüfte/des Schenkelhalses/der Lendenwirbelsäule überlegen; - mit Placebo hinsichtlich einer Verringerung der Inzidenz von NVF überlegen; - mit Teriparatid hinsichtlich der BMD der Hüfte/des Schenkelhalses/der Lendenwirbelsäule überlegen; - mit Teriparatid hinsichtlich einer Verringerung der Inzidenz von NVF überlegen.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	ACTIVE (<i>Abaloparatide Comparator Trial in Vertebral Endpoints</i>) (Studie BA058-05-003) ist eine randomisierte, multizentrische, multinationale, doppelblinde Phase-3-Studie. Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Abaloparatid (80 µg), Placebo oder Teriparatid (20 µg) zugeteilt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach	Amendment 1 (21.10.2011)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<ul style="list-style-type: none"> • Das Studienprotokoll wurde in den folgenden Punkten angepasst: <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Abschnitts "Einschlusskriterien" der Synopse, um klarzustellen, dass Patientinnen, die in den letzten 12 Monaten an einer klinischen Studie mit einem neuen, nicht zugelassenen Arzneimittel teilgenommen hatten, von der Teilnahme an BA058-005-03 ausgeschlossen waren, es sei denn, sie hatten ein Placebo erhalten. - Ermöglichung des Einschlusses von Patientinnen, die für die Studie in Frage gekommen wären, aber aufgrund einer kürzlichen oder aktuellen Einnahme von Thiaziden ursprünglich nicht eingeschlossen werden konnten. - Verlängerung der für das Screening vorgesehenen Zeit, um den Probentransport und die Berichterstattung sowie die Wiederholung von Proben zu erleichtern. - Klärung von Fragen, die sich aus den teilnehmenden Standorten ergaben. Diese Änderungen wirkten sich nicht auf die Durchführung der Studie aus, sondern klärten vielmehr bestimmte Aspekte der Studiendurchführung, wie z. B. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Klärung des Zeitpunkts für die Bestimmung des Serumkalziumspiegels nach der Verabreichung der Studienmedikation, ▪ Erlaubnis der erneuten Bestimmung der 25-Hydroxy-Vitamin-D- und Parathormon (PTH)-Serumspiegel nach einer Vitamin-D-Supplementierung, ▪ Klarstellung, dass Albumin-korrigiertes Kalzium für die Bewertung des Serumkalziums sowohl bei der Sicherheits- als auch bei der Pharmakodynamik (PD)-Bewertung verwendet wird, und ▪ Klarstellung, dass der Gehalt an ionisiertem Kalzium bei der Beurteilung der Eignung berücksichtigt werden kann. <p>Amendment 2 (05.07.2012)</p> <p>Das Studienprotokoll wurde in den folgenden Punkten angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wurden CT-Untersuchungen der Nieren vor und nach der Studie bei Patientinnen in ausgewählten Zentren hinzugefügt; in der vorherigen Version des Protokolls waren nur CT-Untersuchungen der Nieren nach der Studie erforderlich. - Eine Knochenbiopsie wurde für Teriparatid-Patientinnen hinzugefügt; die vorherige Version des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokolls verlangte Knochenbiopsien für Patientinnen in den Abaloparatid- und Placebo-Armen.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Beschreibung der Erweiterungsstudie (Protokoll BA058-05-005) wurde geändert. Die überarbeitete Studie BA058-05-005 bot Patientinnen, die mit Abaloparatid/Placebo behandelt wurden, eine zusätzliche sechsmonatige Osteoporosebehandlung an, einschließlich der empfohlenen Behandlung mit Alendronat, falls erforderlich. Die vorherige Version der Verlängerungsstudie sah eine zusätzliche sechsmonatige Behandlung mit Abaloparatid gefolgt von einer 24-monatigen Behandlung mit einem Bisphosphonat vor. - Es wurde ein Absatz hinzugefügt, in dem die Ergebnisse einer laufenden Karzinogenitätsstudie an Ratten mit Abaloparatid beschrieben werden sollten. - Es wurde eine Anforderung hinzugefügt, dass Patientinnen, die während der Studie eine klinische Fraktur erlitten und sich für eine weitere Teilnahme entschieden, vorher erneut ihre Einwilligung erteilen mussten, um die Studie fortzusetzen. <p>Amendment 3 (31.03.2014)</p> <p>Das Studienprotokoll wurde neben administrativen Änderungen und Korrekturen in den folgenden Punkten angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Name von BA058 wurde im gesamten Dokument in Abaloparatid geändert. - Ein neuer medizinischer Monitor des Sponsors/Studiensicherheitsbeauftragter wurde hinzugefügt. - Es wurden Klarstellungen vorgenommen, um die Abfolge der Verfahren im Protokoll genauer zu beschreiben. - Es wurden Änderungen vorgenommen, um klarer zu definieren, wie vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen diagnostiziert werden sollten. - Es wurden Änderungen vorgenommen, um klarzustellen, dass der Hyperkalzämie-Algorithmus auf dem Serumkalzium vor und nach der Dosis der Studienmedikation basierte. - Es wurden Änderungen vorgenommen, um die zu analysierenden Patientenpopulationen zu präzisieren. - Es wurde eine Klarstellung der Definition eines Protokollverstößes hinzugefügt, um das Protokoll an das Verfahrenshandbuch für Protokollabweichungen/-verstöße von Radius (Version 3.0, 1. Oktober 2012) anzugleichen. - Es wurde eine Klarstellung der Definition einer Protokollabweichung hinzugefügt, um das Protokoll an

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das Verfahrenshandbuch für Protokollabweichungen/-verstöße von Radius (Version 3.0, 1. Oktober 2012) anzugleichen.</p> <p>Ausschluss der Studienzentren 131 und 132</p> <p>Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentren (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesunde, postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 85 Jahren mit Osteoporose. 2. Seit mindestens 5 Jahren postmenopausal, der postmenopausale Status wurde festgestellt durch eine Amenorrhoe seit mindestens 5 Jahren und durch einen erhöhten Serumwert des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) von ≥ 30 Internationalen Einheiten (IE)/l. 3. Nachweis über einen BMD-T-Score $\leq -2,5$ und $> -5,0$ an der Lendenwirbelsäule (L1-L4) oder der Hüfte (Schenkelhals) mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (<i>dual energy x-ray absorptiometry</i>, DXA) und radiologischer Nachweis von 2 oder mehreren leichten oder einer oder mehreren mittelschweren Lenden- oder Brustwirbelfrakturen oder Vorgeschichte mit Unterarm-, Humerus-, Sakral-, Becken-, Hüft-, Femur- oder Tibiafrakturen mit geringem Trauma innerhalb der letzten 5 Jahre. Postmenopausale Frauen über 65 Jahre, die die oben genannten Frakturkriterien erfüllten, aber einen T-Score $\leq -2,0$ und $> -5,0$ aufwiesen, konnten in die Studie aufgenommen werden. Frauen, die älter als 65 Jahre waren, die die Frakturkriterien nicht erfüllten, konnten aufgenommen werden, wenn ihr T-Score $\leq -3,0$ und $> -5,0$ war. 4. Guter allgemeiner Gesundheitszustand gemäß Anamnese und körperlicher Untersuchung (einschließlich Vitalparameter), Body-Mass-Index (BMI) von 18,5 bis einschließlich 33 kg/m² und nach Ansicht der fachärztlichen Prüfperson keine Anzeichen einer klinisch bedeutsamen Anomalie. 5. Alle erforderlichen Begleitmedikamente, die nicht ausgeschlossen wurden, konnten während der Studie weiter eingenommen werden. Es sollten alle Anstrengungen unternommen werden, um die Medikamente während der gesamten Studie in einer stabilen Dosis beizubehalten,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vorbehaltlich des medizinischen Urteils der fachärztlichen Prüfperson.</p> <p>6. Albumin-angepasste Serum-Kalzium-, PTH (Parathormon 1-84), Serum-Phosphor- und alkalische Phosphatase (AP)-Werte, die während der Screening-Phase alle innerhalb des Normalbereichs lagen. Patientinnen mit geringfügigen Erhöhungen oder Verminderungen des Serumkalziums konnten aufgenommen werden, wenn das ionisierte Kalzium normal war. Patientinnen mit einem erhöhten Wert der AP, die alle anderen Aufnahmekriterien erfüllten, benötigten ein normales knochenspezifisches AP-Ergebnis, um aufgenommen zu werden.</p> <p>7. Serum-25-Hydroxyvitamin-D-Werte über 15 ng/ml und innerhalb des dreifachen oberen Normbereichs (<i>upper limit of normal</i>, ULN).</p> <p>8. 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) im Ruhezustand, das während des Screenings erstellt wurde und keine klinisch signifikanten Anomalien zeigte, mit einer frequenzkorrigierten QT-Zeit (QTc) ≤ 470 ms (Bazett-Korrektur).</p> <p>9. Systolischer Blutdruck: ≥ 100 und ≤ 155 mmHg, diastolischer Blutdruck: ≥ 40 und ≤ 95 mmHg und Herzfrequenz: ≥ 45 und ≤ 100 Schläge pro Minute (bpm) (sitzend oder in Rückenlage).</p> <p>10. Keine klinisch bedeutsamen Anomalien bei Serumhämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten sowie der üblichen Serumbiochemie: Elektrolyte, Nierenfunktion, Leberfunktion und Serumproteine.</p> <p>11. Gelesene, verstandene und unterzeichnete Einverständniserklärung vor Beginn eines jeglichen für die Studie vorgeschriebenen Verfahrens.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Mehr als 4 leichte oder mittelschwere Wirbelkörperfrakturen oder jegliche schwere Frakturen in der Vorgeschichte.</p> <p>2. Vorhandensein von Anomalien an der Lendenwirbelsäule, die eine Bewertung der BMD der Wirbelsäule unmöglich machen würden, definiert als mindestens 2 radiologisch auswertbare Wirbel innerhalb von L1-L4.</p> <p>3. Nicht auswertbare Hüft-BMD oder Patientinnen, die sich einem bilateralen Hüftgelenkersatz unterzogen hatten (einseitiger Hüftgelenkersatz war akzeptabel).</p> <p>4. Knochenerkrankungen in der Vorgeschichte (z. B. Morbus Paget) mit Ausnahme der postmenopausalen Osteoporose.