

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen)

Vom 2. Oktober 2024

Inhalt

| | | |
|-----------|---|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung | 18 |
| 4. | Verfahrensablauf | 18 |
| 5. | Beschluss | 20 |
| 6. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 25 |
| B. | Bewertungsverfahren..... | 26 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 26 |
| 2. | Bewertungsentscheidung | 26 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 26 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 26 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens..... | 27 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens..... | 28 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung | 32 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen | 33 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung | 33 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 34 |
| 5.1 | Stellungnahme: Theramex Germany GmbH..... | 34 |
| 5.2 | Stellungnahme: Dachverband Osteologie (DVO)..... | 99 |

| | | |
|-----|--|-----|
| 5.3 | Stellungnahme: Amgen GmbH | 105 |
| 5.4 | Stellungnahme: UCB Pharma GmbH..... | 110 |
| 5.5 | Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Osteologie | 115 |
| 5.6 | Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft | 121 |
| 5.7 | Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V..... | 132 |
| D. | Anlagen | 136 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 136 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 154 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Abaloparatid am 15. April 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 11. April 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Abaloparatid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Abaloparatid (Eladynos) gemäß Fachinformation

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Oktober 2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abaloparatid:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von:

Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) und Teriparatid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Bisphosphonate (ggf. in Kombination mit Colecalciferol):
Alendronsäure, Ibandronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure
 - Andere Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:
Denosumab, Natriumfluorid und Romosozumab
 - Selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren: Raloxifen und Bazedoxifen
 - Nebenschilddrüsenhormone und -Analoga, Nebenschilddrüsen-Antagonisten:
Calcitonin und Teriparatid
 - Vitamin D3 und Analoga
 - Calciumpräparate und -Kombinationen

- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:
- In Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die Verordnungsfähigkeit von Calciumverbindungen bzw. Vitamin D (Monopräparate oder in Kombination) geregelt (Punkt 11 und 12).
 - Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V für den Wirkstoff Romosozumab vom 3. September 2020.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“).

Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die S3-Leitlinie zur *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose*² relevant.

Bei dem vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Gemäß der Leitlinie wird in dieser Therapiesituation eine spezifische medikamentöse Behandlung der Osteoporose empfohlen. Hierfür stehen grundsätzlich Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptor-Modulatoren (Raloxifen und Bazedoxifen) sowie die Wirkstoffe Denosumab, Romosozumab und Teriparatid zur Verfügung.

Dabei liegen für den Wirkstoff Ibandronat (Bisphosphonat) sowie für die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren Raloxifen und Bazedoxifen auf Basis der vorliegenden Evidenz lediglich nachrangige Empfehlungen vor. Daher werden diese Wirkstoffe nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Gemäß der S3-Leitlinie soll die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab und Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen erfolgen.

Im Rahmen der Aktualisierung der S3-Leitlinie im Jahr 2023 wurde eine neue Methode zur Ermittlung des patientenindividuellen 3-Jahres-Frakturrisikos mit Hilfe des DVO-Risikorechners vorgestellt, auf die in den Therapieempfehlungen explizit abgestellt wird.

Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem

² S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Version 2.1, 2023.
https://register.awmf.org/assets/guidelines/183-001l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Osteoporose_2023-11.pdf

3-Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10 %/3 Jahre) soll eine osteoanabol wirksame Substanz empfohlen werden. Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle und unterhalb der osteoanabolen Schwelle (zwischen 5 und 10 %/3 Jahre) kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen erwogen werden.

Die Behandlung mit den osteoanabolen Wirkstoffen Romosozumab und Teriparatid ist laut ihrer aktuellen Fachinformationen auf ein bzw. zwei Jahre begrenzt. Gemäß der S3-Leitlinie soll am Ende einer Romosozumab- und Teriparatidtherapie eine antiresorptive Anschlusstherapie erfolgen.

In der Gesamtschau wird es daher als sachgerecht erachtet, in der vorliegenden Indikation eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid zu bestimmen.

Hinsichtlich der Anwendung des Wirkstoffes Romosozumab ist grundsätzlich zu berücksichtigen, dass dieser nur für postmenopausale Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen ist.

Es wird darauf hingewiesen, dass bei allen Patientinnen mit Osteoporose auf eine ausreichende Zufuhr von Calcium und Vitamin D im Sinne einer Basistherapie zu achten ist.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere der Aktualisierung der S3-Leitlinie (November 2023) Rechnung getragen. Bislang wurde für die Behandlung aller postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, die Therapie mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßig angesehen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid.

Mit Einführung des DVO-Risikorechners wurden die aktuellen Therapieempfehlungen um Referenzwerte des Frakturrisikos ergänzt.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab oder Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen empfohlen. Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Frauen mit einem Frakturrisiko $\geq 10\%$ / 3 Jahre soll eine Behandlung mit den osteoanabol wirkenden Substanzen Teriparatid oder Romosozumab empfohlen werden. Bei einem Risiko zwischen 5 % und 10 % / 3 Jahre kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen ebenfalls erwogen werden.

Ausgehend von diesen Empfehlungen erscheint eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid notwendig.

Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Abaloparatid wie folgt bewertet:

Für Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ist der Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Begründung:

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Abaloparatid zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ACTIVE vor. In der Studie wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid und Placebo verglichen. Während der Abaloparatid- und der Placeboarm verblindet waren, wurde Teriparatid unverblindet an die Studienteilnehmenden verabreicht. In der sich anschließenden Studie ACTIVEExtend bekamen nur Patientinnen der Abaloparatid- sowie der

Placebogruppe die Möglichkeit für 24 Monate eine Anschlusstherapie mit Alendronsäure zu erhalten. Für Teilnehmerinnen der Teriparatidgruppe bestand diese Option nicht.

In die Studie ACTIVE wurden 2463 Osteoporosepatientinnen im Alter von 50 bis 85 Jahren mit einer seit mindestens 5 Jahren bestehenden Amenorrhö und einem FSH-Serumwert von ≥ 30 IE/L eingeschlossen. Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung wurden die Knochenmineraldichte und die Frakturvorgeschichte herangezogen. Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Stratifizierungen, z. B. hinsichtlich möglicher Risikofaktoren, fanden im Rahmen der Randomisierungen nicht statt.

Patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität (z. B. Auftreten neuer Wirbelfrakturen) sowie Nebenwirkungen erfasst.

Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies soll eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie ermöglichen.

Zudem liegen auch keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie eine Therapie mit Teriparatid die am besten geeignete patientenindividuelle Therapie für die Patientinnen in der Studie ACTIVE darstellt. Somit bleibt unklar, ob die Behandlung mit Teriparatid in einer Single-Komparator-Studie für alle Patientinnen in der Studie ACTIVE einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur vorliegenden Nutzenbewertung von Abaloparatid findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt:

Für postmenopausale Frauen mit Osteoporose, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, legt der pharmazeutische Unternehmer direktvergleichende Daten von Abaloparatid gegenüber einer Therapie mit Teriparatid vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde deutlich, dass die im November 2023 aktualisierten Empfehlungen der S3-Leitlinie *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose* eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich machen. Gemäß dieser Leitlinie wird die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab oder Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen empfohlen.

Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen.

Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid treffen zu können.

Die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Zu diesem Zweck sollen konkrete Informationen zum Frakturrisiko und der Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen mit dem Dossier vorgelegt werden.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse eines Vergleiches von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. April 2025 wird als angemessen erachtet.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Eine erneute Bewertung nach § 3 Absatz 1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 7 VerfO erfolgt dann nicht, sofern der pharmazeutische Unternehmer von der Möglichkeit der Vorlage geeigneter Auswertungen entsprechend der im vorliegenden Beschluss bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie keinen Gebrauch machen will und gegenüber dem G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Inkrafttreten dieses Beschlusses unwiderruflich schriftlich die Entfristung des Beschlusses beantragt. Im Falle eines fristgemäßen Entfristungsantrags hebt der G-BA die Befristung der Geltungsdauer dieses Beschlusses mit der Folge auf, dass die Feststellungen dieses Beschlusses dann über das Befristungsende hinaus Geltung beanspruchen.

2.1.5 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Eladynos mit dem Wirkstoff Abaloparatid. Abaloparatid ist zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) und Teriparatid bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Abaloparatid legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Phase-III-Studie ACTIVE vor. In der Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid und Placebo verglichen. Während der Abaloparatid- und der Placeboarm verblindet waren, wurde Teriparatid unverblindet an die Studienteilnehmenden verabreicht.

Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht, um eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie zu ermöglichen. Es liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob

unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie eine Therapie mit Teriparatid die am besten geeignete patientenindividuelle Therapie für alle Patientinnen in der Studie ACTIVE darstellt.

Für postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

Der Beschluss ist bis zum 1. April 2025 befristet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde gelegt.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und wird tendenziell als unterschätzt eingestuft. Der Datensatz, welcher der Schätzung zugrunde liegt, stammt aus dem Jahr 2016. Trotz der Annahme einer aktuell höheren Prävalenz erfolgte keine Extrapolation auf das Betrachtungsjahr 2024. Darüber hinaus könnte die fehlende Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für Osteoporose-bedingte Frakturen zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen beitragen. Durch eine Alterseinschränkung der betrachteten Personen bleiben beispielsweise postmenopausale Frauen unberücksichtigt, die jünger als 55 Jahre sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eladynos (Wirkstoff: Abaloparatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. September 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Anwendung von Abaloparatid (Eladynos) ist auf 18 Monate begrenzt. Nach Abschluss der Therapie mit Abaloparatid können die Patientinnen auf andere Osteoporose-Behandlungen wie zum Beispiel Bisphosphonate zurückgreifen.

Die Anwendung von Romosozumab (Evenity) ist auf 12 Monate begrenzt. Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten.

Die Anwendung von Teriparatid (Movymia) ist auf 24 Monate begrenzt.

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Behandlungsdauer:

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--|---|--|-------------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Abaloparatid | kontinuierlich, 1 x täglich für 18 Monate | 365,0 | 1 | 365,0 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) und Teriparatid | | | | |
| Alendronsäure | kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage | 52,1 | 1 | 52,1 |
| Risedronsäure | kontinuierlich, 2 x monatlich | 12,0 | 2 | 24,0 |
| Zoledronsäure | 1 x alle 12 Monate | 1,0 | 1 | 1,0 |
| Denosumab | 1 x alle 6 Monate | 2,0 | 1 | 2,0 |
| Romosozumab | 1 x monatlich für 12 Monate | 12,0 | 1 | 12,0 |
| Teriparatid | kontinuierlich, 1 x täglich für 24 Monate | 365,0 | 1 | 365,0 |

Verbrauch:

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--|----------------------|--|---|---|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Abaloparatid | 80 µg | 80 µg | 0,04 x 3000 µg | 365,0 | 14,6 x 3000 µg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) und Teriparatid | | | | | |

| Bezeichnung der Therapie | Dosierung/ Anwendung | Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage | Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag | Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr | Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke |
|--------------------------|----------------------|--|---|---|--|
| Alendronsäure | 70 mg | 70 mg | 1 x 70 mg | 52,1 | 52,1 x 70 mg |
| Risedronsäure | 75 mg | 75 mg | 1 x 75 mg | 24,0 | 24 x 75 mg |
| Zoledronsäure | 5 mg | 5 mg | 1 x 5 mg | 1,0 | 1 x 5 mg |
| Denosumab | 60 mg | 60 mg | 1 x 60 mg | 2,0 | 2 x 60 mg |
| Romosozumab | 210 mg | 210 mg | 2 x 105 mg | 12,0 | 24 x 105 mg |
| Teriparatid | 20 µg | 20 µg | 1 x 20 µg | 365 | 365 x 20 µg |

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

| Bezeichnung der Therapie | Packungsgröße | Kosten (Apotheken abgabepreis) | Rabatt § 130 SGB V | Rabatt § 130a SGB V | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte |
|--|---------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | | |
| Abaloparatid 3 mg PEN | 3 ILO | 1 439,58 € | 2,00 € | 79,08 € | 1 358,50 € |
| Abaloparatid 3 mg PEN | 1 ILO | 487,40 € | 2,00 € | 26,36 € | 459,04 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) und Teriparatid | | | | | |
| Alendronsäure 70 mg ³ | 12 TAB | 50,92 € | 2,00 € | 3,13 € | 45,79 € |
| Risedronsäure 75 mg ² | 6 FTA | 59,94 € | 2,00 € | 3,85 € | 54,09 € |
| Zoledronsäure 5 mg ² | 1 INF | 268,79 € | 2,00 € | 20,36 € | 246,43 € |
| Denosumab 60 mg | 1 FER | 381,07 € | 2,00 € | 20,47 € | 358,60 € |
| Romosozumab 105 mg | 6 ILO | 1 783,20 € | 2,00 € | 98,55 € | 1 682,65 € |
| Teriparatid 0,6 mg ² PEN | 3 ILO | 1 264,18 € | 2,00 € | 99,09 € | 1 163,09 € |
| Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; INF = Infusionslösung; ILO = Injektionslösung Tab = Tablette; | | | | | |

Stand Lauer-Tabax: 15. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

³ Festbetrag

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Abaloparatid (Eladynos); Eladynos 80 Mikrogramm/Dosis Injektionslösung im Fertigpen; Stand: Dezember 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 11. April 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Abaloparatid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Abaloparatid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 2. Juli 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. August 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 26. August 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 24. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

| Sitzung | Datum | Beratungsgegenstand |
|--------------------------------|---|---|
| Unterausschuss Arzneimittel | 27. Juni 2023 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 14. August 2024 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 26. August 2024 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 4. September 2024 18. September 2024 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 24. September 2024 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 2. Oktober 2024 | Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL |

Berlin, den 2. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen)

Vom 2. Oktober 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 2. Oktober 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juli 2024 (BAnz AT 14.10.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Abaloparatid wie folgt ergänzt:

Abaloparatid

Beschluss vom: 2. Oktober 2024

In Kraft getreten am: 2. Oktober 2024

BAnz AT 25.10.2024 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 12. Dezember 2022):

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 2. Oktober 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Abaloparatid:

Patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von:

Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) und Teriparatid

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-41) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|--|---|--|
| Mortalität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n.b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

ca. 484 000 Patientinnen

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Eladynos (Wirkstoff: Abaloparatid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. August 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Abaloparatid | |
| 1. Jahr | 5 509,47 € |
| Folgejahr | 3 100,57 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Alendronsäure | 198,80 € |
| Risedronsäure | 216,36 € |
| Zoledronsäure | 246,43 € |
| Denosumab | 717,20 € |
| Romosozumab | 6 730,60 € |
| Teriparatid | |
| 1. Jahr | 5 053,90 € |
| Folgejahr | 5 413,91 € |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 2. Oktober 2024 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2025 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. Oktober 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 25.10.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 11. April 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Abaloparatid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Abaloparatid
- **Handelsname:** Eladynos
- **Therapeutisches Gebiet:** Osteoporose (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Theramex Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1053)

Modul 1

(PDF 365,93 kB)

Modul 2

(PDF 521,15 kB)

Modul 3

(PDF 855,60 kB)

Modul 4

(PDF 3,82 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 9,59 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,23 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1071/>

15.07.2024 - Seite 1 von 4

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Abaloparatid:

- Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 472,61 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 237,13 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2024
 - Mündliche Anhörung: 26.08.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abaloparatiid - 2024-04-15-D-1053*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.08.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 26. August 2024 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Abaloparatid**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Theramex Ireland Limited | 03.08.2024 |
| Dachverband Osteologie e.V. (DVO) | 24.07.2024 |
| Amgen GmbH | 29.07.2024 |
| UCB Pharma GmbH | 29.07.2024 |
| Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. (DGO) | 29.07.2024 |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | 05.08.2024 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 05.08.2024 |

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|--|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Theramex Ireland Limited | | | | | | |
| Fr. Landscheit | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Fr. Dr. von Wulffen | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Wüstenberg | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Hr. Krenberger | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Dachverband Osteologie e.V. (DVO) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Schmidmaier | Ja | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein |
| Hr. Prof. Dr. Maus | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Amgen GmbH | | | | | | |
| Hr. Bartsch | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Fr. Glas | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| UCB Pharma GmbH | | | | | | |
| Hr. Dr. Möckel | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Ja |
| Hr. Mayer | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Deutsche Gesellschaft für Osteologie e.V. (DGO) | | | | | | |
| Fr. Dr. Thomasius | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) | | | | | | |
| Hr. Prof. Dr. Rascher | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | | | | | | |
| Hr. Bussilliat | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme: Theramex Germany GmbH

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 02.08.2024 |
| Stellungnahme zu | Abaloparatid (Eladynos®) – Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1053; IQWiG-Berichte – Nr. 1820 |
| Stellungnahme von | <i>Theramex Ireland Limited</i> |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Für den Wirkstoff Abaloparatid wurde am 15.04.2024 das Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V in der Indikation „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“ gestartet (Vorgangsnummer: 2024-04-15-D-1053).</p> <p>Abaloparatid ist das erste, zur Behandlung der Osteoporose zugelassene Analogon des Parathormon-verwandten Peptids und bewirkt durch eine optimierte Interaktion mit dem Parathormon-1-Rezeptor (PTH1R) eine Anregung der osteoblastischen, d. h. knochenaufbauenden Aktivität und eine schnelle und deutliche Erhöhung der Knochenmineraldichte. Abaloparatid wird entsprechend den osteoanabolen, d. h. den knochenaufbauenden Wirkstoffen zur Behandlung der Osteoporose zugeordnet.</p> <p>Am 15.07.2024 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (IQWiG-Berichte Nr. 1820) für Abaloparatid in der vorliegenden Indikation veröffentlicht.</p> <p>Theramex Ireland Limited (nachfolgend Theramex) nimmt zu folgenden Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet;2) Adäquate Studiendauer zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens osteoanaboler Substanzen; | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>3) Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet unter zusätzlicher Berücksichtigung von Daten aus dem Versorgungsalltag (<i>Real-World-Evidence</i>);</p> <p>4) Aktuell bestmögliche Annäherung an die Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet;</p> <p>5) Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.</p> | |
| <p>1) Zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 17.07.2023 „<i>Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid</i>“ als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023). Diese Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zieht auch das IQWiG in seiner Bewertung zur Feststellung der für die Nutzenbewertung relevanten Fragestellung heran, auch wenn das IQWiG richtigerweise feststellt, dass Theramex ausschließlich die beiden osteoanabolen Arzneimittel Romosozumab und Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie ansieht und somit von der Festlegung des G-BA abweicht.</p> | |

Aus Sicht von Theramex ist eine Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung von Abaloparatid zwingend angezeigt. Dies ist insbesondere notwendig aufgrund

- der komplett überarbeiteten S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), die im September 2023, d. h. nach dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 17.07.2023, veröffentlicht wurde und klar zwischen den beiden bislang verfügbaren antiresorptiven und osteoanabolen Therapiekonzepten in der therapeutischen Versorgung der Patientinnen mit Osteoporose differenziert (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023), sowie
- der klinisch belegten Überlegenheit osteoanaboler Wirkstoffe gegenüber antiresorptiven Wirkstoffen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a), welche eine Einordnung von sowohl antiresorptiven als auch osteoanabolen Wirkstoffen als gleichwertige Therapieoptionen im Sinne der bisherigen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ausschließt.

Für die Bewertung eines osteoanabolen Wirkstoffs wie Abaloparatid können somit ausschließlich osteoanabole Wirkstoffe, d. h. Teriparatid oder Romosozumab, als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden.

Die Hintergründe hierzu sind nachfolgend weiter ausgeführt:

Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere der Aktualisierung der S3 Leitlinie zur *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose* (November 2023) Rechnung getragen. Bislang wurde für die Behandlung aller postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, die Therapie mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßig angesehen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid.

Mit Einführung des DVO-Risikorechners wurden die aktuellen Therapieempfehlungen um Referenzwerte des Frakturrisikos ergänzt.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab oder Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen empfohlen. Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Frauen mit einem Frakturrisiko ≥ 10 % / 3 Jahre soll eine Behandlung mit den osteoanabol wirkenden Substanzen Teriparatid oder Romosozumab empfohlen werden. Bei einem Risiko zwischen 5 % und 10 % / 3 Jahre kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen ebenfalls erwogen werden.