</p> <p>5. Ungeklärte Erhöhung der Serum-AP.</p> <p>6. Strahlentherapie in der Vorgeschichte (außer Radiojod).</p> <p>7. Vorgeschichte von chronischen oder wiederkehrenden Nieren-, Leber-, Lungen-, allergischen, kardiovaskulären, gastrointestinalen, endokrinen, Zentralnervensystem (ZNS)-, hämatologischen oder metabolischen Erkrankungen oder immunologische, emotionale und/oder psychiatrische Störungen in einem Ausmaß, das die Interpretation der Studiendaten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beeinträchtigen oder die Sicherheit der Patientin gefährden würde.</p> <p>8. Vorgeschichte von Morbus Cushing, Hyperthyreose, Hypo- oder Hyperparathyreoidismus oder Malabsorptionssyndrom innerhalb des letzten Jahres.</p> <p>9. Vorgeschichte einer signifikant eingeschränkten Nierenfunktion (Serumkreatinin > 177 µmol/l oder > 2,0 mg/dl). Wenn das Serumkreatinin > 1,5 und ≤ 2,0 mg/dl war, musste die berechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault) ≥ 37 ml/min betragen.</p> <p>10. Krebserkrankungen in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 5 Jahre (außer Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut).</p> <p>11. Osteosarkom zu irgendeinem Zeitpunkt in der Vorgeschichte.</p> <p>12. Nephrolithiasis oder Urolithiasis in der Vorgeschichte innerhalb der letzten 5 Jahre.</p> <p>13. Senkung des systolischen Blutdrucks um ≥ 20 mmHg oder des diastolischen Blutdrucks um ≥ 10 mmHg vom Liegen zum Stehen (5 Minuten Liegen und 3 Minuten Stehen) und/oder eine symptomatische Hypotonie beim Screening.</p> <p>14. Patientinnen, von denen bekannt war, dass sie positiv auf Hepatitis B, Hepatitis C, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)-1 oder HIV-2 getestet waren. Ein Test war nicht erforderlich, wenn keine klinischen Anzeichen und Symptome vorhanden waren, die auf eine HIV-Infektion oder eine akute oder chronische Hepatitis hindeuteten.</p> <p><i>Medikamentenbezogene Ausschlusskriterien:</i></p> <p>15. Bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der Studienpräparate oder verwandte Verbindungen.</p> <p>16. Frühere Behandlung mit PTH- oder Parathormon-verwandtes Peptid (PTHrP)-Medikamenten, einschließlich Abaloparatid.</p> <p>17. Vorherige Behandlung mit Bisphosphonaten^a, Fluorid oder Strontium in den letzten 5 Jahren oder vorherige Behandlung mit Galliumnitrat oder mit noch nicht zugelassenen knochenwirksamen Prüfpräparaten zu einem beliebigen Zeitpunkt. (^aPatientinnen, die eine kurze Bisphosphonat-Behandlung [3 Monate oder weniger] erhalten hatten und die die Behandlung nicht vertragen hatten, wurden nicht von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen).</p> <p>18. Vorherige Behandlung mit Denosumab, Calcitonin, selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) wie Raloxifen oder Tamoxifen, Tibolon oder anabolen Steroiden in den letzten 12 Monaten. Östrogene, die als Hormonersatztherapie (<i>hormone replacement therapy</i>, HRT), mit oder ohne Gestagene, verabreicht werden, waren nicht ausschließend.</p> <p>19. Behandlung mit Antikonvulsiva, die den Vitamin-D-Stoffwechsel beeinflussen (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Primidon) oder mit längerfristiger</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Heparinbehandlung innerhalb der letzten 6 Monate vor der Screening-Periode.</p> <p>20. Tägliche Behandlung mit oralen, intranasalen oder inhalativen Kortikosteroiden innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening-Zeitraum. Die gelegentliche Einnahme von Kortikosteroiden (bei saisonalen Allergien oder Asthma) war kein Ausschlusskriterium.</p> <p>21. Allgemeinanästhesie innerhalb der letzten 12 Wochen vor dem Screening-Zeitraum.</p> <p>22. Exposition gegenüber einem Studienpräparat innerhalb der letzten 12 Monate vor dem Screening-Zeitraum.</p> <p><i>Lebensstilbezogene Ausschlusskriterien:</i></p> <p>23. Anomaler Ernährungszustand (anomale Diäten, übermäßige oder ungewöhnliche Vitamin- oder pflanzliche Zufuhr, Malabsorption, signifikante kürzliche Gewichtsveränderung), Vitamin-D-Zufuhr von ≥ 4.000 IE/Tag oder Vitamin-A-Aufnahme von ≥ 10.000 IE/Tag.</p> <p>24. Patientinnen mit bekanntem Alkoholabusus oder Missbrauch von illegalen Drogen innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening-Zeitraum.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Multizentrisch (28 Studienzentren) • International durchgeführt in 10 Ländern (Polen, Brasilien, USA, Dänemark, Tschechische Republik, Estland, Litauen, Rumänien, Hongkong und Argentinien). <p>Studiensponsor</p> <p>Die Studie für den Wirkstoff Abaloparatid (ATC H05AA04) wurde durch die Radius Health, Inc. initiiert und durchgeführt. Theramex hat mit Radius Health, Inc. eine exklusive Lizenzvereinbarung über die Rechte zur Vermarktung von ELADYNOS® (Abaloparatid) geschlossen.</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Interventionen</p> <p>Die Studienteilnehmerinnen wurden nach einem 1:1:1-Randomisierungsschema einer der folgenden Behandlungsarme zugeteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Abaloparatid (80 µg): Abaloparatid wurde den Patientinnen als (Injektions-)Flüssigkeit in einer 1,5-ml-Mehrfachdosis-Glaspatrone vom Typ 1 zur Verfügung gestellt. Abaloparatid sollte 18 Monate lang täglich mit einem Pen-Injektor verabreicht werden, der eine Dosis von 80 µg Abaloparatid in 40 µl Flüssigkeit (2 mg/ml) abgab. Jede Glaspatrone enthielt bei Verwendung mit den bereitgestellten Pens und Nadeln genügend Studienmedikation, um die erforderliche Tagesdosis für 30 Tage zu verabreichen. Die Patientinnen erhielten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine ausreichende Anzahl der Mehrfachdosis-Glaspatronen, um die Behandlung bis zur nächsten geplanten Rückkehr in das Studienzentrum fortzusetzen. Patientinnen, die eine anhaltende Hyperkalzämie entwickelten, durften die Dosis auf 20 µl pro Tag reduzieren. Der Pen-Injektor konnte entsprechend manuell eingestellt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit Placebo: Das Placebo wurde ähnlich wie Abaloparatid zusammengestellt, jedoch ohne das aktive Abaloparatid, und wurde in ähnlicher Weise als Flüssigkeit in einer 1,5-ml-Glaspatrone vom Typ 1 geliefert. Wie bei Abaloparatid wurde die Mehrfachdosis-Patrone so konzipiert, dass sie eine Dosis Placebo in 40 µl Flüssigkeit abgab, wenn sie in den Pen-Injektor eingeführt wurde, oder eine halbe Dosis von 20 µl bei entsprechender manueller Einstellung. • Behandlung mit Teriparatid (20 µg): Teriparatid [rekombinante Desoxyribonukleinsäure (rDNA)] als Injektion (250 µg/ml) wurde in Mehrdosis-Einweg-Pens mit einer Glaskartusche geliefert. Jeder Pen enthielt genügend Studienmedikation, um die erforderliche Tagesdosis für 28 Tage zu verabreichen. Die Patientinnen erhielten eine ausreichende Anzahl von Pens, um die Behandlung bis zur nächsten geplanten Rückkehr in das Studienzentrum fortzusetzen. • Kalzium- und Vitamin-D-Präparate sollten von den Standorten bereitgestellt werden. Die Ergänzungsmittel sollten die Patientinnen täglich am Abend mit oder ohne Nahrung oder nach Anweisung der fachärztlichen Prüfperson einnehmen. <p>Administration während der Behandlungsphase</p> <p>Die Verabreichung der Dosis erfolgte in dieser Studie während des Behandlungszeitraums mittels eines dem jeweiligen Behandlungsarm zugeordneten Studienmedikation-Kits.</p> <p>Jede Patientin, die auf Abaloparatid (2 mg/ml) randomisiert wurde, verabreichte sich selbst eine Dosis von 80 µg Abaloparatid in 40 µl Flüssigkeit. Patientinnen, die auf Placebo randomisiert wurden, verabreichten sich selbst Placebo in 40 µl Flüssigkeit. Patientinnen, die in die Teriparatid-Gruppe randomisiert wurden, verabreichten sich selbst eine Dosis von 20 µg.</p> <p>Die Injektionen sollten morgens und vorzugsweise jeden Tag zur gleichen Zeit verabreicht werden. Alle Injektionen sollten in der periumbilikalen Region erfolgen, wobei die genaue Injektionsstelle jeden Tag gewechselt werden sollte. Am ersten Tag der Verabreichung der Studienmedikation sollte sich die Patientin die Injektion im Sitzen oder Liegen am Studienort</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		selbst geben und etwa 5 Minuten lang in dieser Position bleiben. Die Patientin sollte mindestens 60 Minuten lang unter Beobachtung bleiben. Eine orthostatische Blutdruckmessung wurde 60 Minuten nach der Injektion vorgenommen. An den Tagen, an denen nach der Injektion der Studienmedikation eine Blutentnahme erforderlich war, sollte die Patientin für die bis zu 4 Stunden nach der Injektion angesetzten Blutentnahmen in der Nähe der Klinik bleiben.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt dieser Studie war der Prozentsatz der Patientinnen mit einem oder mehreren Ereignissen <u>neuer vertebraler Frakturen</u> gemäß der Methode von Genant, basierend auf den Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule zu Studienbeginn bis zu den Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule nach Studienbeginn (über die Zeitspanne des Studienbehandlungszeitraums von bis zu 18 Monaten) bei mit Abaloparatid behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><i>Wichtigster sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</i></p> <p><u>Nicht-vertebrale Frakturen (NVF) – im Vergleich zu Placebo</u></p> <p>- Die Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF bis zum Ende der Follow-up-Visite (Visite 10).