Ausgehend von diesen Empfehlungen erscheint eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Die medikamentöse Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko erfolgt entweder mit osteoanabolen, die Knochenneubildung stimulierenden Arzneimitteln oder antiresorptiven, den Knochenabbau verhindernden Arzneimitteln (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Osteoanabole Therapien unterscheiden sich grundsätzlich in ihrer Wirkweise von den antiresorptiven Therapien, was die unterschiedliche Wirksamkeit und daraus resultierende Differenzierung im therapeutischen Einsatz bedingt: Osteoanabole Therapien stimulieren die Knochenformation, was zum Knochenaufbau und zur positiven Veränderung der Knochenstruktur führt, während die antiresorptive Hemmung des Knochenabbaus lediglich zum Knochenerhalt beiträgt. Auf klinischer Ebene zeigt sich dies in einer frakturrisikosenkenden Überlegenheit der osteoanabolen Therapien gegenüber antiresorptiven Wirkstoffen. Diese klinische Überlegenheit osteoanaboler Therapien wurde auch vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Romosozumab mit einem geringen Zusatznutzen gegenüber Alendronsäure bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a). Das IQWiG hat zudem in seinem Abschlussbericht „Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose“ (IQWiG-Berichte – Nr. 1451) einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronsäure abgeleitet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).</p> | <p>unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid notwendig.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die klinisch belegte Überlegenheit von osteoanabolen gegenüber antiresorptiven Wirkstoffen führte zudem in der überarbeiteten, aktuell gültigen S3-Leitlinie des DVO aus dem September 2023 zu einem Paradigmenwechsel in der Osteoporosetherapie, und zwar weg von einer grundsätzlichen Therapieentscheidung (Therapie ja oder nein) hin zu einer klaren Differenzierung zwischen dem Einsatz von osteoanabolen und antiresorptiven Therapien in Abhängigkeit von der jeweiligen Frakturrisikoklassifikation (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Kann et al., 2024). Gemäß derzeit gültiger Leitlinienempfehlungen sollen osteoanabole Therapien bei Hochrisikopatientinnen, definiert als Patientinnen mit einem 3-Jahres-Frakturrisiko von $\geq 10\%$, eingesetzt werden; antiresorptive Wirkstoffe sind für diese Patientinnen <u>nicht</u> empfohlen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Diese spezifische Empfehlung für den Einsatz von osteoanabolen Therapien spiegelt sich bereits in der tatsächlichen Versorgung, abgebildet in steigenden Verordnungszahlen osteoanaboler Therapien, wider. Mindestens für Patientinnen mit einem hohem Risiko (Patientinnen mit einem 3-Jahres-Frakturrisiko von $\geq 10\%$), bei denen nunmehr ausschließlich osteoanabole Therapien empfohlen werden, ist eine ausschließliche Benennung osteoanaboler Therapien zweckmäßig.</p> <p>In der hier vorliegenden Behandlungssituation wird somit grundsätzlich zwischen zwei voneinander zu differenzierenden Therapiekonzepten unterschieden, die in Abhängigkeit des jeweiligen Frakturrisikos der</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Patientin und der daraus resultierenden Therapieintention indiziert sind. Antiresorptive und osteoanabole Therapien kommen somit nicht als gleichwertige Therapieoptionen zur Behandlung einer Patientin mit bestimmtem Frakturrisiko in Frage. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung und damit einhergehenden langfristigen Therapiebedürftigkeit ist i. d. R. eine sequenzielle Therapie notwendig, welche auch vom IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung benannt wird (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Dabei ist zu berücksichtigen, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Therapiesequenz in Abhängigkeit des jeweils vorliegenden Frakturrisikos die Therapieentscheidung entweder innerhalb der antiresorptiven Therapien mit knochenerhaltender Intention oder innerhalb der osteoanabolen Therapien mit knochenbauender Intention getroffen wird. Dies schließt nicht aus, dass Patientinnen, bei denen z. B. zunächst eine osteoanabole Therapie indiziert ist, nach erfolgreicher osteoanaboler Therapie und dadurch erreichter Herabsetzung des Frakturrisikos eine antiresorptive Therapie, die den erzielten Knochenaufbau aufrecht erhält, in der nachfolgenden Sequenz indiziert sein kann.</p> <p>Eine gleichwertige Nennung von sowohl osteoanabolen Wirkstoffen, d. h. Romosozumab und Teriparatid, als auch antiresorptiven Wirkstoffen, wie bspw. Alendronsäure oder Risedronsäure, ist somit nicht sachgerecht und widerspricht den Kriterien zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO.</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Gemäß § 6 Abs. 3 Nr. 3 VerfO sollen bevorzugt Arzneimittelwendungen für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist. Wie ausgeführt, wurde die klinische Überlegenheit osteoanaboler Therapien vom G-BA im Nutzenbewertungsverfahren von Romosozumab mit einem geringen Zusatznutzen gegenüber Alendronsäure bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a). Diese Bewertung des G-BA ist bei der Festsetzung der zVT im vorliegenden Verfahren daher in dem Sinne zu berücksichtigen, dass Romosozumab gegenüber antiresorptiven Therapien bevorzugt als zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen ist.• Gemäß § 6 Abs. 3 Nr. 4 VerfO soll die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht, ist durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation zu ermitteln. Auf dieser Grundlage ist die überarbeitete, aktuell gültige S3-Leitlinie des DVO aus dem September 2023 für die Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie heranzuziehen. | |

Fazit:

Es liegen distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit knochenbauender Intention, d. h. mit osteoanabolen, schnell und hochwirksam frakturrisikosenkenden Wirkstoffen bei Hochrisikopatientinnen auf der einen Seite, sowie für eine Therapie mit knochenerhaltender Intention, d. h. mit antiresorptiven Wirkstoffen auf der anderen Seite, vor. Das vorliegende Anwendungsgebiet ist hinsichtlich der Indikationsstellung für eine knochenbauende, osteoanabole Therapie nicht eingeschränkt und umfasst allgemein postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Da es sich bei Abaloparatid um eine osteoanabole Therapie handelt, ist davon auszugehen, dass die Patientinnen, die für eine Therapie mit Abaloparatid geeignet sind, für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen. Daher ist eine Abstellung auf Patientinnen, die für eine osteoanabole Therapie nicht in Frage kommen und ausreichend mit einer knochenerhaltenden, antiresorptiven Therapie behandelt werden können, im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren und somit in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht adäquat. Aufgrund der klaren klinischen und therapeutischen Differenzierung dieser zwei Therapiekonzepte ist im Kontext der Nutzenbewertung eines osteoanabolen Wirkstoffs wie Abaloparatid die Festlegung von ausschließlich osteoanabolen Vergleichstherapien für das gesamte Anwendungsgebiet zweckmäßig und sachgerecht. Eine gleichwertige Nennung von sowohl osteoanabolen Therapien als auch antiresorptiven Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus den vorgenannten Gründen, insbesondere unter Berücksichtigung der distinkten Behandlungsempfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie, nicht sachgerecht.

Gemäß der S3-Leitlinie zur *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose* soll die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab und Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen erfolgen.

Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem 3 Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden.

Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10 %/3 Jahre) soll eine osteoanabol wirksame Substanz empfohlen werden. Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle und unterhalb der osteoanabolen Schwelle (zwischen 5 und 10 %/3 Jahre) kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen erwogen werden.

Die Behandlung mit den osteoanabolen Wirkstoffen Romosozumab und Teriparatid ist laut ihrer aktuellen Fachinformationen auf ein bzw. zwei Jahre begrenzt. Gemäß der S3-Leitlinie soll am Ende einer Romosozumab- und Teriparatidtherapie eine antiresorptive Anschlussstherapie erfolgen.

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung des osteoanabolen Arzneimittels Abaloparatid in der Indikation „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“ ist gemäß VerfO des G-BA nach dem aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse festzulegen als</p> <p><i>„Teriparatid oder Romosozumab“.</i></p> | <p>In der Gesamtschau wird es daher als sachgerecht erachtet, in der vorliegenden Indikation eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid zu bestimmen.</p> |

2) Adäquate Studiendauer zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens osteoanaboler Substanzen

Anmerkungen:

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung für Abaloparatid in vorliegendem Anwendungsgebiet (IQWiG-Berichte – Nr. 1820) die von Theramex im eingereichten Dossier vorgelegte Evidenz aus der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Studie (RCT) ACTIVE (BA058-05-003) nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, da die gemäß der *European Medicines Agency* (EMA) vorgeschlagene Mindestdauer für Studien für die Untersuchung von medikamentösen Interventionen bei Osteoporose von 24 Monaten (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024, European Medicines Agency (EMA), 2006) nicht umgesetzt ist. Des Weiteren hat das IQWiG angemerkt, dass innerhalb der 18-monatigen Studiendauer der Studie ACTIVE die maximale Gesamtbehandlungsdauer der gewählten Vergleichstherapie Teriparatid von 24 Monaten nicht ausgeschöpft werden konnte (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024).

Diese Einschätzung teilt Theramex nicht und bewertet die Ergebnisse der RCT ACTIVE als relevant für die vorliegende Nutzenbewertung von Abaloparatid.

Begründung für die Relevanz der vorliegenden Studie ACTIVE:

Die Studie ACTIVE wurde als hochwertige internationale, multizentrische RCT geplant und entspricht somit der Evidenzstufe Ib gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 VerfO. Die Studiendauer von 18 Monaten deckt die maximale Anwendungsdauer von Abaloparatid gemäß Fachinformation ab. Sicherheitsdaten wurden zudem bis 30 Tage nach der letzten Dosis der

Zum Nachweis des Zusatznutzens von Abaloparatid zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ACTIVE vor. In der Studie wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid und Placebo verglichen. Während der Abaloparatid- und der Placeboarm

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Studienmedikation erhoben, sodass Ergebnisse über einen maximalen Zeitraum von 19 Monaten vorliegen.</p> <p>Die Relevanz dieser Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ergibt sich insbesondere aus dem Therapieziel einer Osteoporosebehandlung: der Prävention von Frakturen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Dabei hat insbesondere die Prävention der ersten (nächsten) Fraktur eine hohe therapeutische Relevanz, da das Auftreten einer Fraktur ein imminentes Frakturrisiko bedingt, d. h. das Risiko für weitere Frakturen innerhalb der folgenden 12 Monate stark erhöht ist (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Klinische Evidenz, die eine frakturrisikosenkende Wirksamkeit innerhalb dieser 12 Monate nachweist, ist aus Sicht von Theramex somit bewertungsrelevant, und zwar unabhängig von der möglichen maximalen Behandlungsdauer gemäß Fachinformation. In diesem Kontext sei zudem darauf hingewiesen, dass die hier verfügbare Evidenz die erste hochwertige RCT mit einer vergleichenden Betrachtung der frakturrisikosenkenden Wirksamkeit zweier osteoanaboler Wirkstoffe ist. Diese Evidenz ist somit auch vor dem Hintergrund des Paradigmenwechsels in der Osteoporosetherapie, d. h. einer Therapieentscheidung basierend auf der Frakturrisikoklassifikation und daraus resultierenden Differenzierung zwischen antiresorptiven und osteoanabolen Therapiekonzepten in der therapeutischen Versorgung äußerst relevant, da erstmalig eine vergleichende Bewertung innerhalb</p> | <p>verblindet waren, wurde Teriparatid unverblindet an die Studienteilnehmenden verabreicht. In der sich anschließenden Studie ACTIVEExtend bekamen nur Patientinnen der Abaloparatid- sowie der Placebogruppe die Möglichkeit für 24 Monate eine Anschlusstherapie mit Alendronsäure zu erhalten. Für Teilnehmerinnen der Teriparatidgruppe bestand diese Option nicht.</p> <p>Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies soll eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie ermöglichen.</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>der osteoanabolen Substanzen hinsichtlich der Frakturprävention möglich ist.</p> <p>Dass Abaloparatid bereits innerhalb von 18 Monaten einen klinisch relevanten Behandlungsvorteil gegenüber Teriparatid zeigt, unterstreicht einerseits die Relevanz dieser Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens und andererseits den therapeutischen und medizinischen Nutzen und Zusatznutzen, den Abaloparatid gegenüber Teriparatid aufweist (s. auch nachfolgende Anmerkung zu „Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet unter zusätzlicher Berücksichtigung von Daten aus dem Versorgungsalltag (<i>Real-World-Evidence</i>)“).</p> <p>Zudem lässt sich hinsichtlich der möglichen maximalen Behandlungsdauer von Teriparatid festhalten, dass auch eine Behandlung über maximal 18 Monate eine klinisch wirksame Therapie darstellt und somit einen adäquaten und relevanten Vergleich zulässt. Die Behandlung mit Teriparatid war ursprünglich gemäß Fachinformation auf maximal 18 Monate begrenzt, auch für diese Behandlungsdauer lag ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vor (European Medicines Agency (EMA), 2004). Darüber hinaus betrug die mediane Behandlungsdauer in der für die vom IQWiG als maßgeblich herangezogenen Studie zur Ableitung eines höheren Nutzens von Teriparatid gegenüber Alendronsäure (VERO-Studie) 19 Monate (Kendler et al., 2018), was im Rahmen der ACTIVE-Studie ebenfalls nahezu ermöglicht werden konnte.</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Studien über die Wirksamkeit von Teriparatid insbesondere im Zeitraum der Behandlungsmonate 18–24 sind begrenzt. Nach 18 Monaten liegen auch für Teriparatid bereits Hinweise auf eine anhaltende knochenbildende Aktivität vor. Ergebnisse zur Änderung der Knochenmineraldichte zwischen 18 und 24 Monaten waren überwiegend nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Whitmarsh et al., 2016).</p> <p>Dem Schluss des IQWiG, dass die Studie ACTIVE nicht relevant sei, weil die maximal mögliche Behandlungsdauer von Teriparatid laut aktueller Fachinformation nicht ausgeschöpft wurde, kann aus Sicht von Theramex somit nicht gefolgt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die im Dossier vorgelegte und im Rahmen dieser Stellungnahme zusätzlich eingereichte Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet ist für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Abaloparatid zu berücksichtigen.</p> | <p>Da die zweckmäßige Vergleichstherapie im laufenden Verfahren angepasst wurde, wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit eingeräumt, ein neues Nutzenbewertungsdossier unter Berücksichtigung der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie beim G-BA einzureichen.</p> <p>Das Ziel dieser Bewertung besteht darin, Aussagen über den Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid treffen zu können.</p> <p>Die Auswahl und gegebenenfalls Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen. Sollte nur eine Single-</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | Komparator-Studie vorgelegt werden, wird im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung geprüft, inwieweit sich Aussagen zu einer Teilpopulation ableiten lassen. Zu diesem Zweck sollen konkrete Informationen zum Frakturrisiko und der Vortherapie der eingeschlossenen Patientinnen mit dem Dossier vorgelegt werden. |

3) Medizinischer Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet unter zusätzlicher Berücksichtigung von Daten aus dem Versorgungsalltag (*Real-World-Evidence*)

Im eingereichten Nutzendossier für Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko hat Theramex den medizinischen Nutzen und Zusatznutzens basierend auf den Ergebnissen der RCT ACTIVE ausführlich dargelegt. Der klinische Vorteil von Abaloparatid gegenüber Teriparatid zeigt sich in den Ergebnissen dieser Studie bereits innerhalb des Zeitraums von 18 Monaten, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von major osteoporotischen Frakturen, verbunden mit einem klinisch relevanten schnelleren und deutlicheren Anstieg der Knochenmineraldichte (Theramex Ireland Limited, 2024).

Mit der vorliegenden Stellungnahme reicht Theramex weitere aktuelle Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid aus der Versorgungsrealität ein, die den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid weiter unterstreichen. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen somit nicht nur erstmals vergleichende RCT-Daten zwischen zwei osteoanabolen Substanzen vor, sondern zudem Daten aus der Versorgungsrealität (*Real-World-Evidence*, RWE), die in der Gesamtschau eine valide Datenbasis zur Ableitung eines medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erlauben.

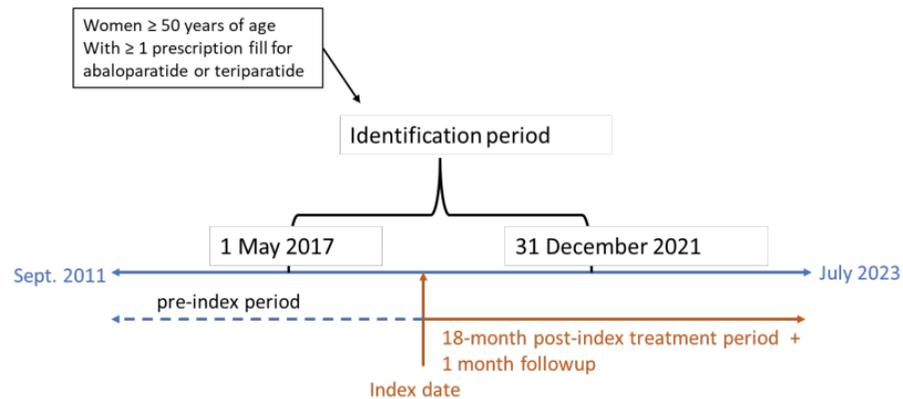
Die hier vorgelegten aktuellen Analysen aus der Versorgungsrealität (Studie RWE-23-01) basieren auf einer retrospektiven Beobachtungsstudie aus den USA, in der anonymisierte Versorgungsdaten (*claims data*) aus der *ICON's Symphony Health Patient Source Integrated Dataverse* Datenbank sowie erweiterte Krankenhausdaten ausgewertet wurden (Berücksichtigung verfügbarer

Es wird auf die Kommentierung des vorhergehenden Punktes verwiesen.

Vorrangig sind für den Nachweis des Zusatznutzens randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen, deren Methodik internationalen Standards und der evidenzbasierten Medizin entsprechen und die an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sind, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ und relevant sind. Sofern es unmöglich oder unangemessen ist, Studien höchster Evidenzstufe durchzuführen, sind mit besonderer Begründung Nachweise der bestverfügbaren Evidenzstufe einzureichen. Darüber hinaus ist darzulegen, inwieweit die als bestmöglich verfügbar eingereichte Evidenz zum Nachweis eines Zusatznutzens geeignet ist.

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Daten zum Stichtag 31.10.2023, welche Versorgungsdaten bis einschließlich 31.07.2023 umfassen). Eingeschlossen wurden Frauen im Alter von ≥ 50 Jahren, welche mindestens eine Verordnung für Abaloparatid (Zuordnung zur Abaloparatid-Kohorte) bzw. Teriparatid (Zuordnung zur Teriparatid-Kohorte) innerhalb der Identifizierungsperiode vom 1. Mai 2017 bis 31. Dezember 2021 aufwiesen. Patientinnen mit Morbus Paget, einer bösartigen Erkrankung (ausgenommen nicht-melanozytärer Hautkrebs, Carcinoma in situ der Zervix und duktales Carcinoma in situ der Brust), einem <i>Charlson Comorbidity Index</i> (CCI) > 10, vorheriger osteoanaboler Therapie mit Abaloparatid, Teriparatid oder Romosozumab oder einem Therapiewechsel innerhalb der osteoanabolen Therapien innerhalb der 18 Monate nach dem jeweiligen Index-Datum wurden ausgeschlossen. Die Analyse der Wirksamkeit umfasste alle eingeschlossenen Patientinnen gemäß ihrer Verordnung am Index-Datum (Datum der ersten Verordnung für Abaloparatid bzw. Teriparatid innerhalb der Identifizierungsperiode) für den Zeitraum von der ersten Verabreichung der jeweiligen osteoanabolen Therapie bis 18 Monate (+ 30 Tage Nachbeobachtung) nach dem Index-Datum. Der Studienzeitraum erstreckt sich vom 01.09.2011 bis zum 31.07.2023, das Studiendesign ist nachfolgend abgebildet (Abbildung 1):</p> | <p>Die retrospektive Beobachtungsstudie RWE-23-01 entspricht nicht den oben genannten Anforderungen an Studien der höchsten Evidenzstufe. Das Vorliegen von Ergebnissen der randomisierten, kontrollierten Studie ACTIVE zeigt, dass die Durchführung von Studien höherer Evidenzstufen in dem betrachteten Anwendungsgebiet möglich ist. Somit wird die Studie RWE-23-01 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für Abaloparatid herangezogen.</p> |



The index date is the date on which the patient filled their first claim for a prescription for either abaloparatide or teriparatide during the identification period.
 The pre-index period starts from 01 Sept 2011 during which medical history was available for the patient.
 The post-index treatment period consists of the 18 months plus 30 days follow-up (19 months) after the initiation of treatment with anabolic drug (abaloparatide or teriparatide) since the index date.
 The maximum evaluation period is 18 months plus 30 days follow-up (19 months).

Abbildung 1: Studiendesign der RWE-Studie RWE-23-01

Primäres Ziel der vorliegenden Analyse dieser RWE-Studie (RWE-23-01) war, die Wirksamkeit hinsichtlich der Inzidenz von Hüftfrakturen von Abaloparatid gegenüber Teriparatid bei der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen in der Versorgungsrealität in den USA zu bewerten. Darüber hinaus war die Bewertung der Wirksamkeit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Inzidenz von nicht-vertebralen Frakturen (Hüfte, Becken, Schulter, Radius oder Ulna, Handgelenk, Femur, Fibula oder Tibia, Knöchel) sekundäres Ziel. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid wurde als explorativer Endpunkt geplant (Radius Health, 2023).

Die Methodik dieser Analyse entspricht weitestgehend der im Rahmen der Zulassung von Abaloparatid bei der EMA herangezogenen RWE-

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Studie BA058-05-028 (European Medicines Agency (EMA), 2022), sodass davon ausgegangen werden kann, dass hochwertige, aussagekräftige und valide Ergebnisse, die auf den europäischen und auch deutschen Versorgungskontext übertragbar sind, vorliegen. Die Betrachtung von Evidenz aus RWE-Studien erfährt zudem einen größer werdenden Stellenwert, sowohl in der Bewertung klinischer Evidenz für die alltägliche Versorgung von Patienten und Patientinnen als auch im Rahmen von Zulassungsverfahren (Moon et al., 2023, Davenport et al., 2024).</p> <p>Der der vorliegenden Analyse (RWE-23-01) zugrundeliegende Datensatz umfasst 21.676 Patientinnen im Abaloparatid-Arm und 21.676 gematchte Patientinnen im Teriparatid-Arm. Die Patientinnen waren im Median 67 Jahre alt (Spanne 50-75 Jahre) mit einer mittleren Dauer von 3,5 Jahren seit der erstmaligen Osteoporose-Diagnose. Etwa 22 % der in den Analysen berücksichtigten Patientinnen hatten eine Fraktur innerhalb der 12 Monate vor dem Index-Datum und wiesen somit ein imminentes Frakturrisiko auf. Bei ca. 81 % der Patientinnen lagen Gegebenheiten vor, die mit einem Sturzrisiko assoziiert sind. Rund 48 % der Patientinnen waren bereits mit antiresorptiven Wirkstoffen vorbehandelt. (Radius Health, 2024, Reginster et al., 2024) Eine ausführliche Darstellung der Patientencharakteristika findet sich im Anhang (Tabelle 2).</p> <p>Hinsichtlich der frakturrisikosenkenden Wirksamkeit zeigten sich klinisch relevante, statistisch signifikante Vorteile von Abaloparatid gegenüber Teriparatid für die Endpunkte Hüftfrakturen, jegliche Frakturen, nicht-</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>vertebrale Frakturen (NVF) und major osteoporotische Frakturen (MOF) (siehe Anhang, Tabelle 3):</p> <p>Hüftfrakturen</p> <p>Im Vergleich zu Teriparatid konnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hüftfrakturen unter Abaloparatid um 17 % gesenkt werden (HR = 0,83 [95 %-KI: 0,70; 0,98]; p = 0,0269).</p> <p>Jegliche Frakturen</p> <p>Im Vergleich zu Teriparatid konnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten jeglicher Frakturen unter Abaloparatid um 6 % gesenkt werden (HR = 0,94 [95 %-KI: 0,89; 0,99]; p = 0,0299).</p> <p>Nicht-vertebrale Frakturen (NVF)</p> <p>Im Vergleich zu Teriparatid konnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von NVF unter Abaloparatid um 12 % gesenkt werden (HR = 0,88 [95 %-KI: 0,80; 0,96]; p = 0,0029).</p> <p>Major osteoporotische Frakturen (MOF)</p> <p>Im Vergleich zu Teriparatid konnte die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von MOF unter Abaloparatid um 6 % gesenkt werden (HR = 0,94 [95 %-KI: 0,88; 1,00]; p = 0,0382).</p> <p>Die Kaplan-Meier-Ereignisraten waren für Hüftfrakturen (Abbildung 2), jegliche Frakturen (Abbildung 3), NVF (Abbildung 4) sowie MOF (Abbildung 5) im Abaloparatid-Arm konstant niedriger als im Teriparatid-</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Arm, mit einer frühen, konsistenten und stabilen Trennung der Kurven während der insgesamt 19 Monate des Beobachtungszeitraums. | |

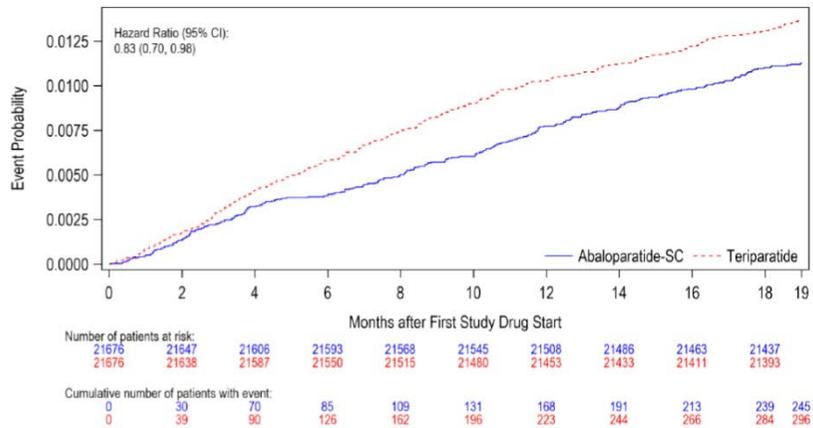


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hüftfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

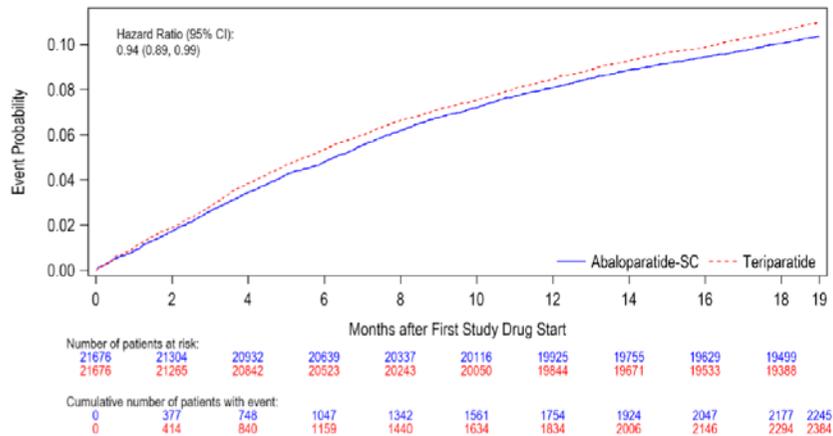


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer jeglichen Fraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

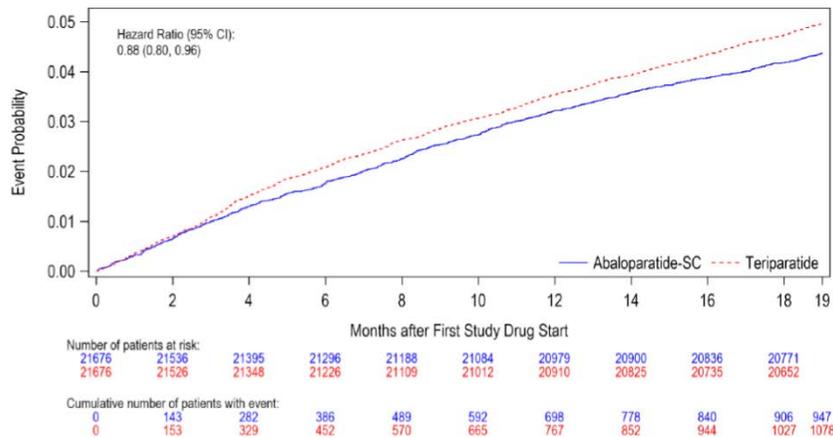


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer NVF (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

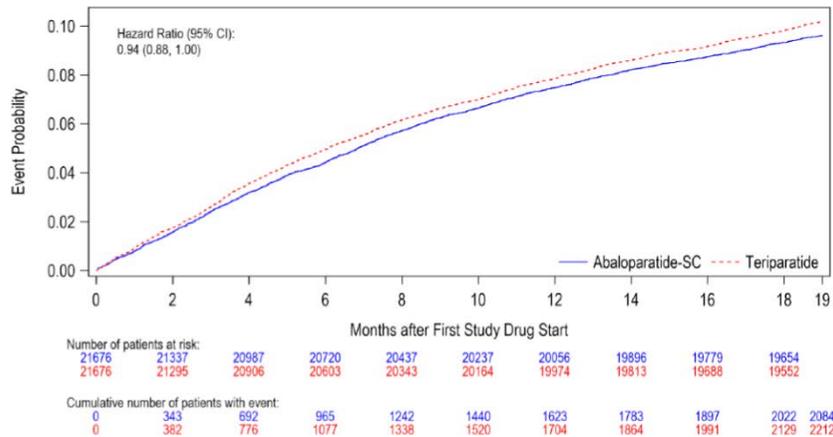


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer MOF (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Die Ergebnisse zur Behandlung mit Abaloparatid gegenüber Teriparatid lieferten basierend auf den erfassten kardiovaskulären Sicherheitsendpunkten (Myokardinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Vorhofflimmern, andere Arrhythmieereignisse) keine Anhaltspunkte für Einschränkungen im Sicherheitsprofil (siehe Anhang, Tabelle 4).</p> <p><i>Fazit:</i></p> <p>Für den osteoanabolen Wirkstoff Abaloparatid liegen für den, für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten, Vergleich gegenüber einer osteoanabolen Therapie, hier Teriparatid, klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Frakturen vor. Im vorliegenden Anwendungsgebiet entspricht diese patientenrelevante Frakturrisikoreduktion einer deutlichen Verbesserung des therapie relevanten Nutzens. Die nun verfügbaren, im Rahmen dieser Stellungnahme ergänzend zu den im Dossier berichteten Ergebnissen der RCT ACTIVE vorgelegten Ergebnisse der RWE-Studie RWE-23-01 unterstreichen noch einmal die in Modul 4 des Nutzendossiers dargestellten klinisch relevanten Vorteile von Abaloparatid gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Vermeidung von Frakturen, welche in Verbindung mit einem klinisch relevanten schnelleren und deutlicheren Anstieg der Knochenmineraldichte einem medizinischen und therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber Teriparatid entsprechen. Besonders hervorzuheben sind dabei die Ergebnisse hinsichtlich der Vermeidung von Hüftfrakturen, welche mit einer besonders hohen Beeinträchtigung</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>der Betroffenen einhergehen, da sie mit einer erhöhten Morbidität, Einschränkungen in der Wahrnehmung alltäglicher Aufgaben, sowie einer erhöhten Mortalität einhergehen (Morri et al., 2019).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Sowohl die Ergebnisse der RCT ACTIVE als auch die hier in der Stellungnahme dargestellten Ergebnisse der RWE-Studie RWE-23-01 sind für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid heranzuziehen. Die umfassenden verfügbaren Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid, basierend auf sowohl einer hochwertigen RCT der Evidenzstufe Ib als auch auf verfügbaren Daten aus der tatsächlichen Versorgung, ermöglichen eine fundierte klinische Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Teriparatid. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund des durch die Überarbeitung der S3-Leitlinie des DVO im letzten Jahr eingeleiteten Paradigmenwechsels in der Osteoporosetherapie von Relevanz, da diese Ergebnisse erstmals eine fundierte vergleichende Bewertung der frakturrisikosenkenden Wirksamkeit des osteoanabolen Wirkstoffs Abaloparatid gegenüber Teriparatid ermöglichen.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| S. II.9 ff., Ab- schnitt II 1.3.2 | <p>4) Aktuell bestmögliche Annäherung an die Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet</p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Theramex hat im eingereichten Dossier zur Nutzenbewertung von Abaloparatid eine Herleitung der Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet anhand von verfügbaren publizierten Quellen sowie unter Berücksichtigung der Anzahl der Patientinnen im ähnlichen Anwendungsgebiet von Romosozumab gemäß G-BA-Beschluss dargelegt.</p> <p>Im Hinblick auf die Herleitung der Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet bestehen, wie bei jeder epidemiologischen Schätzung, Unsicherheiten, welche in Modul 3 des eingereichten Nutzendossiers adressiert wurden. Gleichwohl stellt die im Dossier dargestellte Herleitung aus Sicht von Theramex die derzeit bestmögliche Annäherung an die Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Zudem ist die Patientenzahl im Hinblick auf die vom G-BA akzeptierte Herleitung und Schätzung im Rahmen der Nutzenbewertung von Romosozumab im überlappenden Anwendungsgebiet plausibel.</p> | <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und wird tendenziell als unterschätzt eingestuft. Der Datensatz, welcher der Schätzung zugrunde liegt, stammt aus dem Jahr 2016. Trotz der Annahme einer aktuell höheren Prävalenz erfolgte keine Extrapolation auf das Betrachtungsjahr 2024. Darüber hinaus könnte die fehlende Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für Osteoporose-bedingte Frakturen zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen beitragen. Durch eine Alterseinschränkung der betrachteten Personen bleiben beispielsweise postmenopausale Frauen unberücksichtigt, die jünger als 55 Jahre sind.</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung für Abaloparatid unter anderem Unsicherheiten aufgrund der Repräsentativität der Daten der herangezogenen Routinedatenanalyse der regionalen Krankenkasse AOK PLUS, einer fehlenden Extrapolation der Schätzung auf das aktuelle Betrachtungsjahr 2024, der Eingrenzung auf postmenopausale Frauen anhand der Altersgrenze von 55 Jahren sowie der Übertragbarkeit der Hochrisikokohorte gemäß alter S3-Leitlinie aus dem Jahr 2017 auf die aktuell gültige Risikoklassifizierung gemäß überarbeiteter S3-Leitlinie aus dem Jahr 2023 angemerkt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024).</p> <p>Zur Repräsentativität der Daten der herangezogenen Routinedatenanalyse sowie der Eingrenzung auf postmenopausale Frauen anhand der Altersgrenze von 55 Jahren ist einerseits auf die vom G-BA im Beschluss zur Nutzenbewertung von Romosozumab herangezogene Herleitung der Patientenpopulation zu verweisen, die – trotz bestehender Unsicherheit – auf denselben, da bestverfügbaren Annahmen basiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020b). Zur Eingrenzung auf postmenopausale Frauen anhand der Altersgrenze von 55 Jahren sind Primärdaten zum Eintrittsalter der Menopause bei Frauen in</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Deutschland nicht vorhanden. Zwar trifft es zu, dass der Eintritt in die Menopause individuell unterschiedlich ist. Gleichwohl existiert eine Primärdatenanalyse für Europa, die aufzeigt, dass der Beginn der Menopause im europäischen Durchschnitt bei Frauen im Median bei einem Alter von 54,3 Jahren liegt (Dratva et al., 2009). Die Altersgrenze von 55 Jahren wird somit als bestmögliche Annäherung angesehen.</p> <p>Bezüglich der fehlenden Extrapolation der Schätzung auf das aktuelle Betrachtungsjahr ist anzumerken, dass eine Extrapolation selbst mit Unsicherheiten behaftet ist und somit nicht direkt die Validität der Herleitung verbessern würde. Es ist zwar davon auszugehen, dass die Prävalenz der Osteoporose aufgrund des demographischen Wandels tendenziell zunehmen wird, jedoch fehlen valide Daten, um dies zu stützen, insbesondere da nicht nur das Alter, sondern eine Vielzahl an Faktoren mit der Erkrankung einer Osteoporose assoziiert sind. Die im Nutzendossier präsentierte Annäherung an eine steigende Inzidenz und Prävalenz wird vor diesem Hintergrund als ebenso mit Unsicherheiten behaftet angesehen, sodass insgesamt nicht davon auszugehen ist, dass eine solche Extrapolation die Sicherheit der Schätzung der Anzahl der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet erhöhen würde.</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Theramex ist daher der Ansicht, dass die in der Herleitung in Modul 3 herangezogene Datenbasis die bestmögliche Annäherung an die Schätzung der Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet ist.</p> <p>Auch zu der Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Hochrisikokohorte aus der herangezogenen Routinedatenanalyse von (Hadji et al., 2020) auf die derzeit gültige Risikoklassifikation gemäß überarbeiteter S3-Leitlinie des DVO aus dem Jahr 2023 ist festzustellen, dass dies der derzeit bestmöglichen Annäherung entspricht. Dies ist insbesondere darin begründet, dass gegenwärtig keine Daten vorliegen, welche eine Angabe zur Verteilung der Patientinnen in Deutschland gemäß des DVO-Risikomodells 2023 ermöglichen.</p> <p><i>Fazit:</i></p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass die im eingereichten Nutzendossier für Abaloparatid dargestellte Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation auf Grundlage der bestverfügbaren Evidenz erfolgt ist und somit eine grundsätzlich valide und die bestmögliche Schätzung darstellt.</p> | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|--|
| | <p>5) Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)</p> <p>Nachfolgend wird zu den einzelnen, die Kosten der Therapie für die GKV betreffenden Aspekten aus der IQWiG-Nutzenbewertung zu Abaloparatid Stellung genommen, welche</p> <ul style="list-style-type: none"> • die Berücksichtigung der Kosten des Festbetrags abzüglich tatsächlich ausgewiesener Rabatte und • anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen <p>thematisieren.</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| S. II.13, Z. 9-12 | <p><i>Berücksichtigung der Kosten des Festbetrags abzüglich tatsächlich ausgewiesener Rabatte</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Gemäß Anforderung des G-BA wurden im eingereichten Nutzendossier die Arzneimittelkosten für Arzneimittel, für die ein Festbetrag vorhanden ist, anhand des jeweiligen wirtschaftlichsten Festbetrags dargestellt. Um die Kosten dieser Therapien zu quantifizieren, die für die GKV anfallen, wurden darüber hinaus tatsächlich ausgewiesene Rabatte in der Lauer-Taxe 4.0 (zum 01.04.2024) kostenmindernd berücksichtigt. Aus Sicht von</p> | <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|--|---|
| | <p>Theramex ist dieses Vorgehen adäquat, da die tatsächlich anfallenden Kosten für die GKV bestmöglich abgebildet werden. Eine Berücksichtigung der fiktiven Rabatte – wie vom IQWiG vorgeschlagen –, d. h. Rabatte, die grundsätzlich auf den Festbetrag anfallen würden, wären sie nicht bereits durch die verfügbaren Präparate innerhalb des Festbetrags durch Preissenkungen abgelöst worden, führt hingegen zu einer Unterschätzung der tatsächlichen Kosten der Therapie für die GKV.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten der Therapie für die GKV für Arzneimittel, für die ein Festbetrag vorhanden ist, ist anhand des jeweils wirtschaftlichsten Festbetrags sowie tatsächlich ausgewiesener Rabatte zu bestimmen.</p> | <p>wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.</p> |
| S. II. 13, Zeile 17-19 | <p><i>Anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</i></p> <p><u>Anmerkungen:</u></p> <p>Das IQWiG führt aus, dass für Abaloparatid, Zoledronsäure und Teriparatid verschiedene zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (beispielsweise Injektionsnadeln oder Kosten für die Dauer der Infusion) gemäß der Fachinformationen anfallen, die in der Kostendarstellung nicht berücksichtigt wurden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2024). Dies ist</p> | <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>insofern nicht vollständig nachvollziehbar, als dass der G-BA in seinen Tragenden Gründen zum Beschluss zur Nutzenbewertung des osteoanabolen Arzneimittels Romosozumab zwischen Romosozumab, Teriparatid, Denosumab, Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure keine regelhaften Unterschiede bei der Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder der Verordnung sonstiger Leistungen feststellt, die zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen führen würden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020b).</p> <p>Eventuell anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen richten sich im vorliegenden Fall zudem nach dem jeweiligen Vergleich zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel Abaloparatid und der jeweiligen Therapieoption der zweckmäßigen Vergleichstherapie. An dieser Stelle sei nochmals darauf verwiesen, dass aus Sicht von Theramex ausschließlich osteoanabole Wirkstoffe, d. h. Teriparatid oder Romosozumab, die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen. Nachfolgend ist dargestellt, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gegebenenfalls Berücksichtigung finden könnten (Tabelle 1), auch wenn dies der</p> | <p>sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|---|---|--------------------------------|---|--------------|---|--|----------------|-------------------|----|--|
| | <p>Darstellung der Therapiekosten im Beschluss des G-BA zu Romosozumab widerspricht:</p> <p>Tabelle 1: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <table border="1" data-bbox="291 738 1171 1150"> <thead> <tr> <th data-bbox="291 738 510 954">Zusätzlich notwendige GKV-Leistung</th> <th data-bbox="510 738 730 954">Zu bewertendes Arzneimittel</th> <th data-bbox="730 738 949 954">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th data-bbox="949 738 1171 954">Unterschiede hinsichtlich anfallender zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="291 954 510 1150" rowspan="2">Einmalnadeln</td> <td data-bbox="510 954 730 1150" rowspan="2">Abaloparatid: 1 Nadel/ Behandlungstag</td> <td data-bbox="730 954 949 1067">Teriparatid: 1 Nadel/ Behandlungstag</td> <td data-bbox="949 954 1171 1067">-^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="730 1067 949 1150">Romosozumab: -</td> <td data-bbox="949 1067 1171 1150">ja</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1150 1171 1316">^a Aufgrund der unterschiedlichen maximalen Behandlungsdauer fallen im ersten Behandlungsjahr keine unterschiedlichen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, im zweiten Behandlungsjahr sind die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Abaloparatid gegenüber Teriparatid geringer. GKV: gesetzliche Krankenversicherung</p> | Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | Zu bewertendes Arzneimittel | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Unterschiede hinsichtlich anfallender zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | Einmalnadeln | Abaloparatid: 1 Nadel/ Behandlungstag | Teriparatid: 1 Nadel/ Behandlungstag | - ^a | Romosozumab: - | ja | |
| Zusätzlich notwendige GKV-Leistung | Zu bewertendes Arzneimittel | Zweckmäßige Vergleichstherapie | Unterschiede hinsichtlich anfallender zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen | | | | | | | | | |
| Einmalnadeln | Abaloparatid: 1 Nadel/ Behandlungstag | Teriparatid: 1 Nadel/ Behandlungstag | - ^a | | | | | | | | | |
| | | Romosozumab: - | ja | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Theramex Ireland Limited

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | In Bezugnahme auf die Bewertung „zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen“ vertritt Theramex die Auffassung, dass im Nutzenbewertungsverfahren zu Abaloparatid eine Bewertung dieser Leistungen analog zum Nutzenbewertungsverfahren des osteoanabolen Arzneimittels Romosozumab erfolgen sollte. | |

Literaturverzeichnis

1. 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 01.08.2024].
2. 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. *Ther Innov Regul Sci*, 58, 505-518.
3. DRATVA, J., GOMEZ REAL, F., SCHINDLER, C., ACKERMANN-LIEBRICH, U., GERBASE, M. W., PROBST-HENSCH, N. M., SVANES, C., OMENAAS, E. R., NEUKIRCH, F., WJST, M., MORABIA, A., JARVIS, D., LEYNAERT, B. & ZEMP, E. 2009. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*, 16, 385-94.
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2004. *Forsteo. EPAR. Scientific Discussion*. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/forsteo-epar-scientific-discussion_en.pdf [Accessed 01.08.2024].
5. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2006. *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 01.08.2024].
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *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 01.08.2024].
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2024. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 12.04.2024* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.08.2024].
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020a. *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 03. September 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_BAnz.pdf [Accessed 01.08.2024].