</p> <p>NVFs waren klinische Frakturen, die Folgendes umfassten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frakturen der Hüfte, des Handgelenks, des Unterarms, der Schulter, des Schlüsselbeins, des Oberarms, der Rippen, des Oberschenkels (nicht Hüfte), des Knies, des Unterschenkels (nicht Knie oder Knöchel), des Fußes, des Knöchels, der Hand, des Beckens (nicht Hüfte), des Steißbeins und andere; 2. Frakturen, die mit einem leichten Trauma verbunden waren (definiert als Sturz aus dem Stand oder weniger, oder ein Sturz auf Treppen, Stufen oder Bordsteinen); 3. Frakturen, die mit einem minimalen oder moderaten Trauma (außer einem Sturz) verbunden waren; <p>Ausgeschlossen waren jedoch:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Frakturen von Wirbelkörpern; 2. Frakturen des Brustbeins, der Kniescheibe, der Zehen, der Finger, des Schädels und der Gesichtsknochen; 3. Pathologische Frakturen; 4. Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (definiert als Sturz aus einer Höhe, die mindestens der Höhe „eines Hockers, Stuhls oder der ersten Sprosse einer Leiter“ entsprach); 5. Frakturen, die mit einem anderen schweren Trauma als einem Sturz zusammenhängen. <p>Hinweis: Dieser Endpunkt wurde von der Inzidenz von NVF, wie im Protokoll angegeben, auf die Zeit bis zum ersten Auftreten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer NVF bis zum Ende der Follow-up-Visite (d. h. Visite 10) geändert.</p> <p><i>Zusätzlicher zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt:</i> <u>Knochenmineraldichte (BMD) – im Vergleich zu Placebo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Die prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule von der Baseline bis zum Ende der 18-monatigen Behandlung. - Die prozentuale Veränderung der Gesamt-BMD der Hüfte von der Baseline bis zum Ende der 18-monatigen Behandlung. - Die prozentuale Veränderung der BMD des Schenkelhalses von der Baseline bis zum Ende der 18-monatigen Behandlung. <p>Andere Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Veränderung und prozentuale Veränderung der vertikalen (Steh-)Höhe von der Baseline bis zum Ende der 18-monatigen Behandlung. Die vertikale Höhe wurde bei jedem Besuch im Stehen mit einem medizinischen Stadiometer und standardisierten Verfahren gemessen. - Die Schwere neuer und/oder sich verschlimmernder vertebraler Frakturen während des Studienbehandlungszeitraums von bis zu 18 Monaten bei mit Abaloparatid behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo. Der Schweregrad wurde als Zunahme um \geq semiquantitative (SQ)-Grade gegenüber < 2 SQ-Grade mit oder ohne vorbestehende Frakturen bei Baseline kategorisiert. - Die Inzidenz einer oder mehrerer neuer vertebraler Frakturen während der 18-monatigen Behandlung bei mit Teriparatid behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo. - Die prozentuale Veränderung der BMD des distalen Radiusdrittels von der Baseline bis zum Ende der 18-monatigen Behandlung bei einer Subgruppe von Patientinnen. • Die prozentuale Veränderung von Serum-P1NP, BSAP-Osteocalcin und CTX (<i>C-telopeptides of type 1 collagen crosslinks</i>) bei einer Subgruppe von Patientinnen. <p>Sicherheitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auftreten von Hyperkalzämie (albuminkorrigierter Serumkalziumwert $\geq 10,7$ mg/dl oder $\geq 2,67$ mmol/l) bei mit Abaloparatid behandelten Patientinnen im Vergleich zu Teriparatid. - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE). - Vitalfunktionen und EKG. - Auftreten von Hyperkalziurie. - Klinische Laborparameter: Natrium, Kalium, Chlorid, anorganischer Phosphor, Albumin, Gesamtprotein, Glucose, Harnstoff-Stickstoff [<i>blood urea nitrogen</i>, BUN], Kreatinin, Harnsäure, Aspartat-Aminotransferase [AST], Alanin-Aminotransferase [ALT], Gamma-Glutamyltransferase [GGT], Creatinkinase [<i>creatine phosphokinase</i>, CPK], AP, Gesamtbilirubin, Laktatdehydrogenase [LDH], Cholesterin,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Triglyceride, Gesamtkalzium), sowie Hämatologie und Urinanalyse.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nierensicherheit. - Histomorphometrie der Knochen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen an den statistischen Analysen, die im Protokoll, im statistischen Analyseplan (SAP) oder nach Fertigstellung des SAP (Post-hoc-Analysen) festgelegt wurden, sind im Folgenden zusammengefasst. Der SAP wurde am 8. Dezember 2014 fertiggestellt, bevor die Studie am 10. Dezember 2014 abgeschlossen und die Datenbank gesperrt wurde. Der SAP wurde am 24. März 2015 aufgrund von Kommentaren der US-amerikanischen Zulassungsbehörde (FDA) wie folgt geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Definition von nicht-vertebralen Frakturen wurde geändert, um das Brustbein und die Kniescheibe auszuschließen [gemäß der Kommentierung der FDA]. • Modifizierung des primären Endpunkts vom Prozentsatz der Patientinnen mit einer oder mehreren (neuen und/oder sich verschlimmernden) vertebralem Frakturen auf den Prozentsatz der Patientinnen mit einem oder mehreren Vorfällen einer neuen vertebralem Fraktur [gemäß der Kommentierung der FDA]. • Einbeziehung der ANOVA mit LOCF (<i>last observation carried forward</i>)-Analyse zur Anrechnung fehlender Daten, sodass die Verwendung des <i>Mixed-Effect Model Repeated Measure</i> (MMRM)-Modells eine Sensitivitätsanalyse war [gemäß der Kommentierung der FDA]. • Hinzufügen eines Umrechnungsfaktors für Serumkalzium (albumin-korrigiert) zur Korrektur der Grenzwerte der Hyperkalzämie in internationale Einheiten. • Verwendung sowohl konventioneller als auch internationaler Einheiten für chemische Laborwerte. <p>Darüber hinaus wurden im Anschluss an den geänderten SAP vom 24. März 2015 drei zusätzliche UESI (Palpitationen, Übelkeit und Schwindel) identifiziert.</p> <p>Gemäß dem Protokoll wurden die Serum-Knochenmarker, s-P1NP, BSAP, Osteocalcin und s-CTX, bei Baseline (Visite 2), in Monat 6, in Monat 12 und in Monat 18 (Ende der Behandlung) in einer Subgruppe von etwa 600 Patientinnen untersucht. Um die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel besser zu verstehen, wurden zusätzliche Messungen von s-P1NP und s-CTX an Tag 1 (Visite 3), in Monat 1 und Monat 3 in dieser Subgruppe von Patientinnen durchgeführt. Für alle Untersuchungen von Serum-Knochenmarkern wurden identische Analysemethoden angewandt.</p> <p>Für die statistischen Analysen wurden die zusätzlichen s-P1NP- und s-CTX-Daten in den Monaten 1 und 3 anhand des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verhältnisses der Werte bei Baseline (Visite 2) zu den Werten an Tag 1 (Visite 3) neu skaliert, sodass diese in Monat 1 und 3 auf der gleichen Skala wie die ursprünglichen Daten lagen und zu den geplanten Analysen mit den Daten der Monate 6, 12 und 18 hinzugefügt werden konnten.</p> <p>Die Antikörperpopulation wurde weiter aktualisiert, sodass nur diejenigen Patientinnen eingeschlossen wurden, die mit Abaloparatid behandelt wurden und bei denen in Monat 18 Anti-Abaloparatid-Antikörper nachgewiesen wurden, um das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Medikament zu bestätigen. Ebenfalls eingeschlossen wurden zwei Patientinnen, bei denen in Monat 12 ein positiver Anti-Abaloparatid-Antikörper bestätigt wurde.</p> <p>Die folgenden explorativen Analysen wurden nicht durchgeführt, da entweder zu wenige Frakturereignisse für eine gültige statistische Analyse beobachtet wurden oder keine Daten für die Analyse zur Verfügung standen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Logistische Regression und Cox-Proportional-Hazard-Modelle zur Untersuchung der Wechselwirkungen zwischen BMD und neuen vertebrale Frakturen und NVF. • Die Inzidenz von zwei oder mehr neu aufgetretenen vertebrale Frakturen. • Analysen der biochemischen Marker für Knorpelbildung und -abbau wurden nicht durchgeführt, da keine Daten verfügbar waren. <p>Die folgenden Analysen wurden nicht durchgeführt, da bereits andere Analysen durchgeführt wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz nicht schwerwiegender TEAE (<i>treatment-emergent adverse events</i>): Die Informationen in dieser Zusammenfassung können aus den Zusammenfassungen der TEAE und schwerwiegenden TEAE abgeleitet werden. • Zeit bis zur ersten anderen klinischen Fraktur (außer Hüfte, Lendenwirbelsäule und Handgelenk): Dieser Endpunkt sollte auch nicht-vertebrale Frakturen aller Trauma-Stufen ausschließen, sodass er die anderen vier Fraktur-Endpunkte (nicht-vertebrale Frakturen aller Trauma-Stufen, Hüft-, Wirbelkörper- und Handgelenksfrakturen) ergänzte. Diese Analyse wurde aufgrund der geringen Anzahl von Patientinnen mit diesem Endpunkt während der Studie nicht durchgeführt. <p>Dies folgenden Analysen wurden gegenüber der Darstellung im SAP geändert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die demographischen Daten der Patientinnen, die die Einschlusskriterien für die Studienteilnahme nicht erfüllten (<i>screen failure</i>), wurden nach Land und nicht

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach Studienzentrum zusammengefasst, weil die Tabellen "nach Studienzentrum" zu kleine Stichprobengrößen für aussagekräftige Zusammenfassungen aufweisen würden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die beschreibende Zusammenfassung der rohen Inzidenzrate von NVF in der Intention-to-treat (ITT)-Population nach Frakturlokalisierung und Frakturen insgesamt wurde durch die Inzidenz klinischer Frakturen nach Lokalisation ersetzt, um eine vollständige Zusammenfassung der klinischen Frakturen zu ermöglichen. Da NVF die Mehrheit der klinischen Frakturen bildeten, war die Verteilung der NVF-Lokalisation ähnlich wie die der klinischen Frakturen. Daher wurde keine separate Zusammenfassung der NVF-Lokalisation erstellt. • Für die Darstellung der Veränderungen der BMD gegenüber der Baseline wurden die LOCF-Werte verwendet und nicht alle beobachteten Daten bei jedem Besuch, um mit der primären Analyse der BMD übereinzustimmen. • Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde aufgrund der geringen Häufigkeit in der Analyse nicht für den Schweregrad der aufgetretenen vertebraalen Frakturen durchgeführt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Es wurde angenommen, dass eine Stichprobengröße von 622 Patientinnen pro Behandlungsarm bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 eine Aussagekraft von 90 % liefern würde, um einen Unterschied von 4 % zwischen den Behandlungen festzustellen. Dabei wurde eine vertebraale Frakturrate von 7 % bei den Placebo-Patientinnen und von 3 % bei den mit Abaloparatid behandelten Patientinnen angenommen, wenn die große Näherung der Binomialmethode verwendet würde.</p> <p>Diese Überlegenheitsbewertung lässt auf eine relative Risikoreduktion von 57 % schließen und setzt die Verfügbarkeit einer radiologischen Beurteilung vor und nach der Behandlung voraus. Diese Analysepopulation würde daher als modifizierte ITT-Population (mITT) betrachtet und als primäre Analysepopulation für diese Studie verwendet. Um eine Analysegröße von 622 Patientinnen sicherzustellen, wurde eine Rekrutierung der Gesamtstichprobengröße von 800 Patientinnen pro Behandlungsarm geplant, wobei davon ausgegangen wurde, dass etwa 20 % der Patientinnen möglicherweise keinen zweiten auswertbaren Röntgenbefund für die Analyse zur Verfügung haben würden. Sollte die prognostizierte Frakturrate von 7 % bei Placebo-Patientinnen nicht erreicht werden, würde die Stichprobengröße eine Aussagekraft von mehr als 90 % bei einem Alpha von 0,05 behalten, um einen Unterschied von 4 %</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen den Behandlungen festzustellen, basierend auf einer Placebo-Frakturinzidenz von 6 % oder 5 %.</p> <p>Für statistisch fundierte sekundäre Endpunktbewertungen würde die Stichprobengröße eine Aussagekraft von mehr als 90 % bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05 haben, um einen Unterschied von 1,15 % zwischen Abaloparatid und Teriparatid für die BMD der Wirbelsäule basierend auf einer Überlegenheitshypothese festzustellen. In ähnlicher Weise lieferte die Stichprobengröße für die gesamte analysierbare Hüft-BMD eine Aussagekraft von mehr als 90 % bei einem zweiseitigen Alpha von 0,05, um einen Unterschied von 2,45 % zwischen den Behandlungsarmen von Abaloparatid und Teriparatid und einen Unterschied von 2,0 % zwischen Abaloparatid und Teriparatid für die Schenkelhals-BMD, basierend auf derselben Hypothese, festzustellen.</p> <p>Für Unterschiede in der Anzahl der Patientinnen in den Abaloparatid- und Teriparatid-Behandlungsarmen, für die ein oder mehrere Ereignisse einer medizinisch signifikanten Hyperkalzämie erfasst werden, sowohl über dem ULN als auch bei einem Wert von 0,3 mg/ml (oder $\geq 0,08$ mmol/l) über dem ULN (d. h. $\geq 10,7$ mg/dl oder $\geq 2,67$ mmol/l mit einem Umrechnungsfaktor von 4,008), bietet die Stichprobengröße der Studie auch eine Aussagekraft von mehr als 90 %, um einen solchen Unterschied mithilfe eines zweiseitigen Alpha von 0,05 zu erkennen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es wurde keine Zwischenanalyse für die Wirksamkeit in dieser Studie geplant.</p> <p>Alle Patientinnen wurden darüber informiert, dass sie das Recht hatten, die Studie jederzeit und aus beliebigem Grund abbrechen, ohne dass dadurch ihre medizinische Versorgung beeinträchtigt wird. Wurde eine Patientin aus der Studie zurückgezogen oder aus der Studie ausgeschlossen, war der Grund für den Rücktritt oder den Abbruch in den Quelldokumenten und im Prüfbogen (<i>case report form</i>, CRF) zu vermerken.</p> <p>Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende signifikante Verschlechterung der BMD an der Lendenwirbelsäule oder Hüfte gegenüber der Baseline (> 7 %) (nach Bestätigung des Befundes). • Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie. Hinweis: Patientinnen mit Hyperkalziurie sollten nicht aus der Studie ausgeschlossen werden, wenn keine Hyperkalzämie vorlag, es sei denn, es lag im Ermessen der prüfärztlichen Fachperson. • Behandlungsbedingte SUE; • Schwere Überempfindlichkeit gegen Abaloparatid oder Teriparatid; • Verweigerung der Behandlung; • Unfähigkeit, Studienverfahren abzuschließen;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Für die Nachverfolgung verloren (<i>lost-to-follow-up</i>). <p>Die prüfärztliche Fachperson hatte außerdem das Recht, Patientinnen aus der Studie auszuschließen, wenn einer der folgenden Gründe vorlag:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Common Toxicity Criteria</i> Grad 3 oder 4; • Ein Komplex von UE, der nach dem Urteil der prüfärztlichen Fachperson einen Behandlungsabbruch rechtfertigte; • Schwerwiegende interkurrente Erkrankung; • Nichteinhaltung der Anforderungen seitens der Patientin (Non-Compliance); • Verstöße gegen das Protokoll; • Administrative Gründe. <p>Darüber hinaus wurde den Patientinnen die Möglichkeit geboten, die Studie nach einem Zwischenfall mit einer vertebrealen oder nicht-vertebralen Fragilitätsfraktur nach Rücksprache mit der medizinischen Studienleitung vor Ort abzubrechen.</p> <p>Alle Patientinnen, die vor Abschluss der Studie aus der Studie ausschieden, wurden aufgefordert, an den für das Ende der Behandlung und das Ende der Studie vorgesehenen Untersuchungen teilzunehmen. Die Verfahren am Ende der Behandlung sollten so nah wie möglich an dem Zeitpunkt durchgeführt werden, an dem eine Patientin endgültig aus der Behandlung ausschied. Wenn möglich, sollte die Untersuchung am Ende der Studie einen Monat nach Verabreichung der letzten Dosis der Studienmedikation stattfinden.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Alle Patientinnen, die für die Studie gescreent wurden, erhielten eine eindeutige 7-stellige Nummer, die zur Identifizierung der Patientinnen während der gesamten Studie und in den CRF verwendet wurde.</p> <p>Patientinnen, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten und die Screening- und Vorbehandlungsphase der Studie erfolgreich abgeschlossen hatten, wurden am ersten Tag der Behandlungsphase nacheinander einem randomisierten Behandlungsarm zugewiesen. Die Patientinnen erhielten nur eine Studien-ID zum Zeitpunkt des Screenings und erhielten daher bei der Randomisierung keine neue Kennung. Während des Randomisierungsanrufs gaben die Prüfzentren die der Patientin zugewiesene Kit-Nummer in das interaktive Sprach-Antwortsystem (<i>interactive voice response system, IVRS</i>) ein. Das IVRS speicherte die Standortnummer, die Nummer der Patientin und die Kit-/Randomisierungsnummer im System. Die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Informationen über die Behandlungszuweisung wurden als Teil der Verblindung der Studie im IVRS-System gespeichert.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte nach einem computergenerierten Randomisierungsplan, bevor die Studieneinschreibung begann. Es wurden doppeltverblindete Studienmedikation-Kits für Abaloparatid, Placebo oder Teriparatid zusammengestellt und nummeriert.</p> <p>Ungefähr 2400 Patientinnen wurden an Tag 1 in einem Verhältnis von 1:1:1 (Abaloparatid, Teriparatid oder Placebo) in einen der drei Behandlungsarme randomisiert. Eine ausgewogene randomisierte Blockzuordnung in 6er-Blöcken wurde verwendet, um sicherzustellen, dass jedem Behandlungsarm eine annähernd gleiche Anzahl von Patientinnen zugewiesen wurde, nachdem eine vorher festgelegte Blockgröße erreicht wurde.</p> <p>Bei der Randomisierung am ersten Tag erhielt jede in Frage kommende Patientin ein Studienmedikation-Kit in sequenzieller Reihenfolge entsprechend der Kit-Nummer an jedem Untersuchungsort.</p> <p>Die verblindete Behandlung wurde von einer nicht verblindeten arzneikundigen Fachperson vorbereitet. Jedoch wusste kein Studienzentrum oder anderes involviertes Personal, welche Studienteilnehmerin welches Studienmedikation-Kit erhielt.</p> <p>In dieser Studie war keine Stratifizierung vorgesehen.</p>
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Ein Randomisierungsplan für die Behandlung wurde verwendet, um die Nummern für die Studienmedikation zu erstellen. Die Studienmedikation-Kits wurden mit einer fortlaufenden Nummer versehen, die mit 001 begann. Ein Satz von Studienmedikation-Kits mit fortlaufenden Nummern wurde an jedes Studienzentrum für die Randomisierung versandt.</p> <p>Die einer berechtigten Patientin zugewiesene Studienmedikation-Kit-Nummer wurde in den Originaldokumenten und auf der entsprechenden Seite des CRF vermerkt und wie oben beschrieben an das IVRS gemeldet.</p> <p>Einmal zugewiesene Kits konnten nicht wiederverwendet werden.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	<p>Sobald eine Patientin die Einverständniserklärung unterschrieben hatte, in der ihre Berechtigung zur Teilnahme an der Studie bestätigt wurde, wies das Studienzentrum der Patientin in sequenzieller Reihenfolge ein Studienmedikation-Kit zu. Dieses wurde dann zusammen mit den demographischen Daten der Patientin vom Studienzentrum in das IVRS eingegeben.</p> <p>Die statistische Fachperson des Sponsors war für die Überwachung der Vorbereitung des Master-Randomisierungsschemas verantwortlich, das für die Verpackung der Studienmedikation in Kits und für das IVRS verwendet wurde.</p>