9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020b. *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 01.08.2024].
10. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-149 - Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose.
11. HADJI, P., HARDTSTOCK, F., WILKE, T., JOERES, L., TOTH, E., MOCKEL, L. & GILLE, P. 2020. Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. *Arch Osteoporos*, 15, 127.
12. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *IQWiG-Berichte - Nr. 1451. Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Abschlussbericht. Auftrag: A19-10. Version: 1.0. Stand: 02.11.2022* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/a19-10_bisphosphonate-teriparatid-und-denosumab-bei-postmenopausaler-osteoporose_abschlussbericht_v1-0.pdf [Accessed 01.08.2024].
13. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2024. *Abaloparatid (Osteoporose). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Projekt: A24-41 Version: 1.0. Stand: 02.07.2024 IQWiG-Berichte – Nr. 1820* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7606/2024-04-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Abaloparatid_D-1053.pdf [Accessed 01.08.2024].
14. KANN, P. H., HADJI, P., KURTH, A., SCHMIDMAIER, R. & THOMASIU, F. 2024. Abaloparatid – eine neue osteoanabole Therapieoption für die Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie*.
15. KENDLER, D. L., MARIN, F., ZERBINI, C. A. F., RUSSO, L. A., GREENSPAN, S. L., ZIKAN, V., BAGUR, A., MALOUF-SIERRA, J., LAKATOS, P., FAHRLEITNER-PAMMER, A., LESPESSAILLES, E., MINISOLA, S., BODY, J. J., GEUSENS, P., MORICKE, R. & LOPEZ-ROMERO, P. 2018. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*, 391, 230-240.
16. MOON, R. J., REGINSTER, J. Y., AL-DAGHRI, N. M., THYAGARAJAN, J. A., BEAUDART, C., BRUYERE, O., BURLET, N., CHANDRAN, M., DA SILVA, M. C., CONAGHAN, P. G., DERE, W. H., DIEZ-PEREZ, A., HADJI, P., HALBOUT, P., HILIGSMANN, M., KANIS, J. A., MCCLOSKEY, E. V., ORMARSDOTTIR, S., PRIETO-ALHAMBRA, D., RADERMECKER, R. P., RIZZOLI, R., AL-SALEH, Y., SILVERMAN, S. L., SIMON, L. S., THOMASIU, F., VAN STAA, T., LASLOP, A., COOPER, C. & HARVEY, N. C. 2023. Real-world evidence: new opportunities for osteoporosis research. Recommendations from a Working Group from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Osteoporos Int*, 34, 1283-1299.
17. MORRI, M., AMBROSI, E., CHIARI, P., ORLANDI MAGLI, A., GAZINEO, D., F. D. A. & FORNI, C. 2019. One-year mortality after hip fracture surgery and prognostic factors: a prospective cohort study. *Sci Rep*, 9, 18718.

18. RADIUS HEALTH, I. 2023. STATISTICAL ANALYSIS PLAN. RWE-23-01. A Retrospective, Observational Cohort Study Evaluating the Effectiveness of Abaloparatide on Hip Fractures in Postmenopausal Women New to Anabolic Therapies.
19. RADIUS HEALTH, I. 2024. Protocol RWE-23-01. Tables and Figures.
20. REGINSTER, J. Y., RIZZOLI, R., CORTET, B., WANG, Y., CHIDO, J. & MITLAK, B. H. 2024. THE COMPARATIVE EFFECTIVENESS AND CARDIOVASCULAR SAFETY OF ABALOPARATIDE AND TERIPARATIDE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN NEW TO ANABOLIC THERAPY: UPDATE OF A REAL WORLD RETROSPECTIVE ANALYSIS. *WCO IOF ESCEO Annual Meeting. April 11-14, 2024*. London, UK.
21. THERAMEX IRELAND LIMITED. 2024. *Abaloparatid (Eladynos®). Modul 4 A. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7604/2024_04_10_Modul4A_Abaloparatid.pdf [Accessed 01.08.2024].
22. WHITMARSH, T., TREECE, G. M., GEE, A. H. & POOLE, K. E. 2016. The Effects on the Femoral Cortex of a 24 Month Treatment Compared to an 18 Month Treatment with Teriparatide: A Multi-Trial Retrospective Analysis. *PLoS One*, 11, e0147722.

Anhang

Tabelle 2: Demographische Daten und Baseline-Charakteristika der Patientinnen (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

| Charakteristikum | Abaloparatid (n = 21.676) | Teriparatid (n = 21.676) | Standardisierte Differenz (%) |
|--|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Alter (Jahre)^{a, b} | | | -3,59 |
| Mittelwert (SD) | 66,4 (7,10) | 66,6 (7,16) | |
| Median | 67,0 | 67,0 | |
| Q1; Q3 | 61,0; 74,0 | 61,0; 74,0 | |
| Min; Max | 50; 75 | 50; 75 | |
| Altersgruppen, n (%) | | | |
| 50 bis 64 Jahre | 8941 (41,2) | 8527 (39,3) | 3,89 |
| 65 bis 74 Jahre | 7649 (35,3) | 7826 (36,1) | -1,7 |
| ≥ 75 Jahre | 5086 (23,5) | 5323 (24,6) | -2,56 |
| Vorgeschichte Osteoporose-Erkrankung | | | |
| Diagnostizierte Osteoporose vor dem Indexdatum, n (%) | 15217 (70,2) | 15030 (69,3) | 1,88 |
| Jahre seit erstmaliger Osteoporose-Diagnose | | | |
| N | 15217 | 15030 | -2,36 |
| Mittelwert (SD) | 3,5 (2,87) | 3,5 (2,88) | |
| Median | 3,0 | 3,1 | |
| Q1; Q3 | 0,6; 5,9 | 0,7; 6,0 | |
| Min; Max | 0; 10 | 0; 10 | |
| Fraktur zu einem beliebigen Zeitpunkt vor dem Indexdatum, n (%) | | | |
| Jegliche untenstehende Fraktur ^b | 7247 (33,4) | 7410 (34,2) | -1,59 |
| Jegliche untenstehende NVF ^b | 4136 (19,1) | 4181 (19,3) | -0,53 |
| Knöchel | 487 (2,2) | 492 (2,3) | -0,16 |
| Hüfte | 1253 (5,8) | 1298 (6,0) | -0,88 |
| Andere Femurfraktur | 748 (3,5) | 801 (3,7) | -1,32 |
| Becken | 487 (2,2) | 511 (2,4) | -0,74 |
| Radius oder Ulna | 1299 (6,0) | 1286 (5,9) | 0,25 |
| Schulter | 841 (3,9) | 832 (3,8) | 0,22 |

| Charakteristikum | Abaloparatid (n = 21.676) | Teriparatid (n = 21.676) | Standardisierte Differenz (%) |
|--|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Wirbelsäule | 4205 (19,4) | 4309 (19,9) | -1,21 |
| Tibia oder Fibula | 628 (2,9) | 640 (3,0) | -0,33 |
| Handgelenk | 228 (1,1) | 217 (1,0) | 0,5 |
| Fraktur im Jahr vor dem Indexdatum n (%) | | | |
| Jegliche untenstehende Fraktur ^b | 4769 (22,0) | 4806 (22,2) | -0,41 |
| Jegliche untenstehende NVF ^b | 2201 (10,2) | 2219 (10,2) | -0,27 |
| Knöchel | 169 (0,8) | 159 (0,7) | 0,53 |
| Hüfte | 720 (3,3) | 744 (3,4) | -0,61 |
| Andere Femurfraktur | 504 (2,3) | 525 (2,4) | -0,64 |
| Becken | 295 (1,4) | 302 (1,4) | -0,28 |
| Radius oder Ulna | 490 (2,3) | 469 (2,2) | 0,66 |
| Schulter | 376 (1,7) | 356 (1,6) | 0,72 |
| Wirbelsäule | 2958 (13,6) | 3013 (13,9) | -0,74 |
| Tibia oder Fibula | 335 (1,5) | 333 (1,5) | 0,07 |
| Handgelenk | 101 (0,5) | 103 (0,5) | -0,13 |
| Vorgeschichte Osteoporose-Behandlung, n (%) | | | |
| Jegliche Antiresorptiva ^b | 10280 (47,4) | 10401 (48,0) | -1,12 |
| Jegliche Bisphosphonate ^b | 9194 (42,4) | 9296 (42,9) | -0,95 |
| Alendronsäure | 6655 (30,7) | 6744 (31,1) | -0,89 |
| Ibandronsäure | 1810 (8,4) | 1752 (8,1) | 0,97 |
| Risedronsäure | 1447 (6,7) | 1447 (6,7) | 0 |
| Zoledronsäure | 732 (3,4) | 743 (3,4) | -0,28 |
| Denosumab | 2100 (9,7) | 2129 (9,8) | -0,45 |
| Hormonersatztherapie, n (%) | 6743 (31,1) | 6567 (30,3) | 1,76 |
| Orale Glukokortikoide, n (%) | | | |
| Jegliche frühere oder aktuelle Exposition | 14987 (69,1) | 15068 (69,5) | -0,81 |
| Aktuelle Einnahme (30 Tage vor/nach Indexdatum) | 2024 (9,3) | 2105 (9,7) | -1,27 |

| Charakteristikum | Abaloparatid (n = 21.676) | Teriparatid (n = 21.676) | Standardisierte Differenz (%) |
|--|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Komorbiditäten, n (%) | | | |
| Osteoarthritis | 6380 (29,4) | 6553 (30,2) | -1,74 |
| Rheumatoide Arthritis | 2476 (11,4) | 2572 (11,9) | -1,38 |
| Arthritis | 11165 (51,5) | 11341 (52,3) | -1,63 |
| COPD/Asthma | 6085 (28,1) | 6216 (28,7) | -1,34 |
| Typ-2-Diabetes | 4126 (19,0) | 4232 (19,5) | -1,24 |
| Atemwegserkrankung | 10048 (46,4) | 10127 (46,7) | -0,73 |
| Lebererkrankung | 3411 (15,7) | 3367 (15,5) | 0,56 |
| Niereninsuffizienz | 3213 (14,8) | 3314 (15,3) | -1,3 |
| Hypothyreose | 6130 (28,3) | 6184 (28,5) | -0,55 |
| Nephrolithiasis | 1302 (6,0) | 1349 (6,2) | -0,9 |
| Urolithiasis | 73 (0,3) | 74 (0,3) | -0,08 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ^b | 10095 (46,6) | 10188 (47,0) | -0,86 |
| Gastroösophageale Refluxkrankheit | 8342 (38,5) | 8414 (38,8) | -0,68 |
| Übelkeit und/oder Erbrechen | 2750 (12,7) | 2763 (12,7) | -0,18 |
| Gastritis | 760 (3,5) | 762 (3,5) | -0,05 |
| Dysphagie | 2621 (12,1) | 2621 (12,1) | 0 |
| Ösophagitis | 930 (4,3) | 937 (4,3) | -0,16 |
| Magen-, Zwölffingerdarm- oder peptisches Geschwür | 48 (0,2) | 47 (0,2) | 0,1 |
| Ösophageales Geschwür | 184 (0,8) | 177 (0,8) | 0,36 |
| Sturzrisiken ^b | 17506 (80,8) | 17635 (81,4) | -1,52 |
| Jeglicher Schlaganfall ^c | 1101 (5,1) | 1112 (5,1) | -0,23 |
| Stürze | 5521 (25,5) | 5649 (26,1) | -1,35 |
| Mobilitätseinschränkungen | 8763 (40,4) | 8964 (41,4) | -1,89 |
| Sehbeeinträchtigungen | 2002 (9,2) | 2055 (9,5) | -0,84 |
| Hörbeeinträchtigungen | 2243 (10,3) | 2298 (10,6) | -0,83 |
| Morbus Parkinson | 240 (1,1) | 235 (1,1) | 0,22 |
| Morbus Alzheimer | 185 (0,9) | 190 (0,9) | -0,25 |
| Muskelschwäche, Atrophie | 3375 (15,6) | 3450 (15,9) | -0,95 |

| Charakteristikum | Abaloparatid (n = 21.676) | Teriparatid (n = 21.676) | Standardisierte Differenz (%) |
|--|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Adipositas | 3529 (16,3) | 3582 (16,5) | -0,66 |
| Rehabilitation | 9299 (42,9) | 9414 (43,4) | -1,07 |
| Demenz | 1223 (5,6) | 1295 (6,0) | -1,42 |
| Depression | 6115 (28,2) | 6177 (28,5) | -0,63 |
| Angststörung | 6222 (28,7) | 6286 (29,0) | -0,65 |
| Schlafstörungen | 6014 (27,7) | 6083 (28,1) | -0,71 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Jeglicher kardiovaskuläre Risikofaktor ^{b, d} | 17621 (81,3) | 17754 (81,9) | -1,58 |
| Kardiovaskuläre Erkrankung | 15840 (73,1) | 16010 (73,9) | -1,78 |
| Hypertonie | 11578 (53,4) | 11819 (54,5) | -2,23 |
| Hyperlipidämie | 10443 (48,2) | 10506 (48,5) | -0,58 |
| Hypercholesterinämie | 4775 (22,0) | 4850 (22,4) | -0,83 |
| Hypertriglyzeridämie | 427 (2,0) | 446 (2,1) | -0,62 |
| Kardiovaskuläres Ereignis vor Indexdatum, n (%) | | | |
| Vorheriger Myokardinfarkt | 636 (2,9) | 659 (3,0) | -0,62 |
| Vorheriger Schlaganfall | 1019 (4,7) | 1033 (4,8) | -0,3 |
| Vorherige Herzinsuffizienz | 1209 (5,6) | 1265 (5,8) | -1,11 |
| Vorheriger Myokardinfarkt oder Schlaganfall ^b | 1569 (7,2) | 1614 (7,4) | -0,8 |
| Vorheriger Myokardinfarkt oder Schlaganfall oder Herzinsuffizienz ^b | 2453 (11,3) | 2551 (11,8) | -1,41 |
| <p>^a Aufgrund von Datenbeschränkungen und des <i>Health Insurance Portability and Accountability Act</i> ist ein Alter von über 75 Jahren in dieser Studie als 75 Jahre festgelegt.</p> <p>^b Die Variablen sind nicht in den PSM-Kovariaten enthalten.</p> <p>^c Jeglicher Schlaganfall umfasst hämorrhagische, ischämische, TIA- und andere Arten von Schlaganfallereignissen.</p> <p>^d Einschließlich kardiovaskuläre Erkrankung, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Diabetes, Adipositas, Hypertonie</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; NVF: nicht-vertebrale Fraktur; PSM: <i>Propensity-Score-Matching</i>; Q1/Q3: unteres/oberes Quartil; RWE: <i>Real-World-Evidence</i>; SD: Standardabweichung (<i>standard deviation</i>); TIA: transitorische ischämische Attacke</p> | | | |

Tabelle 3: Zeit bis zum ersten Auftreten einer Fraktur innerhalb von 18 Monaten nach Behandlungsbeginn, aufgeschlüsselt nach Frakturlokalisierung (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

| Endpunkt | Abaloparatid | | | | Teriparatid | | | | Abaloparatid vs. Teriparatid | |
|--|--------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) | Mediane Zeit bis zum Ereignis | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) | Mediane Zeit bis zum Ereignis | HR [95 %-KI] ^a | p-Wert ^b |
| Jegliche Frakturen | 21676 | 2245 (10,4) | 19431 (89,6) | n. b. | 21676 | 2384 (11,0) | 19292 (89,0) | n. b. | 0,94 [0,89; 0,99] | 0,0299 |
| Hüftfrakturen | 21676 | 245 (1,1) | 21431 (98,9) | n. b. | 21676 | 296 (1,4) | 21380 (98,6) | n. b. | 0,83 [0,70; 0,98] | 0,0269 |
| Nicht-vertebrale Frakturen ^c | 21676 | 947 (4,4) | 20729 (95,6) | n. b. | 21676 | 1078 (5,0) | 20598 (95,0) | n. b. | 0,88 [0,80; 0,96] | 0,0029 |
| Major osteoporotische Frakturen ^d | 21676 | 2084 (9,6) | 19592 (90,4) | n. b. | 21676 | 2212 (10,2) | 19464 (89,8) | n. b. | 0,94 [0,88; 1,00] | 0,0382 |
| Knöchelfrakturen | 21676 | 84 (0,4) | 21592 (99,6) | n. b. | 21676 | 70 (0,3) | 21606 (99,7) | n. b. | 1,20 [0,87; 1,65] | 0,2586 |
| Femurfrakturen | 21676 | 201 (0,9) | 21475 (99,1) | n. b. | 21676 | 205 (0,9) | 21471 (99,1) | n. b. | 0,98 [0,81; 1,19] | 0,8398 |
| Beckenfrakturen | 21676 | 88 (0,4) | 21588 (99,6) | n. b. | 21676 | 109 (0,5) | 21567 (99,5) | n. b. | 0,81 [0,61; 1,07] | 0,1338 |
| Radiusfrakturen | 21676 | 231 (1,1) | 21445 (98,9) | n. b. | 21676 | 269 (1,2) | 21407 (98,8) | n. b. | 0,86 [0,72; 1,02] | 0,0886 |

| Endpunkt | Abaloparatid | | | | Teriparatid | | | | Abaloparatid vs. Teriparatid | |
|-----------------------|--------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) | Mediane Zeit bis zum Ereignis | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) | Mediane Zeit bis zum Ereignis | HR [95 %-KI] ^a | p-Wert ^b |
| Schulterfrakturen | 21676 | 181 (0,8) | 21495 (99,2) | n. b. | 21676 | 210 (1,0) | 21466 (99,0) | n. b. | 0,86 [0,71; 1,05] | 0,1411 |
| Wirbelsäulenfrakturen | 21676 | 1466 (6,8) | 20210 (93,2) | n. b. | 21676 | 1501 (6,9) | 20175 (93,1) | n. b. | 0,98 [0,91; 1,05] | 0,4989 |
| Tibiafrakturen | 21676 | 145 (0,7) | 21531 (99,3) | n. b. | 21676 | 158 (0,7) | 21518 (99,3) | n. b. | 0,92 [0,73; 1,15] | 0,4535 |
| Handgelenksfrakturen | 21676 | 43 (0,2) | 21633 (99,8) | n. b. | 21676 | 61 (0,3) | 21615 (99,7) | n. b. | 0,70 [0,48; 1,04] | 0,0774 |

^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 Nicht-vertebrale Frakturen umfassen Frakturen an allen Lokalisationen mit Ausnahme der Wirbelsäule.

^d Major osteoporotische Frakturen umfassen Frakturen an allen Lokalisationen, jedoch nicht an Knöchel, Becken oder Tibia.