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie war für alle drei Behandlungsarme bis zum Zeitpunkt der Randomisierung verblindet, als die Studienmedikation den in Frage kommenden Patientinnen zugewiesen wurde. Die Behandlungen mit Abaloparatid und Placebo wurden auch nach der Randomisierung während der gesamten Studiendauer doppelt verblindet. Teriparatid wurde in identischer Umverpackung wie Abaloparatid und Placebo an das Prüfzentrum geliefert, wobei die Stelle verblindet blieb, bis ein Studienmedikation-Kit (d. h. eine Behandlung) zugewiesen wurde, die Packung geöffnet und ihr Inhalt abgegeben wurde. Da zugelassenes, vermarktetes Teriparatid als positive Kontrolle verwendet wurde, war es nicht möglich, diese Behandlung nach der Randomisierung zu verblinden. Nach dem Öffnen des zugewiesenen Studienmedikation-Kits bei der Randomisierung an Tag 1 wurde für die Patientinnen somit ersichtlich, ob eine Behandlung mit Abaloparatid/Placebo oder Teriparatid zugewiesen worden war, obwohl die Patientinnen und das Studienpersonal verblindet blieben.</p> <p>Während der Durchführung der Studie wurden die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule und DXA für die BMD (Lendenwirbelsäule, Schenkelhals und Hüfte), als objektive Endpunkte verblindet zentral abgelesen. Alle klinischen Frakturen wurden ebenfalls anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuordnung als weiterer objektiver Endpunkt bestätigt. Die allgemeine Sicherheit der Studienpatientinnen wurde unabhängig durch das Datenüberwachungskomitee (<i>Data and Safety Monitoring Board</i>, DSMB) überwacht.</p> <p>Die Zeitpunkte der populationspharmakokinetischen Stichproben wurden für jede Patientin, die nach dem Zufallsprinzip der doppelblinden Behandlung mit Abaloparatid oder Placebo behandelt wurde, randomisiert. Für Patientinnen, die nach dem Zufallsprinzip auf Teriparatid randomisiert wurden, wurden keine Abaloparatid-Serumspiegel ermittelt.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Das Placebo wurde ähnlich wie Abaloparatid zusammengestellt, jedoch ohne das aktive Abaloparatid, und wurde in ähnlicher Weise als Flüssigkeit in einer 1,5-ml-Glaspatrone vom Typ 1 geliefert. Wie bei Abaloparatid wurde die Mehrfachdosis-Patrone so konzipiert, dass sie eine Dosis Placebo in 40 µl Flüssigkeit abgab, wenn sie in den Pen-Injektor eingeführt wurde, oder eine halbe Dosis von 20 µl bei entsprechender manueller Einstellung. Die Lagerung und Handhabung der Placebo-Glaspatrone entsprach der von der Abaloparatid-Glaspatrone.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Ausgewertete Datensätze</p> <p>Bei den statistischen Analysen dieser Studie wurden acht Populationen von Patienten berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Intention-to-Treat (ITT)</i>-Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die ITT-Population umfasste alle in die Studie eingeschlossenen Patientinnen gemäß ihrer Randomisierung, d. h. Zuteilung zur Studienmedikation an Tag 1, unabhängig davon, welche Studienmedikation sie tatsächlich erhalten haben. Die ITT-Population war die primäre Population, die für die Beschreibung der Patientencharakteristika zu Baseline und die Wirksamkeitsanalysen verwendet wurde. Davon ausgenommen sind die Auswertungen zur Mortalität, welche auf Todesfällen, die im Rahmen der Nebenwirkungen berichtet wurden, beruhen sowie die Analysen von vertebrealen Frakturen, die anhand von Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule gemessen wurden (s. modifizierte ITT-Population).</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Modifizierte <i>Intention-to-Treat</i> (mITT)-Population</u> Die mITT-Population umfasste alle ITT-Patientinnen, die sowohl vor Behandlungsbeginn als auch nach der Baseline (Visite 1) eine radiologische Beurteilung (Röntgenaufnahmen) der Wirbelsäule hatten. - <u>Safety-Population</u> Die Safety-Population umfasste alle Patientinnen, die eine oder mehrere Dosen der Studienmedikation erhielten, und war die primäre Population für alle Sicherheitsanalysen. Die Patientinnen wurden jeweils dem Studienarm zugeordnet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben. - <u>Per-Protokoll (PP)-Population</u> Die PP-Population umfasste die Patientinnen der mITT-Population, die die Behandlung einhielten und bei denen keine Verstöße gegen das Studienprotokoll auftraten (definiert als eine Abweichung von den grundlegenden Anforderungen des Studienprotokolls, einschließlich der Ein- und Ausschlusskriterien, Einschränkungen der Begleitmedikation oder jeglicher Anforderungen des Protokolls, die zu einem signifikanten zusätzlichen Risiko für die Studienteilnehmerin führten oder Auswirkungen auf die Qualität der erhobenen Daten oder das Ergebnis der Studie hatten). Der Algorithmus, der alle Kriterien für den Ausschluss von Patientinnen aus der PP-Population enthält, ist in Anhang 7.1 des SAP (Anhang 16.1.9) aufgeführt. Die PP-Definition für jede Patientin wurde in einer verblindeten Datenüberprüfungssitzung vor der Sperrung der Datenbank und der Entblindung der Studie festgelegt. Die PP-Population war eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unterstützende Population für die Wirksamkeitsanalysen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li data-bbox="746 376 1394 831">- <u>Knochenstoffwechsel-Population</u> Die Knochenstoffwechsel-Population umfasste die Patientinnen der Safety-Population, bei denen zu Beginn und nach Abschluss der Studie mindestens ein biochemischer Marker für den Knochenumsatz bestimmt wurde. Zu den Markern für die Knochenbildung gehörten PINP im Serum, knochenspezifisches AP im Serum und Osteocalcin im Serum. Zu den Knochenresorptionsmarkern gehörte Serum-CTX. Dem Protokoll zufolge sollte diese Population etwa 600 Patientinnen (etwa 200 pro Behandlungsarm) umfassen, die die Studie abschlossen. <li data-bbox="746 869 1394 1077">- <u>Knochenbiopsie-Population</u> Die Knochenbiopsie-Population umfasste diejenigen Patientinnen der Safety-Population, bei denen mindestens eine Knochenbiopsie durchgeführt wurde. Diese Population sollte insgesamt etwa 100 Patientinnen umfassen. <li data-bbox="746 1115 1394 1608">- <u>Nieren-CT-Population</u> Die Nieren-CT-Population umfasste diejenigen Patientinnen der Safety-Population aus ausgewählten Zentren, die vor Version 3 des Protokolls eingeschrieben waren und bei denen eine einzige Nieren-CT-Untersuchung zwischen dem Besuch am Ende der Behandlung (Visite 9) und dem Besuch am Ende der Studie (Visite 10) durchgeführt wurde, sowie die Patientinnen, die nach Version 3 des Protokolls eingeschrieben waren und bei denen zwei Nieren-CT-Untersuchungen durchgeführt wurden, eine vor der Behandlung zwischen Visite 3 und Visite 4 und die andere nach der Baseline zwischen Visite 9 und Visite 10. <li data-bbox="746 1646 1394 1816">- <u>Antikörper-Population</u> Die Antikörper-Population umfasste diejenigen Patientinnen der Safety-Population, bei denen mindestens ein Anti-Abaloparatid-Antikörper festgestellt wurde. <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Allgemeine Auswertungen</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Im Allgemeinen wurden die Tabellen nach Behandlungsarmen (Placebo, Abaloparatid und Teriparatid) dargestellt. Für kategoriale Daten wurden zusammenfassende Tabellen der Anzahl und des Prozentsatzes der Patientinnen innerhalb jeder Kategorie des Parameters berichtet. Wilson's Score-Methode wurde verwendet, um 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für einen Anteil zu erzeugen. Für kontinuierliche Daten wurden die Anzahl der Patientinnen, der Mittelwert, der Median, die Standardabweichung (<i>standard deviation</i>, SD), das Minimum, der Interquartilsabstand (Q1 und Q3), das Maximum und das 95 %-KI für den Mittelwert dargestellt. Bei der tabellarischen Darstellung der kategorialen Daten wurden "fehlende Werte" als Kategorie einbezogen und die Anzahl der Patientinnen mit fehlenden Daten dargestellt. Die Anzahl der Patientinnen mit fehlenden Daten wurde aus dem Nenner für die prozentuale Berechnung ausgeschlossen.</p> <p>Alle Datenlisten, die ein Auswertungsdatum enthalten, enthalten einen relativen Studientag. Screening-, Vorbehandlungs- und On-Treatment-Studientage wurden relativ zum Tag der ersten Dosis der Studienmedikation gezählt, der als Tag 1 bezeichnet wird. Der Vortag ist Tag -1, der Tag davor Tag -2 usw. Bei Ereignissen, die nach der letzten Dosis der Studienmedikation auftraten, wurde der relative Tag als Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berechnet und mit einem "P" neben dem relativen Tag gekennzeichnet.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, wurden alle deskriptiven statistischen Analysen mit der Statistiksoftware SAS Version 9.3 oder höher durchgeführt. Anamnese und Nebenwirkungen werden mit Hilfe des <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA), Version 13.1, kodiert. Begleitmedikationen wurden anhand der Arzneimittelreferenzliste der Weltgesundheitsorganisation (WHO DRL) in der Fassung vom Dezember 2011 kodiert. Alle Daten wurden nach der Datenbankschließung für die Datenanalyse auf MedDRA 17.1 und WHO DRL von September 2014 hochkodiert.</p> <p><u>Auswertung des primären Wirksamkeitsendpunkts</u></p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war definiert als der Anteil der Patientinnen mit einer oder mehreren neuen vertebrealen Frakturen nach der Genant-Methode von der Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule bei Baseline bis zur Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule nach Studienende (über den Behandlungszeitraum der Studie von bis zu 18 Monaten) bei mit Abaloparatid behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo. Alle geplanten (bei Visite 1 und Visite 9) und ungeplanten (z. B. bei vorzeitiger Beendigung) Röntgenaufnahmen, die durch das zentrale Forschungslabor beurteilt wurden, wurden für diese Analyse verwendet. Der Vergleich des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde anhand der mITT-Population</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>durchgeführt. Der prozentuale Anteil der Patientinnen, die eine oder mehrere neue vertebrale Frakturen erlitten, und der 95 %-KI werden für jede Behandlungsgruppe unter Verwendung der Wilson-Score-Methode angegeben. Für den Vergleich der beiden Behandlungsarme im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt wurde der exakte Test von Fisher verwendet. Die absolute Risikoreduktion mit dem entsprechenden 95 %-KI für den Behandlungsunterschied wurde mit der Newcombe-Methode als primäre Methode abgeleitet. Zu explorativen Zwecken wurde die relative Risikoreduktion mit ihrem 95 %-KI unter Verwendung der Wald-Methode ermittelt.</p> <p>Der Vergleich des primären Wirksamkeitsendpunkts zwischen Abaloparatid und Teriparatid ist gemäß Studienplan deskriptiv.</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde auch für Patientinnen in der PP-Population vorgelegt, um die Ergebnisse aus der mITT-Population zu untermauern.</p> <p>Für den Vergleich des primären Wirksamkeitsendpunkts zwischen Abaloparatid und Placebo wurden unter Verwendung der mITT-Population für jede der in Item 12b definierten Subgruppen Analysen durchgeführt. Das relative Risikoverhältnis und der 95 %-KI für den Behandlungsunterschied beim primären Wirksamkeitsendpunkt werden für jede Subgruppe angegeben. Die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen werden in einem Forest-Plot dargestellt. Zur Untersuchung des potenziellen Interaktionseffekts wurde eine logistische Regression verwendet, die die Effekte der Behandlung, des T-Baseline-Scores (als kontinuierliche Variable) und der Interaktion zwischen Behandlung und T-Baseline-Score einschloss. Dieses Modell wurde für jede anatomische Lokalisation (Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals) wie oben beschrieben wiederholt.</p> <p>Zur Unterstützung des primären Wirksamkeitsendpunkts wurde der Prozentsatz der Patientinnen mit einer oder mehreren neuen und/oder sich verschlimmernden vertebrale Frakturen angegeben.</p> <p><u>Auswertung der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</u> <i>Nicht-vertebrale Frakturen (NVF)</i></p> <p>Um den Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen sowohl in Bezug auf die Inzidenz als auch auf die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses angemessen bewerten zu können, wurde die statistische Methode zur Analyse der NVF gegenüber der im Protokoll vorgesehenen Analyse geändert, indem (a) der Log-Rank-Test für die inferentielle Statistik und (b) die Kaplan-Meier-Methode für die Schätzung der Ereignisraten verwendet wurden. Um alle gesammelten Daten, wie im Protokoll vorgesehen, vollständig zu nutzen, wurden für die Analyse der NVF alle Daten verwendet, die bis zum Ende der Follow-up-Visite (d. h. Visite 10) in der Studie gesammelt wurden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Dauer in Tagen von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten von NVF wurde abgeleitet. Wenn bei einer Patientin während der 18-monatigen Behandlung und der 30-tägigen Nachbeobachtung (insgesamt 19 Monate) keine NVF auftrat, wurde diese Patientin am letzten bekannten Tag (basierend auf dem eCRF) in der Studie bis zur Follow-up-Visite (Visite 10) als zensiert betrachtet.</p> <p>Der Log-Rank-Test war die primäre Analyseverfahren, um den Unterschied in der Zeit bis zur ersten NVF zwischen Abaloparatid und Placebo zu vergleichen. Das Cox-Proportional-Hazard-Modell wurde verwendet, um die Hazard Ratio (95 % KI) für das Auftreten von NVF zwischen den beiden Behandlungsarmen zu berechnen. Zur graphischen Darstellung der Daten wurde die Kaplan-Meier-Kurve erstellt, und auch die Inzidenzraten wurden nach 19 Monaten (Visite 10) nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>Zur Darstellung der Daten wurde die Kaplan-Meier-Kurve für den Teriparatid-Arm dem Diagramm Abaloparatid vs. Placebo hinzugefügt. Der p-Wert des Log-Rank-Tests zum Vergleich von Abaloparatid mit Teriparatid wurde abgeleitet.</p> <p>Für den Vergleich des sekundären Wirksamkeitsendpunkts NVF zwischen Abaloparatid und Placebo wurden unter Verwendung der mITT-Population für jede der in Item 12b definierten Subgruppen Analysen durchgeführt. Die Ergebnisse der Hazard Ratios (95 %-KI) aus den Subgruppenanalysen werden in einem Forest Plot dargestellt. Zur Untersuchung des potenziellen Interaktionseffekts wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell verwendet, das die Auswirkungen der Behandlung, des T-Baseline-Scores (als kontinuierliche Variable) und der Interaktion zwischen Behandlung und T-Baseline-Score berücksichtigt. Dieses Modell wurde für jede BMD-Lokalisation (Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals) wie oben beschrieben wiederholt.</p> <p>Die rohen Inzidenzraten der NVF wurden nach Frakturlokalisierung (Hüfte, Handgelenk, Bein usw.) und insgesamt für alle 3 Behandlungsarme zusammengefasst.</p> <p>Zu explorativen Zwecken wurden die rohe Inzidenzrate, die Kaplan-Meier-Schätzungen nach 19 Monaten, die Hazard Ratio (95 %-KI), die Kaplan-Meier-Kurven und die p-Werte des Log-Rank-Tests für die paarweisen Vergleiche der drei Behandlungsarme (Abaloparatid vs. Placebo, Abaloparatid vs. Teriparatid und Teriparatid vs. Placebo) unter Verwendung der ITT-Population separat für jede der folgenden Time-to-event-Variablen erstellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zur ersten klinischen Fraktur; - Zeit bis zur ersten NVF, jedoch einschließlich eines Traumas beliebigen Grades; - Zeit bis zur ersten Hüftfraktur; - Zeit bis zur ersten klinischen Lendenwirbelfraktur;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Zeit bis zur ersten Handgelenksfraktur;</p> <p>- Zeit bis zur ersten anderen klinischen Fraktur (außer Hüfte, Lendenwirbelkörper und Handgelenk).</p> <p>Darüber hinaus wurde auch die Zeit bis zur ersten klinischen major osteoporotischen Fraktur untersucht. Zu den klinischen major osteoporotischen Frakturen zählten die klinischen Frakturen des Oberarms, des Unterarms, des Handgelenks, der Hüfte, der Schulter und/oder der Lendenwirbelkörper.</p> <p>Die Analyse der NVF wurde auch anhand der PP-Population durchgeführt, um die Ergebnisse der ITT-Population zu untermauern.</p> <p>Zur Unterstützung der Ergebnisse des Log-Rank-Tests wurde der Prozentsatz der Patientinnen mit einem oder mehreren NVF-Ereignissen während der 18-monatigen Behandlung plus der 30-tägigen Nachbeobachtung (insgesamt 19 Monate) auch zwischen den Behandlungsarmen (Abaloparatid vs. Placebo, Abaloparatid vs. Teriparatid und Teriparatid vs. Placebo) mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests auf der Grundlage der ITT-Population verglichen. Die absolute Risikoreduktion mit dem entsprechenden 95 %-KI für den Behandlungsunterschied wurde mit Newcombe abgeleitet, und die relative Risikoreduktion mit dem 95 %-KI wurde mit der Wald-Methode ermittelt.</p> <p><i>Knochenmineraldichte (BMD)</i></p> <p>In die Analyse der BMD wurden diejenigen Patientinnen einbezogen, die zu Beginn der Studie und mindestens einmal nach der Studie BMD-Daten hatten. Die BMD wurde bei 3 Nachuntersuchungen (6, 12 und 18 Monate) gemessen. Die Analyse der BMD nach Visiten basierte auf der nominalen Visite. Bei Patientinnen, die die Studie vorzeitig abbrachen, wurde die bei Beendigung gemessene BMD der nächstfolgenden nominalen Visite zugeordnet.</p> <p>Wiederholte bestätigende BMD-Messungen wurden von dieser Analyse ausgeschlossen, da sie erhoben wurden, um zu bestätigen, ob sich die BMD während der Studiendauer verschlechterte. Fehlende BMD-Daten nach der Baseline wurden mittels LOCF-Methode ermittelt. Das Modell der Kovarianzanalyse (ANCOVA) wurde verwendet, um die Behandlungsarme hinsichtlich der prozentualen Veränderung der BMD gegenüber Baseline zu vergleichen, wobei fehlende Daten auf der Grundlage von LOCF imputiert wurden. Das ANCOVA-Modell mit LOCF wurde als primäre Analysemethode für BMD betrachtet. Der Behandlungsvergleich wurde abgeleitet, indem der Kontrast (Differenz der kleinsten quadratischen Mittelwerte [<i>least square (LS) means</i>]) zwischen den beiden Behandlungsarmen bei jeder geplanten Studienvisite (Monat 6, Monat 12 und Monat 18) getestet wurde.</p> <p>Das MMRM-Modell wurde für die Sensitivitätsanalyse verwendet, um die Ergebnisse des ANCOVA-Modells mit LOCF</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu untermauern und die Auswirkungen der fehlenden Daten für die BMD zu bewerten. Eine Imputation für einzelne fehlende Daten war für das MMRM-Modell nicht erforderlich, da das Modell eine eingeschränkte maximale Wahrscheinlichkeit (<i>restricted maximum likelihood</i>, REML) verwendet, die auf dem Ansatz der wiederholten Messungen basiert.