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

HR: Hazard ratio; KI: Konfidenzintervall; PSM: Propensity-Score-Matching; RWE: Real-World-Evidence; SD: Standardabweichung (standard deviation)

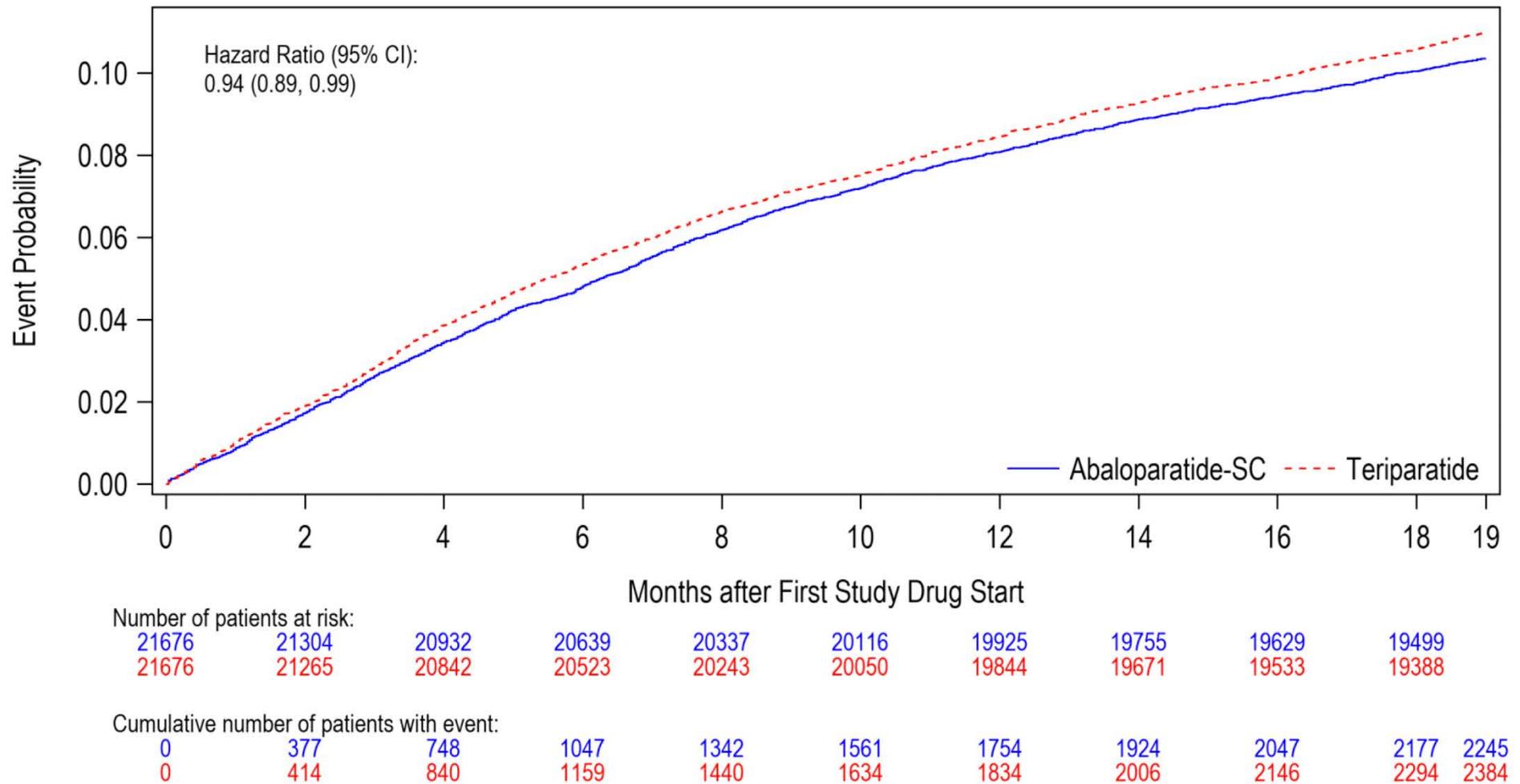


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer jeglichen Fraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

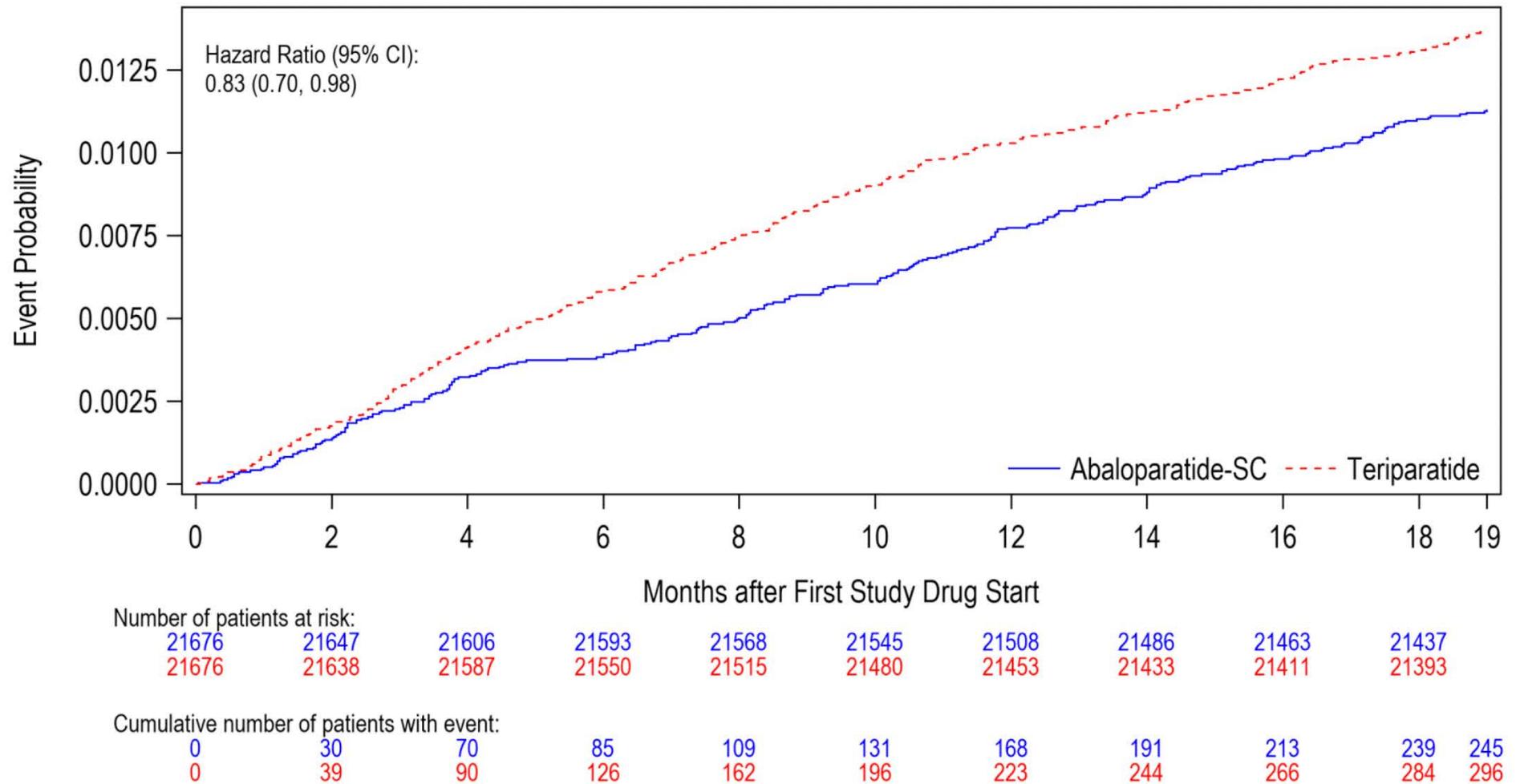


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Hüftfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

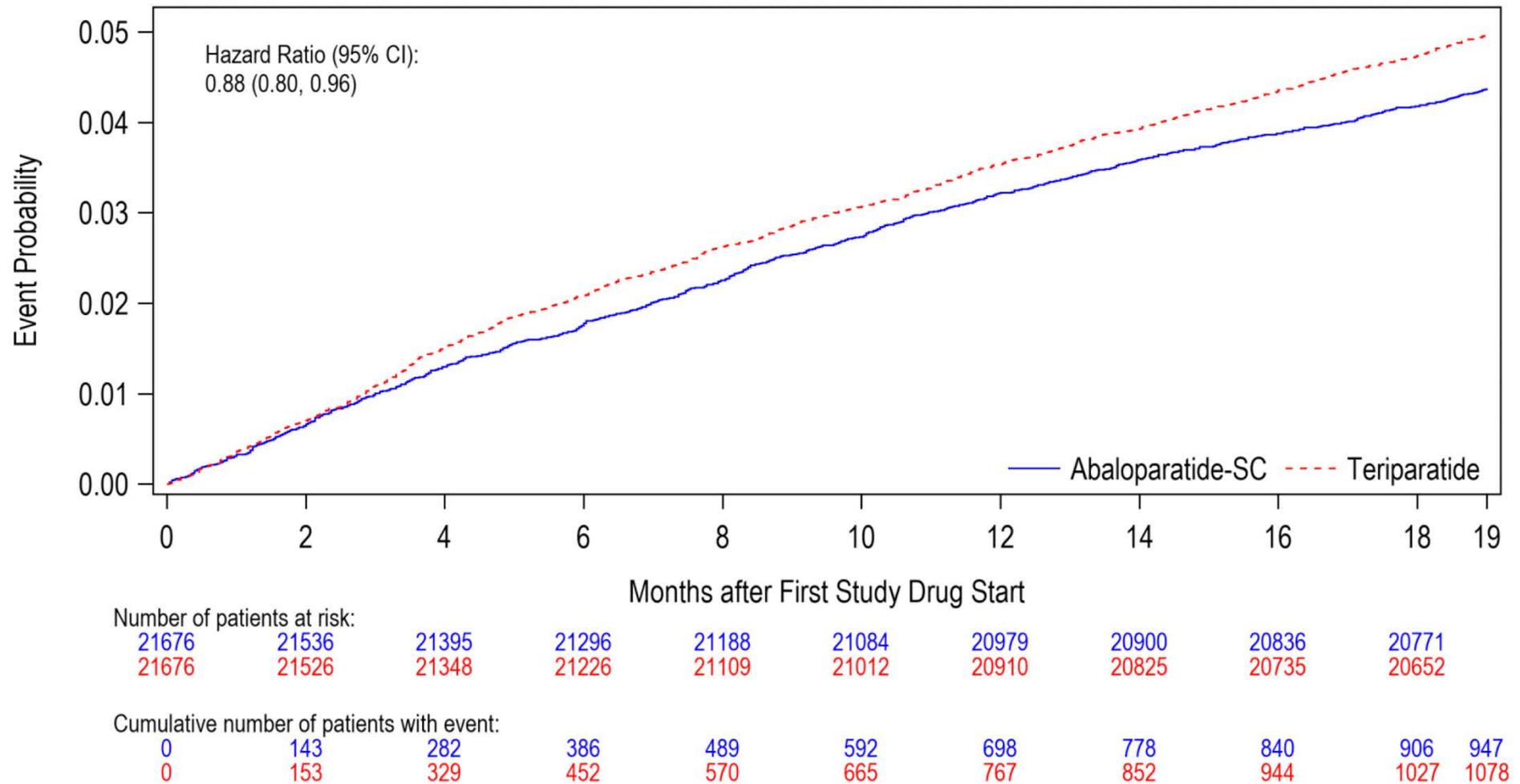


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer nicht-vertebralen Fraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

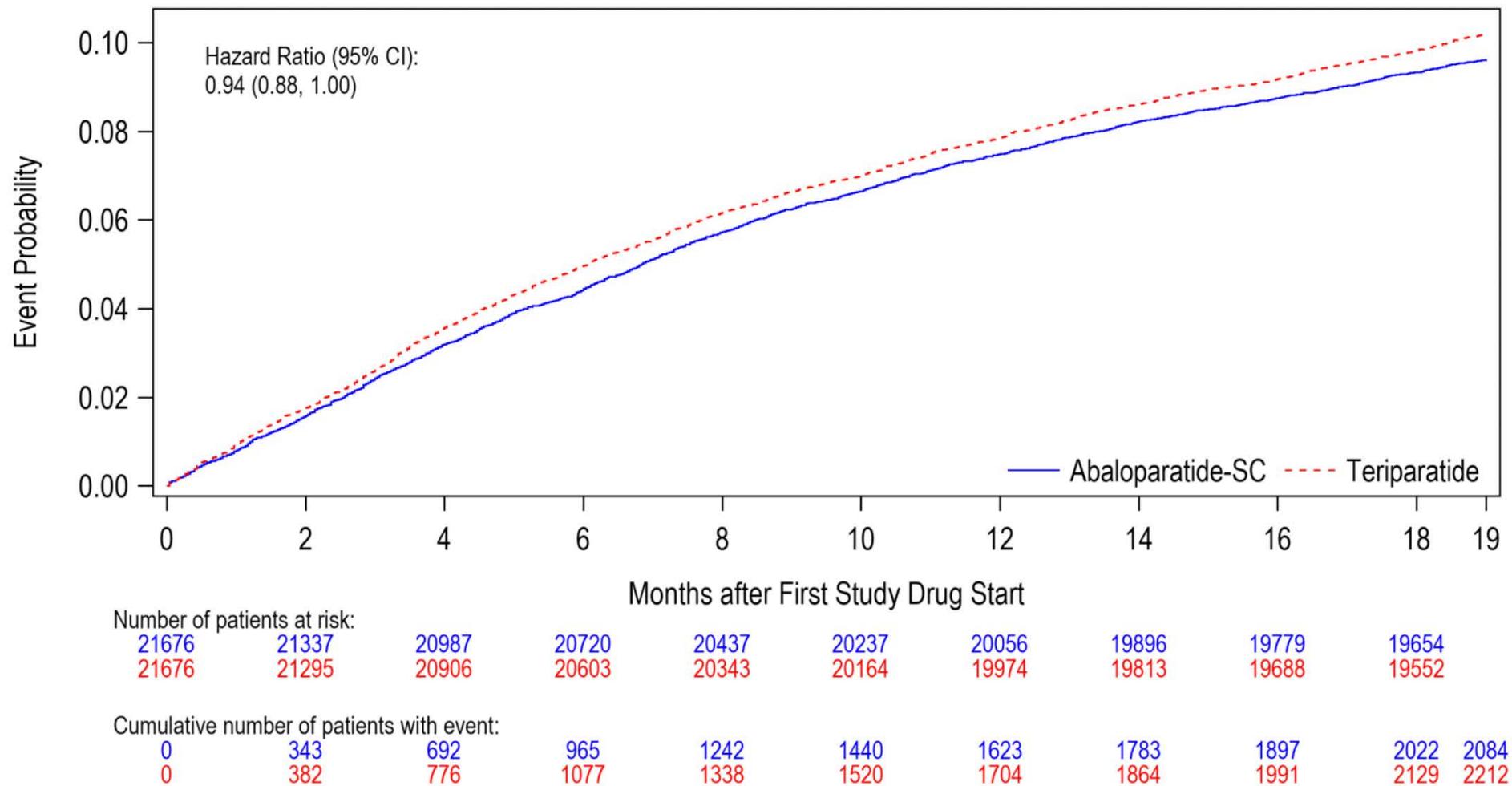


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

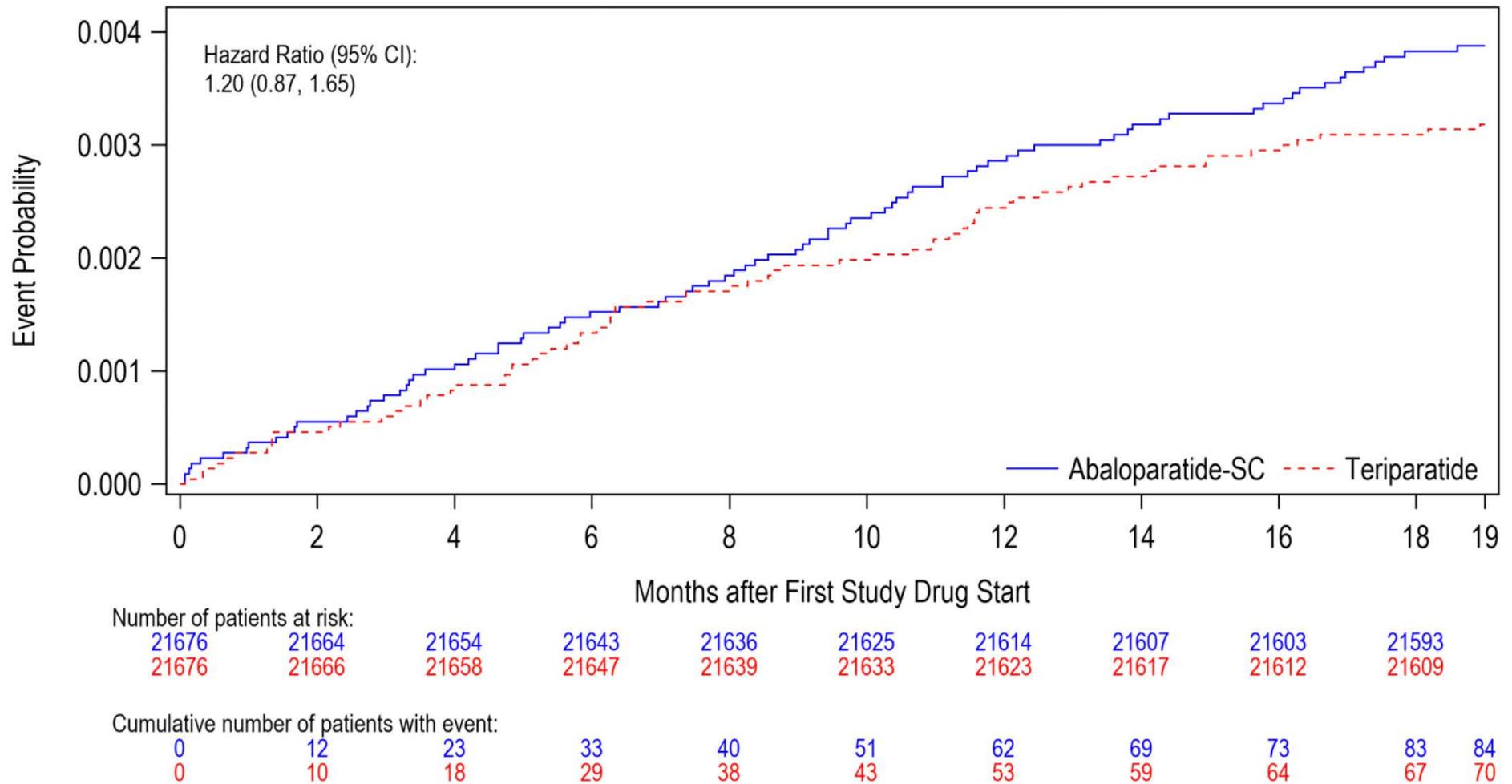


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Knöchelfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

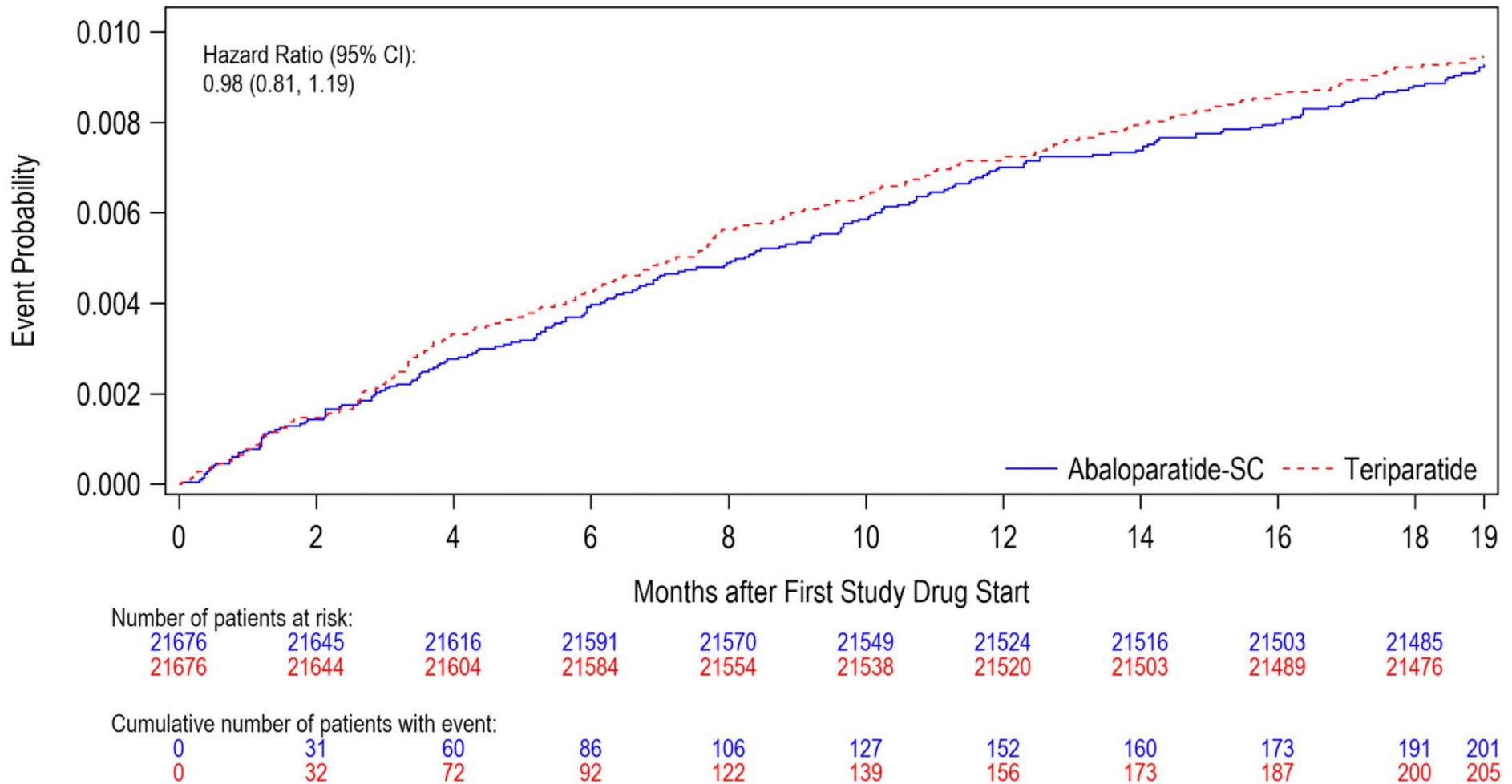


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Femurfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