</p> <p>Alle BMD-Messungen wurden zentral durch das Forschungslabor ausgelesen und korrigiert für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Längsschnittkorrektur für Schwankungen (Kalibrierung der einzelnen DXA-Scanner); - standortbezogene Unterschiede in der BMD (Kreuzkalibrierung der DXA-Scanner); - Geräteäquivalenz (Hardware-Upgrades der DXA-Scanner). <p>Die durch das zentrale Forschungslabor korrigierte BMD wurde verwendet, um die prozentuale Veränderung der BMD gegenüber Baseline abzuleiten.</p> <p>Die prozentuale Veränderung der durch das zentrale Forschungslabor korrigierten BMD gegenüber Baseline war die abhängige Variable für das ANCOVA-Modell mit LOCF und das MMRM-Modell. Jedes der Modelle enthielt feste Effekte (einschließlich Hersteller des DXA-Geräts, Behandlung, Visite und Interaktion zwischen Behandlung und Visite) und eine feste Kovariate (einschließlich Baseline-BMD). Für jeden Behandlungsvergleich wurde das ANCOVA-Modell mit LOCF und das MMRM-Modell konstruiert und nur auf der Grundlage der Daten der beiden zu vergleichenden Behandlungsarme erstellt.</p> <p>Für das MMRM-Modell wurde eine unstrukturierte Varianz-Kovarianz-Matrix verwendet, geteilt von den beiden Behandlungsarmen, um die Fehler innerhalb der Patientinnen während der Visiten zu modellieren. Die Kenward-Roger-Approximation wurde zur Schätzung der Freiheitsgrade im Nenner und zur Anpassung der Standardfehler verwendet. Die Analysen wurden mit der SAS PROC MIXED-Prozedur durchgeführt. Der Behandlungsvergleich wurde abgeleitet, indem der Kontrast (Unterschied der <i>LS means</i>) zwischen den beiden Behandlungsarmen bei jeder geplanten Studienvisite (Monat 6, Monat 12 und Monat 18) getestet wurde.</p> <p>Die Analyse unter Verwendung des ANCOVA-Modells mit LOCF und des MMRM-Modells wurde mit der PP-Population wiederholt, um die Ergebnisse aus der ITT-Population zu unterstützen.</p> <p>Die prozentualen Veränderungen der BMD der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und des Schenkelhalses gegenüber Baseline werden anhand von deskriptiven Statistiken für alle 3 Behandlungsarme nach Studienvisite zusammengefasst. Die P-Werte für die Unterschiede in der BMD zwischen den Behandlungsarmen (paarweiser Vergleich von Abaloparatid vs. Placebo, Abaloparatid vs. Teriparatid und Teriparatid vs.</p>

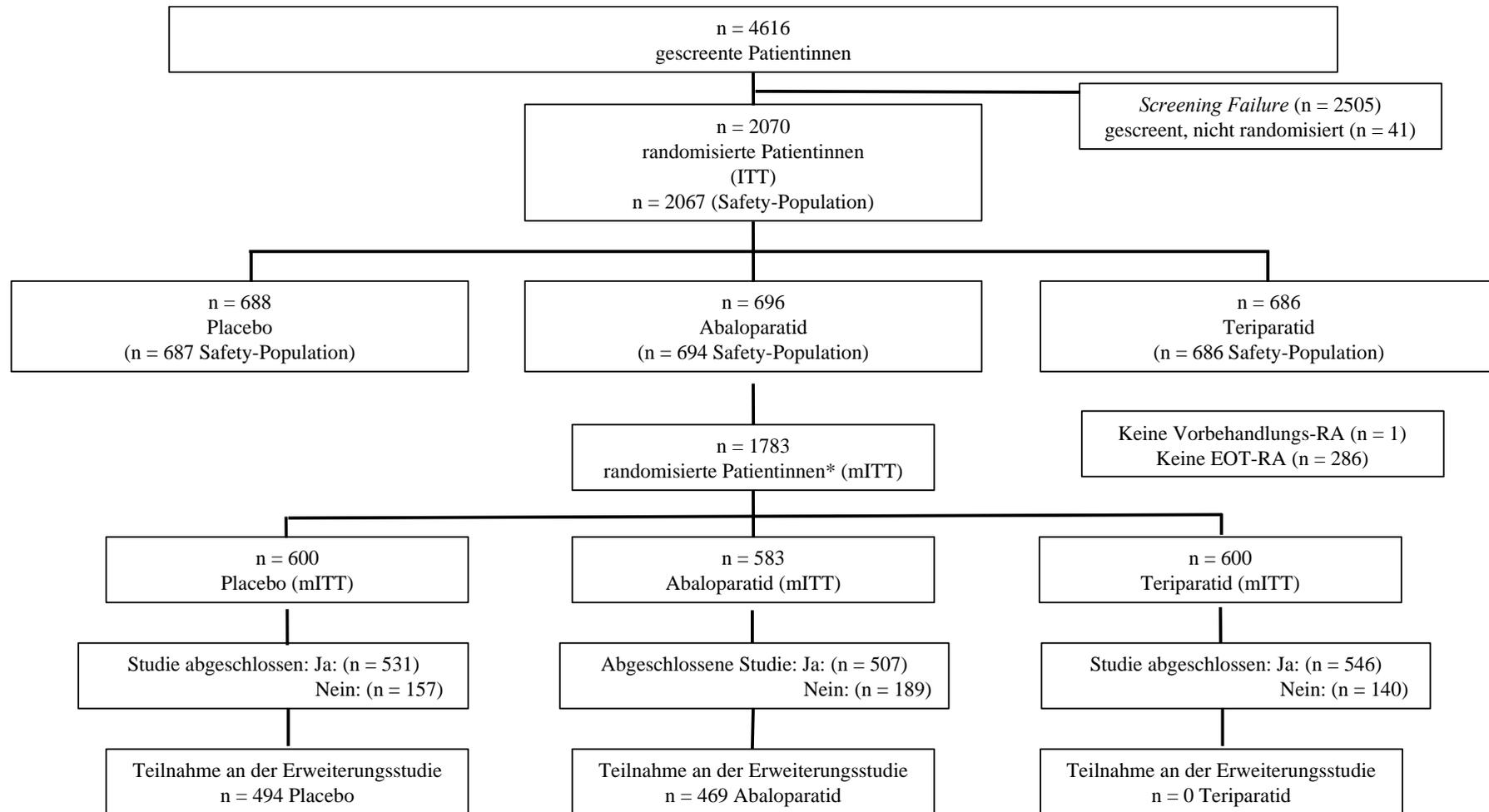
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Placebo) bei jeder Visite wurden anhand der Kontrastaussage aus den statistischen Modellen abgeleitet. Alle BMD-Daten werden in Patientenlisten dargestellt.</p> <p>Die mittleren (\pm Standardfehler) prozentualen Veränderungen der BMD der Lendenwirbelsäule, der Hüfte und des Schenkelhalses gegenüber Baseline wurden nach Behandlungsarm im Zeitverlauf (Monat/Besuch) unter Verwendung der ITT- und der PP-Population mit allen verfügbaren Daten bei jedem Besuch für jede Patientenpopulation dargestellt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Subgruppen werden für die Verwendung in ausgewählten Datenanalysen ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65, 65 bis < 75, ≥ 75 Jahre) - Jahre seit der Menopause (< 15, $15-25$, ≥ 25) - Abstammung (kaukasisch, afroamerikanisch, asiatisch, andere) - Region (Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien) - Frühere Frakturen (ja, nein) - Frühere vertebrale Frakturen (ja, nein) - Frühere nicht-vertebrale Frakturen (ja, nein) - Frühere klinische major osteoporotische Frakturen (ja, nein) - Prävalenz von vertebrealen Frakturen bei Baseline (0, 1, ≥ 2) - Schweregrad der vertebrealen Fraktur (SQ-Score) bei Baseline (0, 1, ≥ 2) - Schwere Erkrankung (mindestens BMD-T-Score $\leq -2,5$ und vorhergehende vertebrale Fraktur) bei Baseline (ja, nein) - BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline ($\leq -2,5$, $> -2,5$) - BMD-T-Score der Lendenwirbelsäule bei Baseline ($\leq -3,0$, $> -3,0$) - BMD-T-Score der Hüfte bei Baseline ($\leq -2,5$, $> -2,5$) - BMD-T-Score der Hüfte bei Baseline ($\leq -3,0$, $> -3,0$) - BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline ($\leq -2,5$, $> -2,5$) - BMD-T-Score des Schenkelhalses bei Baseline ($\leq -3,0$, $> -3,0$).
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Abbildung 4-23: Flow-Chart Studie ACTIVE (BA058-05-003 – Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132 und Abbildung 4-24: Flow-Chart Studie ACTIVE (BA058-05-003) – Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 1
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	<p><u>ACTIVE Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132</u></p> <p>a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmerinnen: n = 2.070</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abaloparatid: n = 696

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<p>gebildete Behandlungsgruppe, die</p> <p>a) randomisiert wurden,</p> <p>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</p> <p>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: n = 688 • Teriparatid: n = 686 <p>b) Anzahl aller Studienteilnehmerinnen, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 2.067</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abaloparatid: n = 694 • Placebo: n = 687 • Teriparatid: n = 686 <p>c) Anzahl aller Studienteilnehmerinnen, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 1.783</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abaloparatid: n = 583 • Placebo: n = 600 • Teriparatid: n = 600 <p><u>ACTIVE Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132</u></p> <p>a) Anzahl aller randomisierten Studienteilnehmerinnen: n = 2.463</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abaloparatid: n = 824 • Placebo: n = 821 • Teriparatid: n = 818 <p>b) Anzahl aller Studienteilnehmerinnen, welche tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben: n = 2.460</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abaloparatid: n = 822 • Placebo: n = 820 • Teriparatid: n = 818 <p>c) Anzahl aller Studienteilnehmerinnen, welche in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden: n = 2.118</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abaloparatid: n = 690 • Placebo: n = 711 • Teriparatid: n = 717
13b	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p><u>ACTIVE Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132</u></p> <p>An den Studienzentren 131 und 132 in der Tschechischen Republik wurden insgesamt 652 Patientinnen gescreent, die auf Ersuchen des CHMP von der Analyse ausgeschlossen wurden. Unter Ausschluss dieser Patientinnen wurden somit 4.616 Patientinnen gescreent, von denen 2.505 als "Screening Failure" eingestuft wurden. Die Hauptgründe für die Nichtberücksichtigung waren: Widerruf der Teilnahme (22,48 %), Röntgenaufnahmen ergaben keinen Nachweis einer Lendenwirbel- oder vertebraalen Fraktur gemäß den Einschlusskriterien (26,79 %), die Labortests erfüllten nicht die Einschlusskriterien (25,11 %) und die BMD erfüllte nicht die Einschlusskriterien (12,85 %). Andere Gründe traten mit einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rate von jeweils weniger als 4,0 % auf. Weitere 41 in Frage kommende Patientinnen wurden nicht randomisiert, weil die Randomisierung abgebrochen wurde (n = 39), ein schwerwiegendes UE auftrat (n = 1) oder kein Grund genannt wurde (n = 1). Somit wurden insgesamt 2.070 Patientinnen randomisiert und bilden die ITT-Population, ohne die 393 randomisierten Patientinnen der Studienzentren 131 und 132. Die Patientenrekrutierung nach Region, Land und Studienzentrum, ohne die Studienzentren 131 und 132, blieb in der ITT-Population zwischen den Behandlungsarmen generell ausgewogen.</p> <p>Insgesamt schlossen 72,8 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm die Studie ab; die Hauptgründe für den Nicht-Abschluss der Studie waren in allen Behandlungsarmen das Auftreten eines UE oder der Widerruf der Einwilligung. Mit Ausnahme von mehr Patientinnen im Placebo-Arm, die die Studie aufgrund einer signifikanten BMD-Verschlechterung (> 7 %) gegenüber der Baseline abbrachen, und mehr Abaloparatid-Patientinnen, die die Behandlung aufgrund von Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Palpitationen abbrachen, war das Gesamtmuster der Abbrüche in den Behandlungsarmen ähnlich.</p> <p><u>ACTIVE Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132</u></p> <p>Insgesamt wurden 5.268 Patientinnen gescreent, von denen 2.752 als "Screening Failure" eingestuft wurden. Die Hauptgründe für die Nichtberücksichtigung waren: Widerruf der Teilnahme (25,36 %), Röntgenaufnahmen ergaben keinen Nachweis einer Lendenwirbel- oder vertebrealen Fraktur gemäß den Einschlusskriterien (25,25 %) und die Labortests erfüllten nicht die Einschlusskriterien (24,96 %). Andere Gründe traten mit einer Rate von jeweils weniger als 11,99 % auf. Weitere 53 in Frage kommende Patientinnen wurden nicht randomisiert, weil die Randomisierung abgebrochen wurde (n = 50), eine schwerwiegende unerwünschte Reaktion auftrat (n = 2) oder kein Grund genannt wurde (n = 1). Somit wurden insgesamt 2.463 Patientinnen randomisiert und bilden die ITT-Population. Die Patientenrekrutierung nach Region, Land und Studienzentrum war in der ITT-Population zwischen den Behandlungsarmen generell ausgewogen.</p> <p>Insgesamt schlossen 73,5 % der Patientinnen im Abaloparatid-Arm die Studie ab; die Hauptgründe für den Nicht-Abschluss der Studie waren in allen Behandlungsarmen das Auftreten eines UE oder der Widerruf der Einwilligung. Mit Ausnahme von mehr Patientinnen im Placebo-Arm, die die Studie aufgrund einer signifikanten BMD-Verschlechterung (> 7 %) gegenüber der Baseline abbrachen, und mehr Abaloparatid-Patientinnen, die die Behandlung aufgrund von Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Palpitationen abbrachen, war das Gesamtmuster der Abbrüche in den Behandlungsarmen ähnlich.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