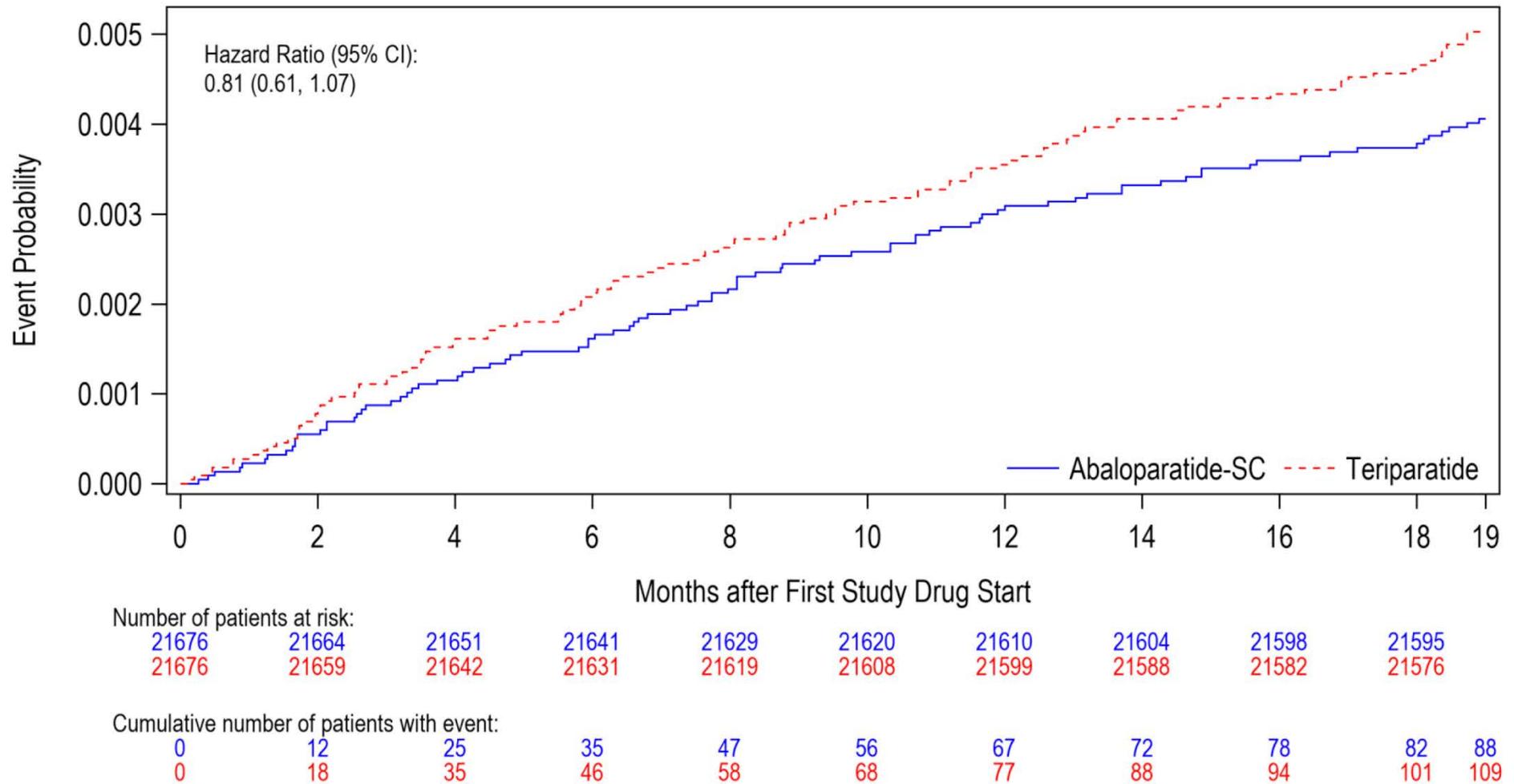


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Beckenfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

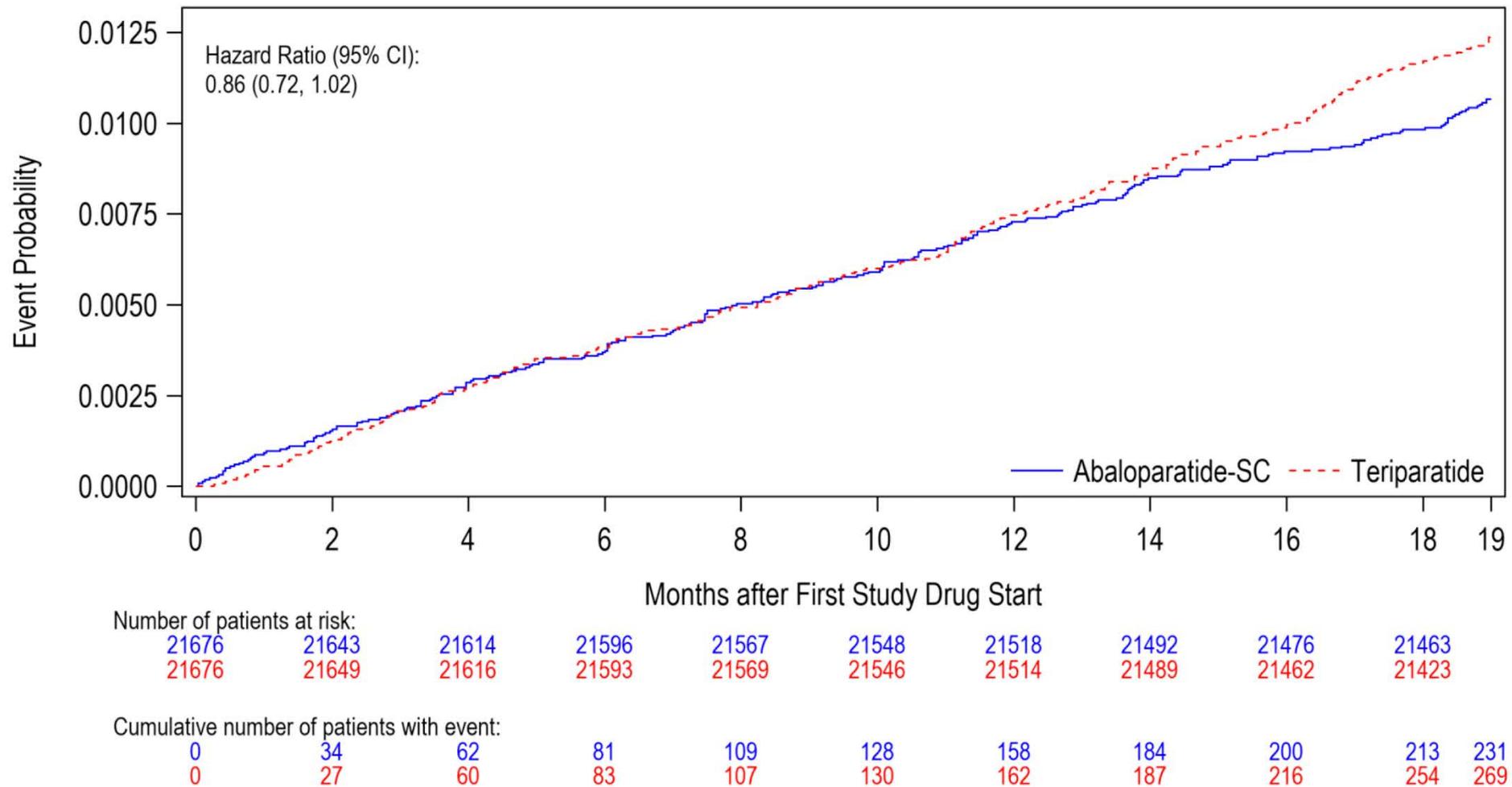


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Radiusfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

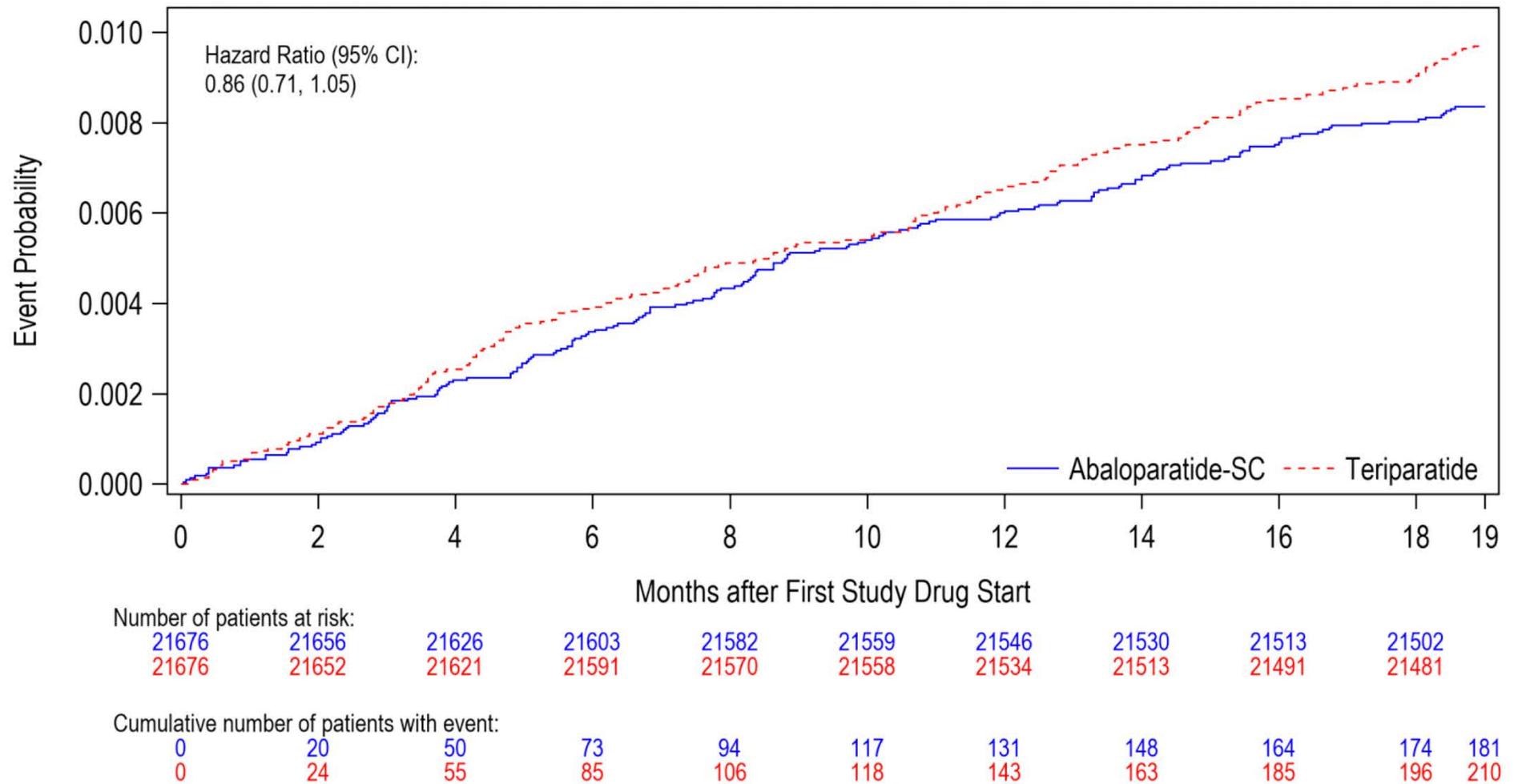


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Schulterfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

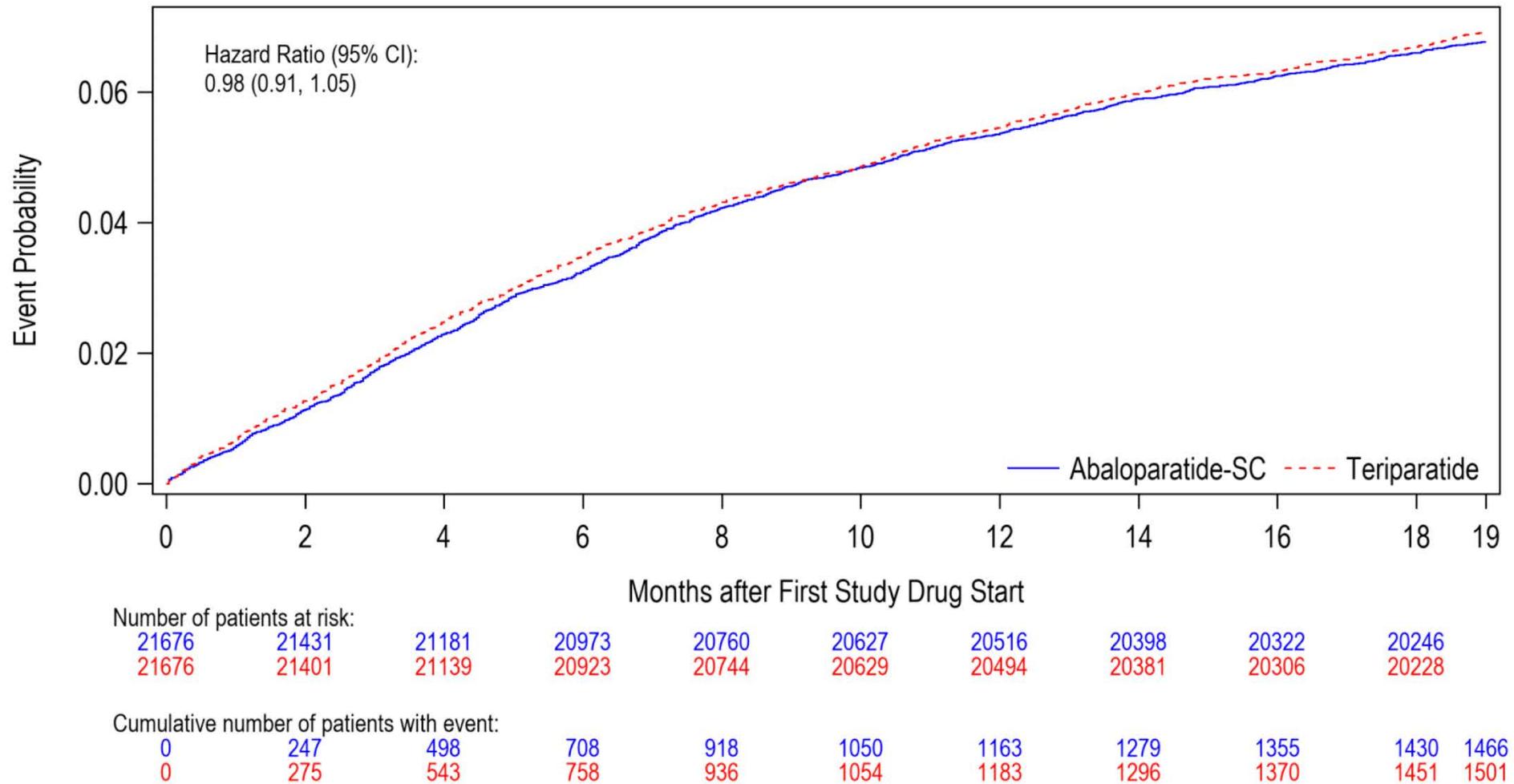


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Wirbelsäulenfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

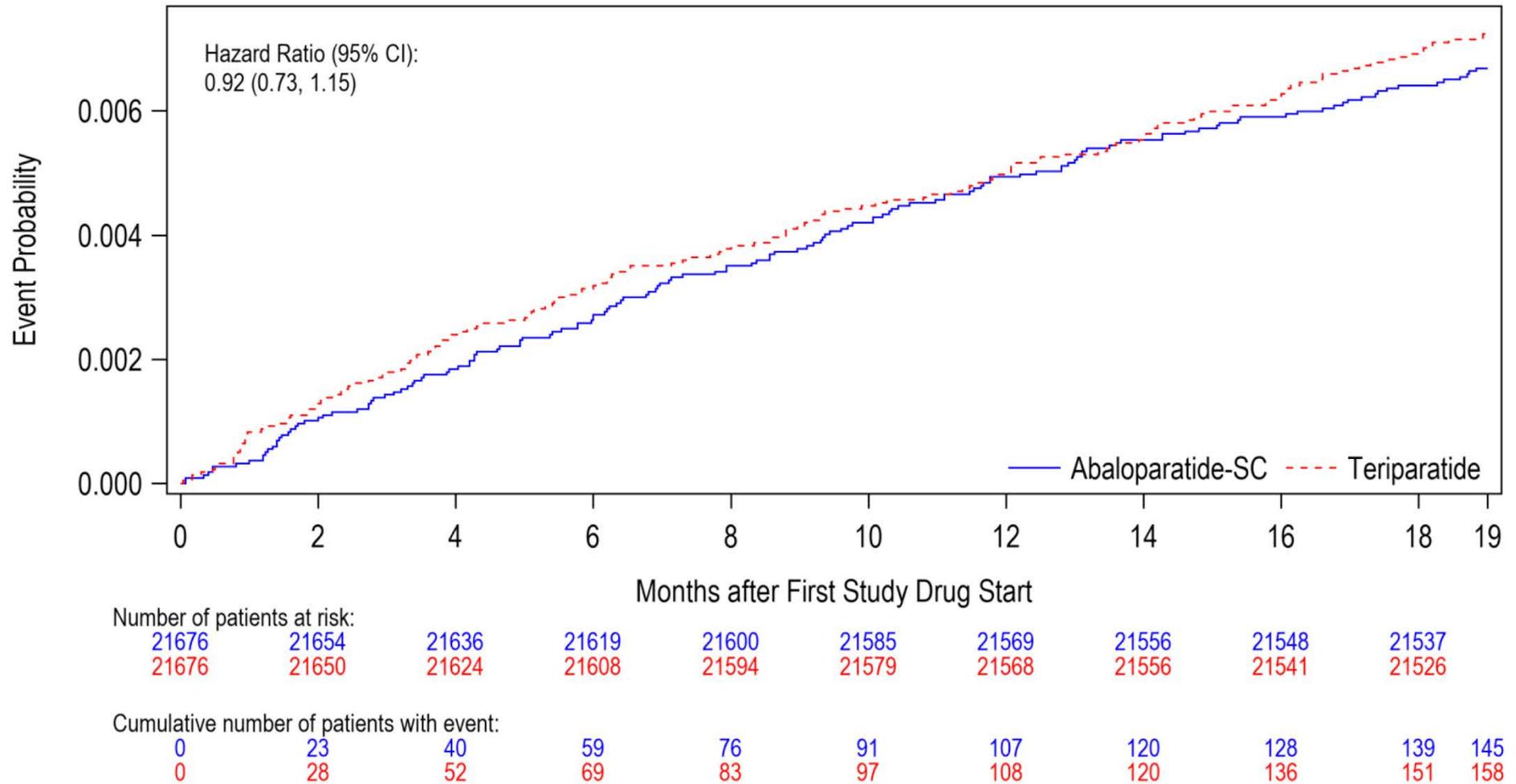


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Tibiafraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

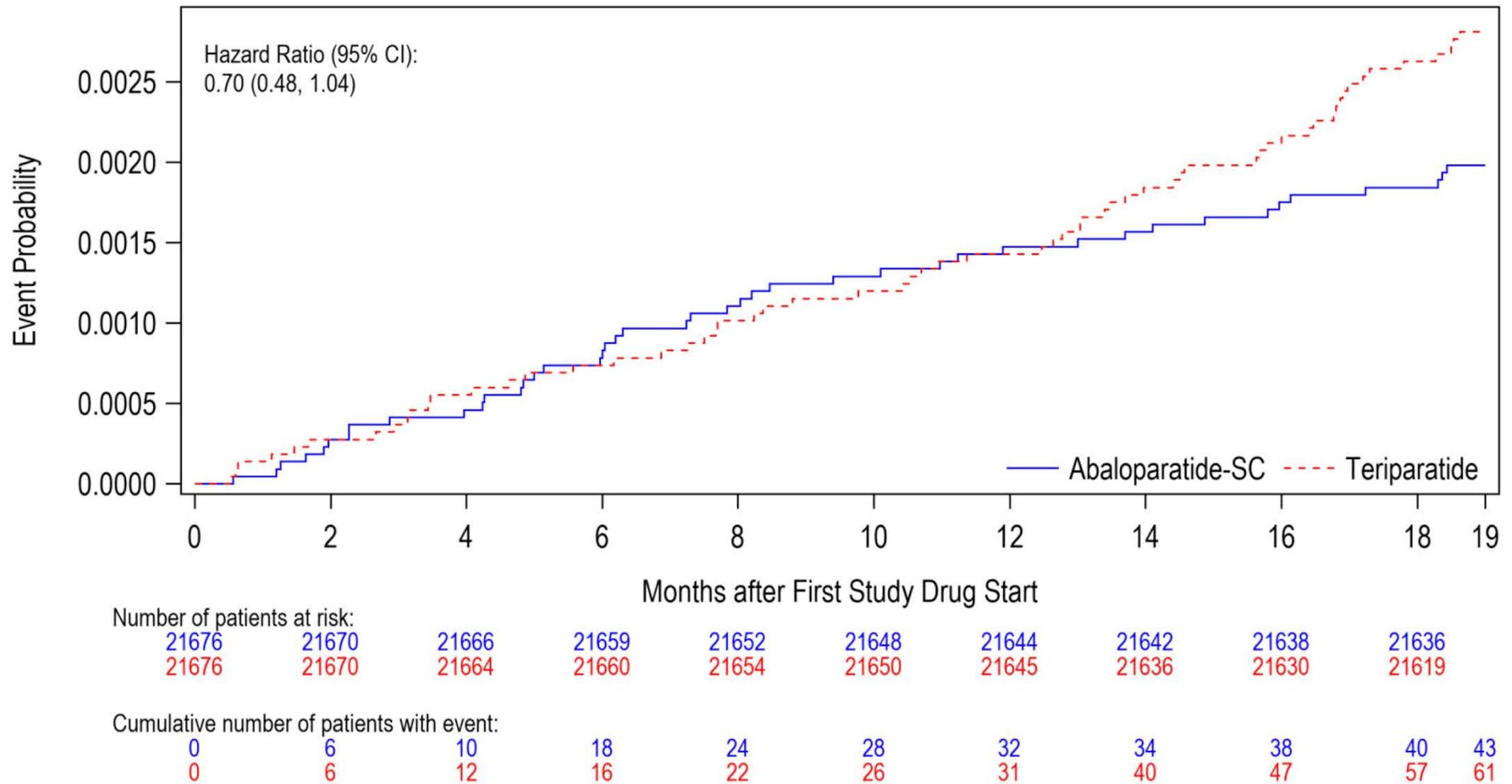


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Handgelenksfraktur (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

Tabelle 4: Zeit bis zum ersten Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses während der Behandlung (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

| Endpunkt | Abaloparatid | | | | Teriparatid | | | | Abaloparatid vs. Teriparatid | |
|--|--------------|---------------------------------|---|-------------------------------|-------------|---------------------------------|---|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Myokardinfarkt/ Schlaganfall | 21676 | 412 (1,9) | 21264 (98,1) | n. b. | 21676 | 427 (2,0) | 21249 (98,0) | n. b. | 0,99 [0,87; 1,13] | 0,8923 |
| Myokardinfarkt/ Schlaganfall/ Herzinsuffizienz | 21676 | 948 (4,4) | 20728 (95,6) | n. b. | 21676 | 988 (4,6) | 20688 (95,4) | n. b. | 0,98 [0,90; 1,07] | 0,7003 |
| Myokardinfarkt | 21676 | 135 (0,6) | 21541 (99,4) | n. b. | 21676 | 157 (0,7) | 21519 (99,3) | n. b. | 0,88 [0,70; 1,11] | 0,2942 |
| Schlaganfall | 21676 | 288 (1,3) | 21388 (98,7) | n. b. | 21676 | 290 (1,3) | 21386 (98,7) | n. b. | 1,02 [0,87; 1,20] | 0,8125 |
| Herzinsuffizienz | 21676 | 626 (2,9) | 21050 (97,1) | n. b. | 21676 | 655 (3,0) | 21021 (97,0) | n. b. | 0,98 [0,88; 1,09] | 0,6981 |

| Endpunkt | Abaloparatid | | | | Teriparatid | | | | Abaloparatid vs. Teriparatid | |
|-------------------|--------------|---------------------------------|---|-------------------------------|-------------|---------------------------------|---|-------------------------------|------------------------------|---------------------|
| | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis | N | Patientinnen mit Ereignis n (%) | Zensierte Patientinnen n (%) ^a | Mediane Zeit bis zum Ereignis | HR [95 %-KI] ^b | p-Wert ^c |
| Arrhythmie | 21676 | 1265 (5,8) | 20411 (94,2) | n. b. | 21676 | 1432 (6,6) | 20244 (93,4) | n. b. | 0,90 [0,83; 0,97] | 0,0064 |
| Vorhofflimmern | 21676 | 812 (3,7) | 20864 (96,3) | n. b. | 21676 | 951 (4,4) | 20725 (95,6) | n. b. | 0,87 [0,79; 0,95] | 0,0033 |
| Andere Arrhythmie | 21676 | 648 (3,0) | 21028 (97,0) | n. b. | 21676 | 684 (3,2) | 20992 (96,8) | n. b. | 0,97 [0,87; 1,08] | 0,6204 |

^a Die Patientinnen wurden 30 Tage nach Behandlungsende oder 570 Tage nach dem Indexdatum zensiert, je nachdem, was früher eintrat, wenn bis dahin kein kardiovaskuläres Ereignis eingetreten war.