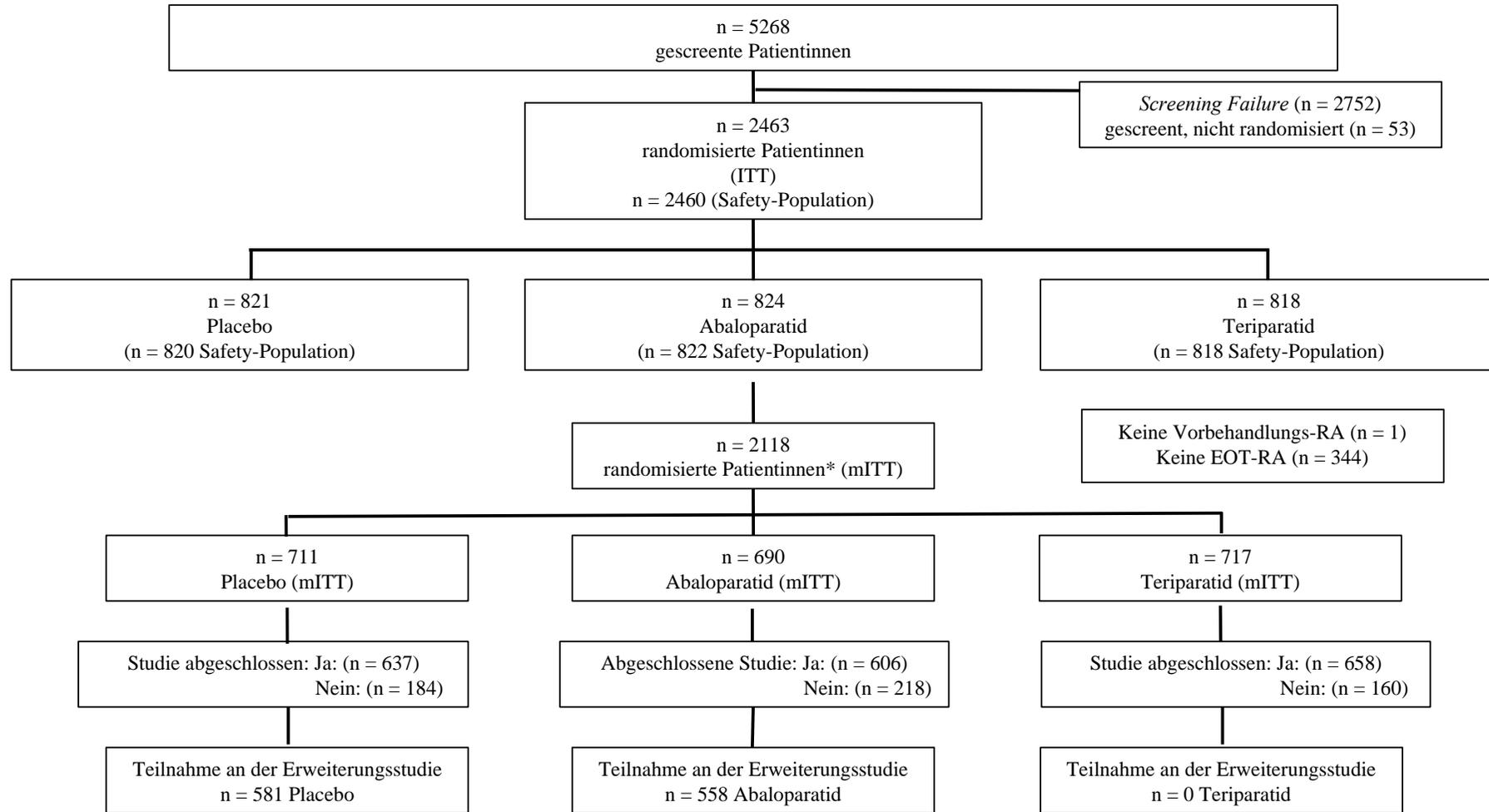
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Allgemeine Angaben zum Studienzeitraum</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie (Rekrutierung): 15.03.2011 • Erste Patientenaufnahme: 15.03.2011 • Studienende: 07.10.2014 <p>Studiendauer</p> <p>Diese Studie bestand aus 4 separaten Perioden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Screening-Periode (bis zu 2 Monate), • einer Vorbehandlungsperiode (1 Woche), • einem Behandlungszeitraum (18 Monate) und • einem Nachbeobachtungszeitraum (1 Monat).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Beendigung der Studie nach Prüfplan.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



* Randomisierte Patientinnen mit radiologischer Beurteilung vor und nach der Behandlung; EOT: *end of treatment*, ITT: *Intention-to-Treat*; mITT: *modified Intention-to-Treat*; RA: *radiological assessment*

Abbildung 4-23: Flow-Chart Studie ACTIVE (BA058-05-003 – Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132



* Randomisierte Patientinnen mit radiologischer Beurteilung vor und nach der Behandlung; EOT: *end of treatment*, ITT: *Intention-to-Treat*; mITT: *modified Intention-to-Treat*; RA: *radiological assessment*

Abbildung 4-24: Flow-Chart Studie ACTIVE (BA058-05-003) – Gesamtstudienpopulation inkl. Zentren 131 & 132

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-76 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ACTIVE (BA058-05-003)

Studie: ACTIVE (BA058-05-003)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Theramex Germany GmbH, Study Sponsor: Radius Health, Inc. (RADIUS) Studienbericht BA058-05-003 <i>A randomized, double-blind, placebocontrolled, comparative phase 3 multicenter study to evaluate the safety and efficacy of BA058 for injection for prevention of fracture in ambulatory postmenopausal women with severe osteoporosis and at risk of fracture</i>	CSR BA058-05-003
Theramex Germany GmbH, Study Sponsor: Radius Health, Inc. (RADIUS) Studienprotokoll BA058-05-003 <i>A randomized, double-blind, placebocontrolled, comparative phase 3 multicenter study to evaluate the safety and efficacy of BA058 for injection for prevention of fracture in ambulatory postmenopausal women with severe osteoporosis and at risk of fracture</i>	Protokoll BA058-05-003

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz wurde in der Studie ACTIVE adäquat durchgeführt, die Gruppenzuteilung fand verdeckt statt. Die Behandlung mit Placebo und Abaloparatid war während der gesamten Studiendauer doppelt verblindet. Die Verblindung von Teriparatid konnte ab dem Zeitpunkt des Öffnens der Studienmedikation aufgrund des Einsatzes eines kommerziell erhältlichen Präparats nicht aufrechterhalten werden. Ein möglicher Einfluss auf die Berichterstattung durch Kenntnis der Gruppenzuteilung wird im Rahmen der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung wurden nicht identifiziert. Der Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 entspricht dem vorgeschlagenen Vorgehen der EMA und stellt eine konservative Betrachtung der Ergebnisse hinsichtlich einer möglichen Verzerrung aufgrund der GCP-Abweichungen dar. Die Ergebnissicherheit und Aussagekraft der Studienergebnisse basierend auf der Studienpopulation unter Ausschluss der Studienzentren 131 und 132 wird als hoch eingestuft. Das Verzerrungspotenzial für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Studie ACTIVE wird auf Studienebene insgesamt als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Mortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Mortalität (auf Basis der unerwünschten Ereignisse) in der Studie ACTIVE wurde anhand der Todesfälle in der Safety-Population durchgeführt, welche nahezu alle eingeschlossenen Patientinnen umfasste (99,7 % der ITT-Population im Abaloparatid-Arm; 100 % der ITT-Population im Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Todesfälle. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Mortalität als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Vertebrale Frakturen**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt vertebrale Frakturen in der Studie ACTIVE wurde gemäß mITT-Population durchgeführt, welche 83,8 % bzw. 87,5 % der Patientinnen aus der ITT-Population umfasste (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Frakturereignisse. Die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule wurden zentral und verblindet ausgewertet. Alle klinischen Frakturen wurden anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung bestätigt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt vertebrale Frakturen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentren (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen in der Studie ACTIVE wurde anhand der ITT-Population durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Frakturereignisse. Die bildgebenden Daten, einschließlich Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule wurden zentral und verblindet ausgewertet. Alle klinischen Frakturen wurden anhand von Quelldaten ohne Kenntnis der Behandlungszuweisung bestätigt. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt klinische Frakturen und nicht-vertebrale Frakturen als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Knochenmineraldichte (BMD)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) in der Studie ACTIVE wurde anhand der ITT-Population durchgeführt. Berücksichtigt wurden alle Patientinnen, für die zu Studienbeginn (Visite 1) und mindestens einmal im Studienverlauf BMD-Daten vorlagen. Dies traf für nahezu alle Patientinnen der ITT-Population zu (99,7 % im Abaloparatid-Arm, 100 % im Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid hatte keinen Einfluss auf die objektive Erfassung der Knochenmineraldichte (BMD). Die bildgebenden Daten, einschließlich DXA für die BMD (Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals) wurden zentral und verblindet ausgewertet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Knochenmineraldichte (BMD) als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen – Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse in der Studie ACTIVE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was 99,7 % bzw. 100 % der Patientinnen aus der ITT-Population entsprach (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid kann eine Verzerrung der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtraten unerwünschter Ereignisse als hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen – Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT in der Studie ACTIVE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was 99,7 % bzw. 100 % der Patientinnen aus der ITT-Population entsprach (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid kann eine Verzerrung der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT als hoch eingestuft.

Endpunkt: Nebenwirkungen – UE von speziellem Interesse (UESI)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Verblindung gegenüber der Behandlung mit Abaloparatid und Placebo wurde während der gesamten Studiendauer aufrechterhalten. Die Behandlung mit Teriparatid war nur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung und Zuweisung der Studienmedikation verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Im Rahmen von regulatorischen Audits kamen Hinweise zu Abweichungen von den Grundsätzen der GCP an einem tschechischen Studienzentrum (131) auf, sodass die europäische Zulassung für Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet auf Daten der Studie ACTIVE unter Ausschluss dieses Studienzentrums sowie eines weiteren Studienzentrums (132), an dem derselbe Prüfarzt mit der Durchführung der Studie betraut war, erfolgte. Um etwaige Verzerrungen der Studienergebnisse aufgrund dieser GCP-Abweichungen auszuschließen, werden im vorliegenden Nutzendossier – analog zur Zulassung der EMA – primär die Ergebnisse unter Ausschluss der beiden Studienzentren 131 und 132 berichtet. Entsprechend ist bei den vorgelegten Ergebnissen von keiner relevanten Verzerrung auszugehen. Die Studienpopulation der Studie ACTIVE ohne die Studienzentren 131 und 132 ist weiterhin repräsentativ für die gesamte (geplante) Studienpopulation. Die demographischen Daten und Baseline-Charakteristika waren in den Behandlungsarmen weiterhin ausgewogen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) in der Studie ACTIVE wurde anhand der Safety-Population durchgeführt. Diese Population umfasst alle Patientinnen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was 99,7 % bzw. 100 % der Patientinnen aus der ITT-Population entsprach (Abaloparatid- bzw. Teriparatid-Arm). Das ITT-Prinzip kann somit als adäquat umgesetzt angesehen werden. Durch die nicht mögliche Verblindung von Teriparatid kann eine Verzerrung der Berichterstattung unerwünschter Ereignisse durch Kenntnis der Behandlungszuweisung nicht ausgeschlossen werden. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige

Aspekte, die das Verzerrungspotential maßgeblich beeinflussen könnten – ausgenommen die auf Studienebene endpunktübergreifend beschriebene Besonderheit hinsichtlich der Auswertungspopulationen unter Ausschluss bzw. Einschluss der Patientinnen aus den Studienzentren 131 und 132 – liegen nicht vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