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

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

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

HR: *Hazard ratio*; KI: Konfidenzintervall; PSM: *Propensity-Score-Matching*; RWE: *Real-World-Evidence*; SD: Standardabweichung (*standard deviation*)

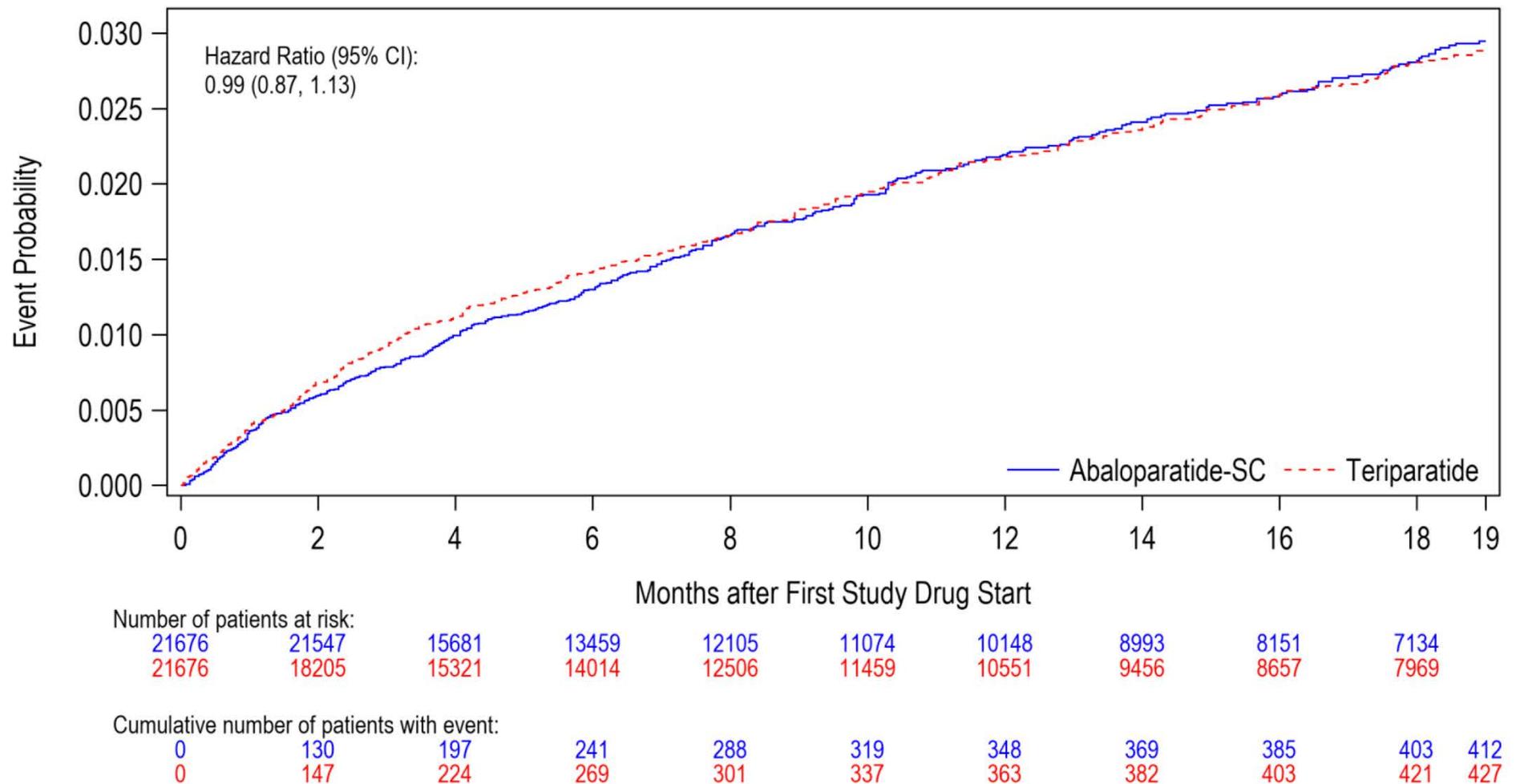


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten von Myokardinfarkt/Schlaganfall (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

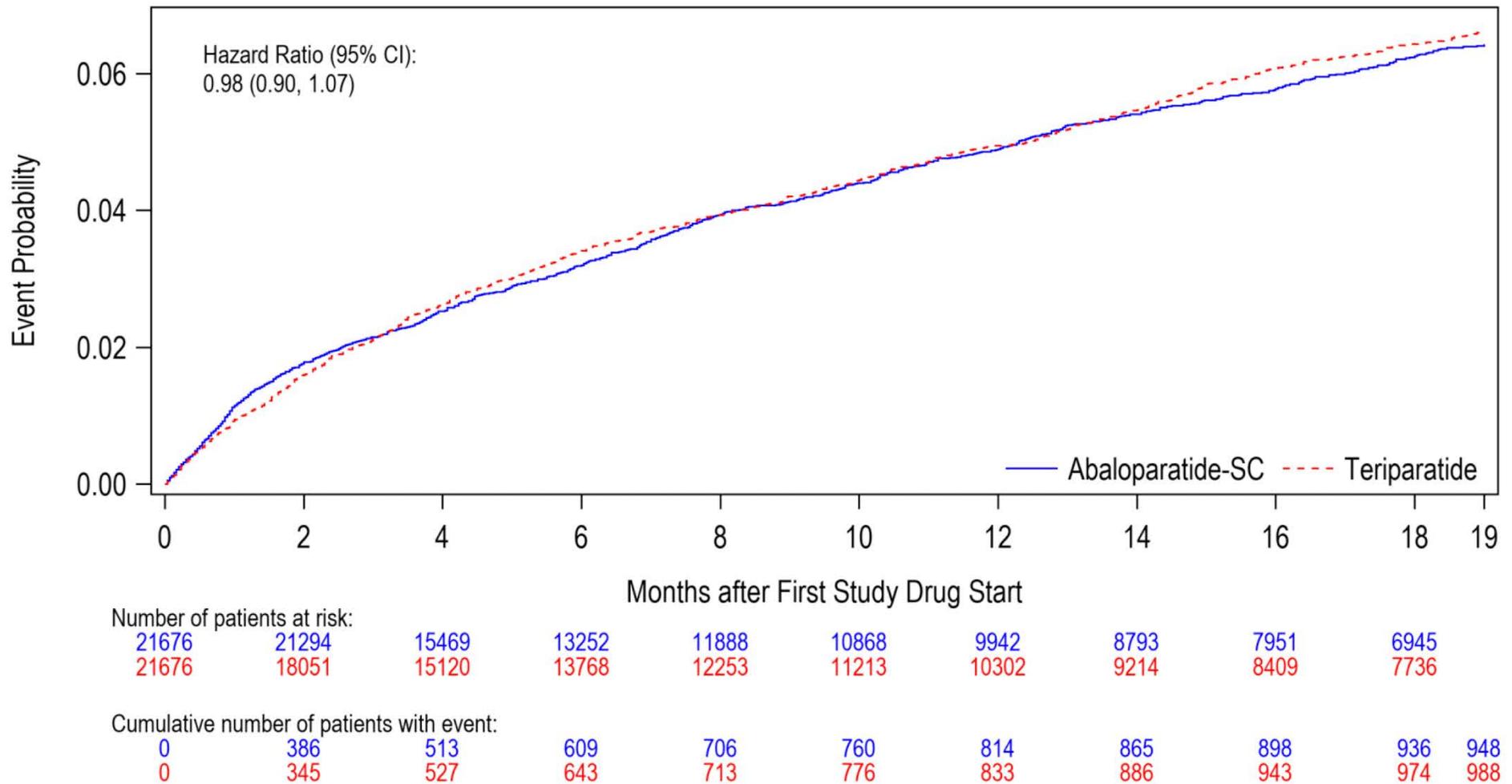


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten von Myokardinfarkt/Schlaganfall/Herzinsuffizienz (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

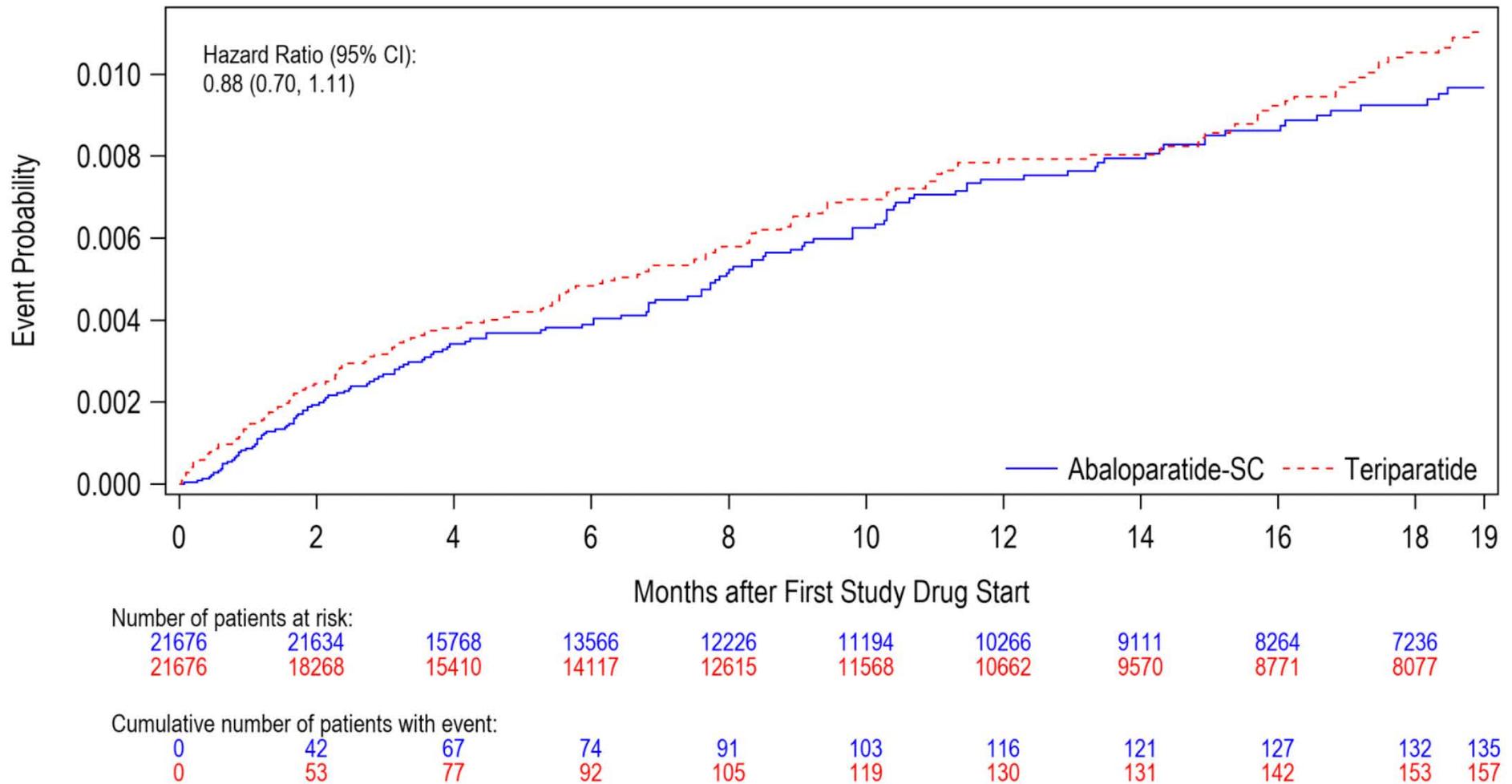


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Myokardinfarkts (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

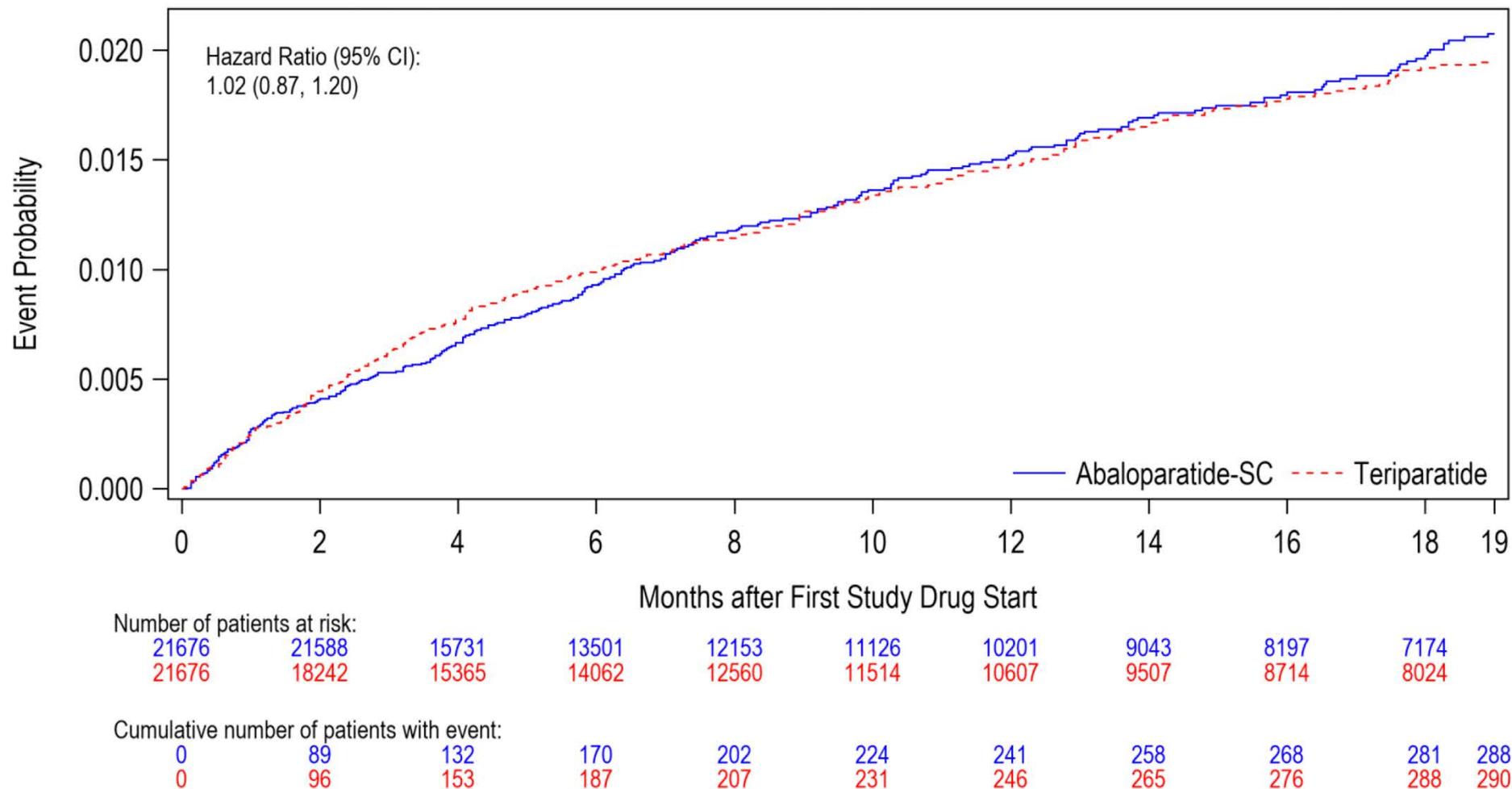


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten eines Schlaganfalls (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

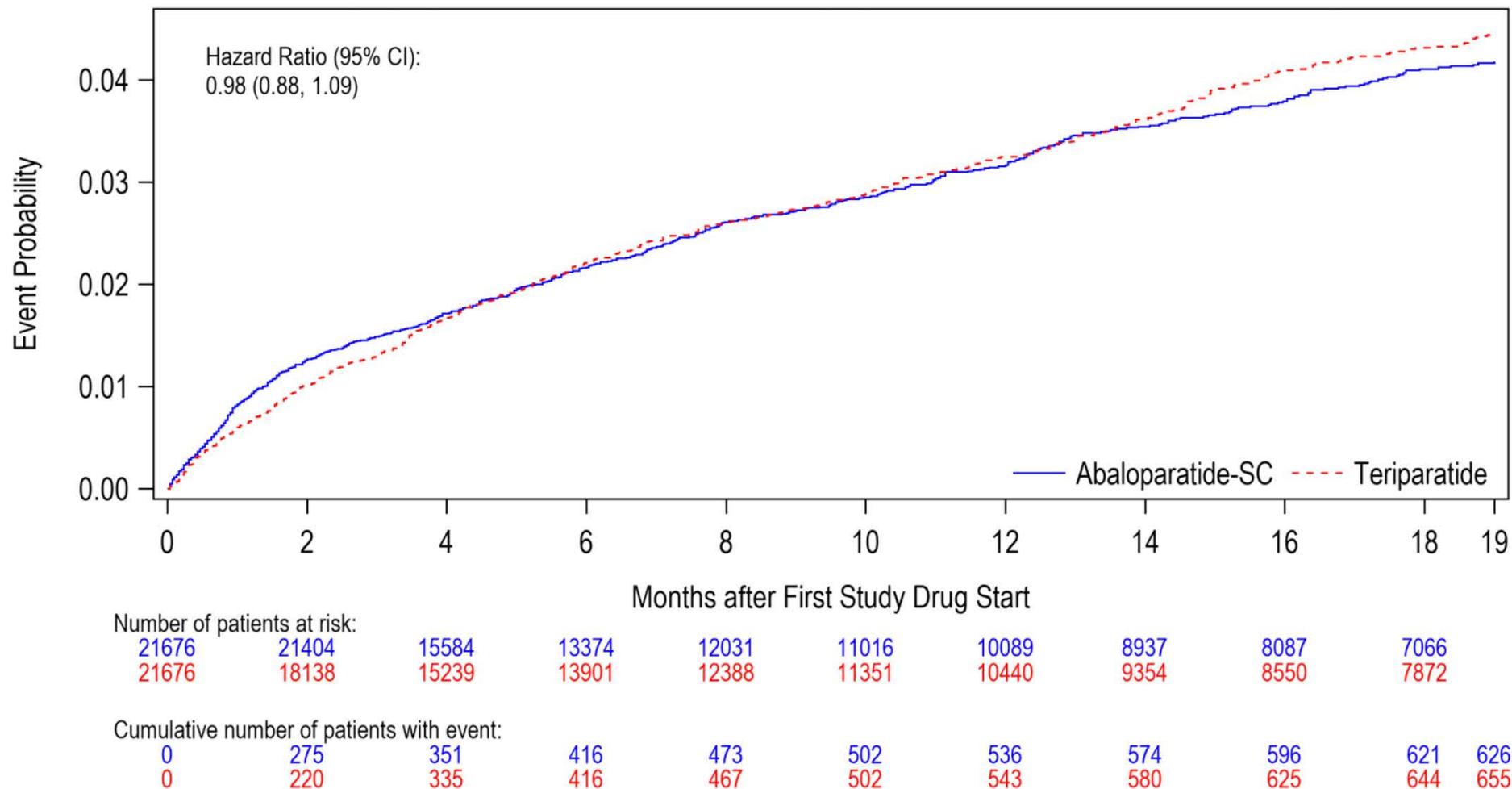


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Herzinsuffizienz (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

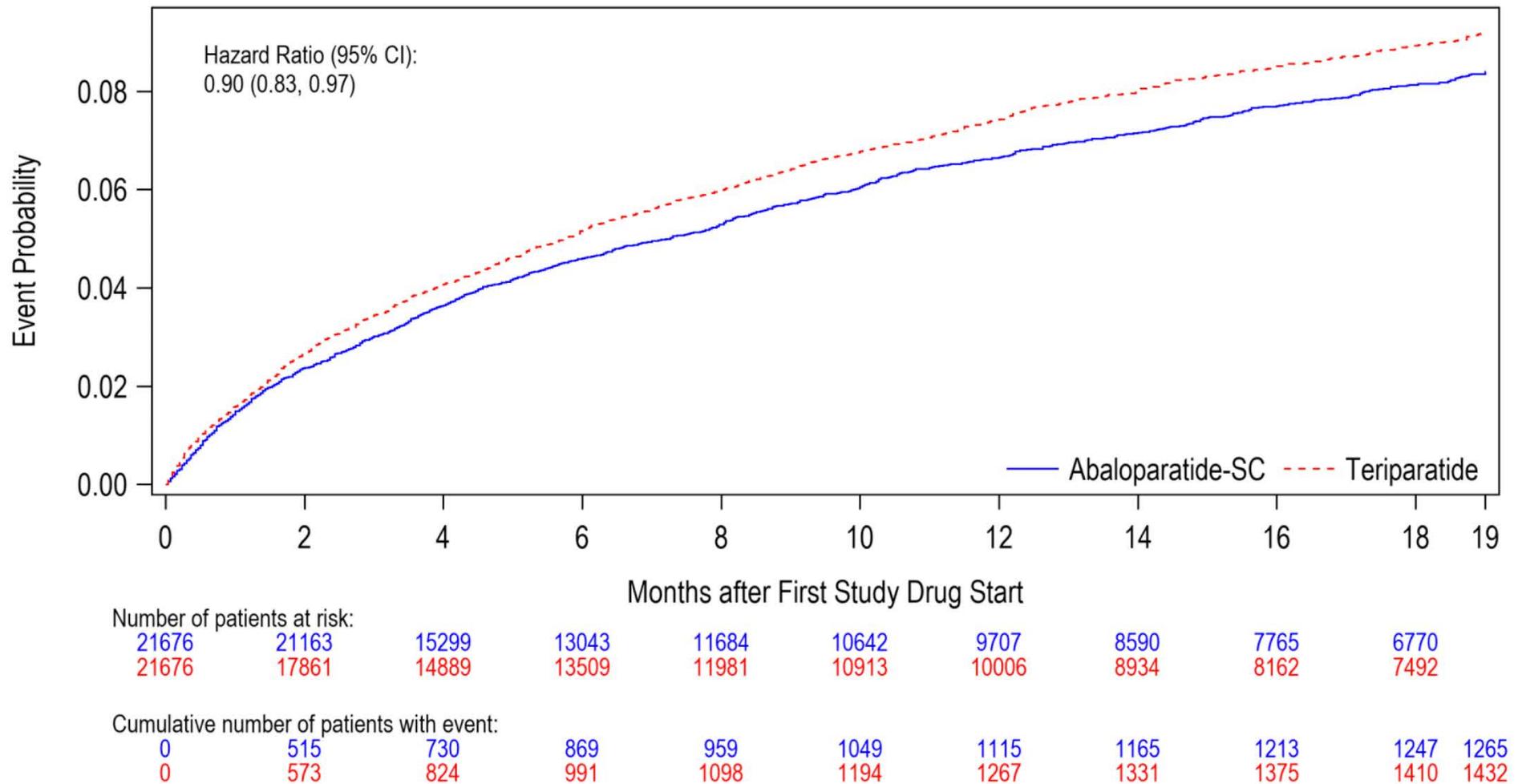


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer Arrhythmie (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

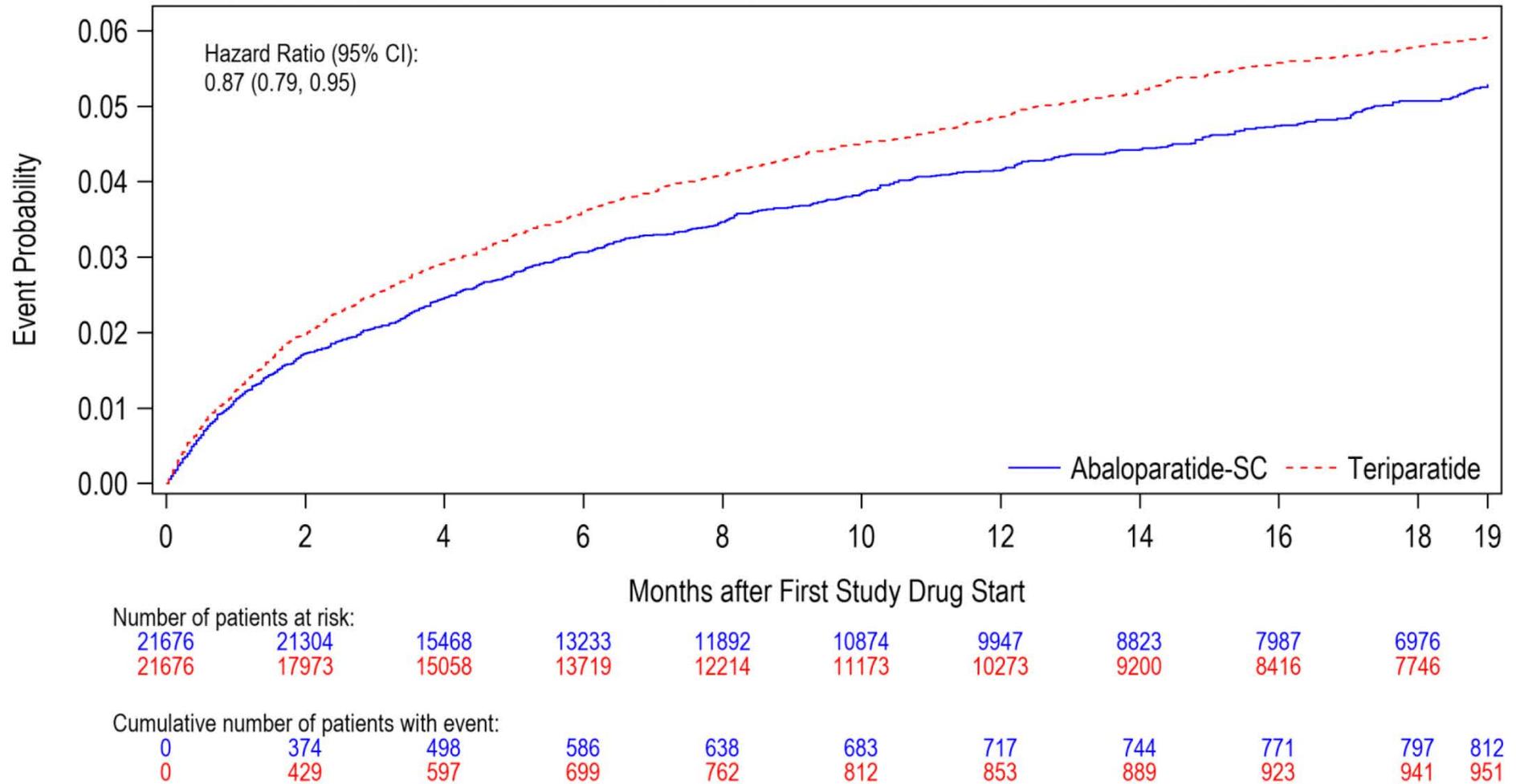


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten von Vorhofflimmern (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

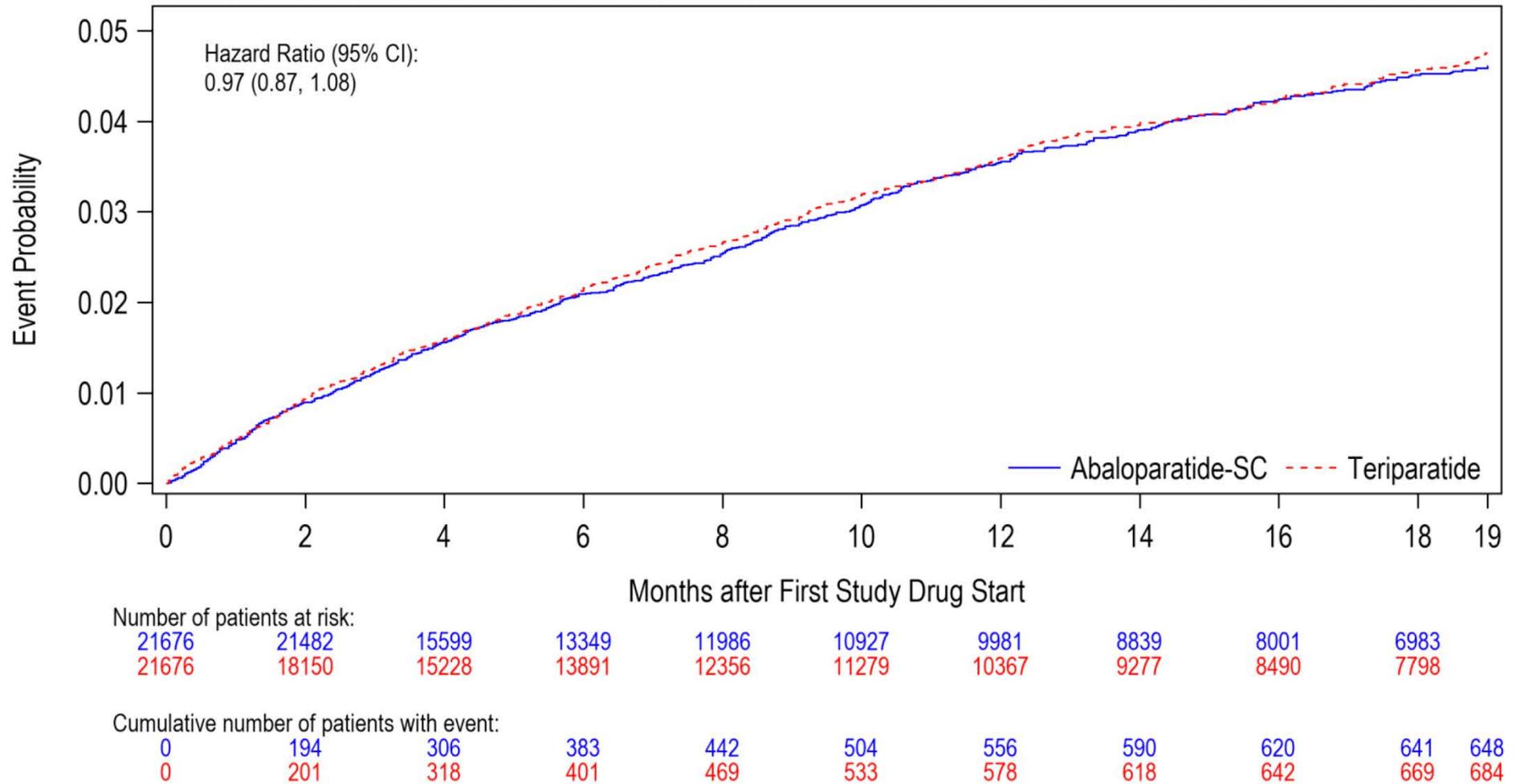


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Auftreten einer anderen Arrhythmie (PSM-Gesamtpopulation, Caliper = 0,1 SD) – Studie RWE-23-01

5.2 Stellungnahme: Dachverband Osteologie (DVO)

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 24.07.2024 |
| Stellungnahme zu | Nutzenbewertung von Abaloparatid -2024-04-15-D-1053 |
| Stellungnahme von | Stellungnahme des Dachverbandes Osteologie (DVO) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme: des Dachverbandes Osteologie (DVO)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Die aktuelle S3 Leitlinie des DVO (AWMF-Register-Nr.: 183/001) empfiehlt explizit nicht die Anwendung von Abaloparatid, da Abaloparatid zum Zeitpunkt der Literaturrecherche in Europa nicht zugelassen war und zum Zeitpunkt der Drucklegung nicht verfügbar war und dies im Grundsatz die Voraussetzung für die Berücksichtigung als medikamentöse Therapieoptionen der Leitlinie darstellt. In der systematischen Literatursuche wurden jedoch die beiden Arbeiten von Paul Miller und Kollegen aus dem Jahre 2016 (1) und von Felicia Cosman und Kollegen aus dem Jahre 2017 (2) als relevante Arbeiten mit einem hohen Level of Evidence identifiziert. Die beiden Arbeiten wurden auch im Rahmen der Nutzenbewertung identifiziert, die ACTIVE-Studie sowie deren Verlängerungs Studie ACTIVEExtent. Das Gutachten schließt die beiden Arbeiten von einer Bewertung aus mit Verweis auf die Mindestdauer randomisierte kontrollierte Studien von 24 Monaten gemäß den Vorgaben der europäischen Arzneimittel Agentur. In der zitierten Leitlinie der EMA zur Evaluation von Medikamenten zur Behandlung der Osteoporose (3) heißt es, dass eine Dauer der randomisierten Behandlung in Studien von mindestens 2 Jahren normalerweise geeignet („usually appropriate.“) ist, um Frakturdaten und Daten zur Knochensicherheit erheben zu können. Bezüglich der Sicherheit muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei dem Wirkstoff um ein sehr kurzwirksames Hormon handelt und dass die 18 Monate Therapiedauer der maximal zugelassenen Dauer gemäß Zulassungs Text entsprechen. Zudem gibt es für den verwandten</p> | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme: des Dachverbandes Osteologie (DVO)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Wirkstoff Teriparatid sehr umfangreiche post-Marketing-Beobachtungen weltweit, die die Sicherheit der Therapie belegen (Bsp. 4). Fraktur-Endpunkte werden in der vorgelegten Studie ja bereits erreicht, früher als in den „üblichen“ Studien, wenn man die Studien mit Antiresorptiva betrachtet, in „üblichem Zeitrahmen“, wenn man die Gruppe der Osteoanabolika betrachtet (siehe unten). Auch in der initialen Teriparatid Studie, die zur Zulassung führte, betrug die mittlere Behandlungsdauer in der Auswertung der Frakturen 18 (5), was die primäre Zulassung von Teriparatid bis 2009 übernahm. Die Therapiedauer für Romosozumab beträgt 12 Monate, 24 Monate wurden über die Anschlußtherapie mit Alendronat erreicht. Daher ist es aus unserer Sicht nicht sachgerecht, die Studiendauer als ungeeignet, bzw nicht relevant für die Nutzenbewertung zu klassifizieren. Dass die Zulassungsstudie eines in der Europäischen Union zugelassenen Medikaments wie Abaloparatid für die Nutzenbewertung komplett ausgeschlossen wird, ist aus Expertensicht nicht nachvollziehbar. Wir empfehlen dem GBA daher, bei allen vorhandenen Schwächen in Studien-Design und auch in der Durchführung, die Studie in die Nutzenbewertung mit einzubeziehen.</p> | <p>Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies soll eine patientenindividuelle</p> |

Stellungnahme: des Dachverbandes Osteologie (DVO)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Der zweite Kommentar bezieht sich auf die zweckmäßige Vergleichstherapie. Bei Abaloparatid handelt es sich, wie bei Romosozumab und Teriparatid, um ein osteoanabol wirksames Medikament. Diese unterscheiden sich in ihrem Wirkprinzip und auch ihre Effektivität fundamental von den Antiresorptiva. Es handelt sich um regenerativ wirkende Therapieansätze, die die Knochenqualität u.a. durch Strukturzunahme verbessern. Diese Substanzklasse wird international in Hochrisikosituationen priorisiert empfohlen, wobei diese Empfehlungen für Abaloparatid, Romosozumab und Teriparatid äquivalent ausgesprochen werden (6). Zusätzlich zeigen die Daten der ACTIVE-Studie, dass die relative Risikoreduktion für Abaloparatid nach 19 Monaten höher war als für Teriparatid. Gerade für Patientinnen mit imminently erhöhtem Frakturrisiko ist diese rasche und ausgeprägte Frakturrisikosenkung von entscheidender Bedeutung. Dies ist auch in der aktuell gültigen AWMF-Leitlinie nachzulesen. Antiresorptiva als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen entspricht nicht im aktuellen Kenntnisstand und auch nicht der Leitlinien-Empfehlung, die ganz klar die Osteoanabolika als eigene Medikamentengruppe den Antiresorptiva gegenüber stellt. Dies beruht unter anderem auf prospektiven, randomisierten, kontrollierten Phase 3 Studien, die eine Überlegenheit der Osteoanabolika gezeigt hatten (7,8). Wir empfehlen</p> | <p>Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie ermöglichen.</p> <p>Mit der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird insbesondere der Aktualisierung der S3 Leitlinie zur <i>Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose</i> (November 2023) Rechnung getragen. Bislang wurde für die Behandlung aller postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, die Therapie mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßig angesehen: Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid.</p> <p>Mit Einführung des DVO-Risikorechners wurden die aktuellen Therapieempfehlungen um Referenzwerte des Frakturrisikos ergänzt.</p> <p>Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab oder Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen empfohlen. Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Frauen mit einem Frakturrisiko $\geq 10\%$ / 3 Jahre soll eine</p> |

Stellungnahme: des Dachverbandes Osteologie (DVO)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>dem GBA daher, ausschließlich Romosozumab und Teriparatid als zweckmäßige Vergleichs-Therapien heranzuziehen.</p> | <p>Behandlung mit den osteoanabol wirkenden Substanzen Teriparatid oder Romosozumab empfohlen werden. Bei einem Risiko zwischen 5 % und 10 % / 3 Jahre kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen ebenfalls erwogen werden.</p> <p>Ausgehend von diesen Empfehlungen erscheint eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu einer patientenindividuellen Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid notwendig.</p> <p>Aus diesem Grund erachtet es der G-BA als sachgerecht, die zweckmäßige Vergleichstherapie zum jetzigen Zeitpunkt zu ändern und an den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse anzupassen.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbin CA, Hu MY, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C; ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136. Erratum in: *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):442. doi: 10.1001/jama.2016.20139. PMID: 27533157.
2. Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, Valter I, Fitzpatrick LA, Riis BJ, Christiansen C, Bilezikian JP, Black D. 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. *Mayo Clin Proc*. 2017 Feb;92(2):200-210. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.009. PMID: 28160873.
3. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis [online]. 2007 [Zugriff: 19.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf
4. Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res*. 2021 Feb;36(2):244-251. doi: 10.1002/jbmr.4188. Epub 2020 Oct 13. PMID: 32990990; PMCID: PMC7988650
5. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808.
6. Curtis, E. M., Reginster, J. Y., Al-Daghri, N., Biver, E., Brandi, M. L., Cavalier, E., ... & Cooper, C. (2022). Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging clinical and experimental research*, 34(4), 695-714.
7. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2
8. Kendler DL, Marin F, Zerbin CA, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: *Lancet*. 2017 Nov 30; Erratum in: *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2352. PMID: 29129436. LoE 2

5.3 Stellungnahme: Amgen GmbH

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 29.07.2024 |
| Stellungnahme zu | Abaloparatid (Eladynos®) |
| Stellungnahme von | Amgen GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| - | |
| - | |
| - | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------|--|---|
| - I.6 - 31-33 | <p>Anmerkung: <i>„Die vom pU vorgelegte Studie ACTIVE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Mindestdauer von 24 Monaten nicht umgesetzt ist.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Studie ACTIVE ist für die Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p><u>Begründung:</u> Die ACTIVE-Studie mit einer Mindestdauer von 18 Monaten bildet die maximale Behandlungsdauer von Abaloparatid gemäß Fachinformation vollständig ab, was bedeutet, dass die Studie die Effekte innerhalb des empfohlenen Behandlungszeitraums untersucht. Eine längere Studiendauer und damit Behandlungsdauer würde somit gegen die Zulassung verstoßen (1). Außerdem haben frühere Studien im Therapiegebiet der Osteoporose gezeigt, dass signifikante Ergebnisse und die Abbildung langfristiger Effekte auch in kürzeren Zeiträumen, wie zum Beispiel in den ersten 18 Monaten</p> | <p>Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies soll eine</p> |

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | möglich war (2). Die Studie ACTIVE ist daher für die Nutzenbewertung heranzuziehen. | patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie ermöglichen. |

Literaturverzeichnis

1. European medicines agency (EMA) 2024. Eladynos: EPAR - Product information. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eladynos-0> [Abgerufen am: 16.07.2024]
2. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C , et al. 2012. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res. 27(3): 694-701. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1479>

5.4 Stellungnahme: UCB Pharma GmbH

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 29. Juli 2024 |
| Stellungnahme zu | Abaloparatid (Eladynos®) |
| Stellungnahme von | UCB Pharma GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| Die UCB Pharma GmbH vertreibt in Deutschland das Arzneimittel EVENITY® (Wirkstoff Romosozumab) auf Grundlage einer für die UCB Pharma SA erteilten Zulassung. | Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|--|
| IQWiG Nutzen bewertung, II.9, Absatz 4 | <p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG bewertet Schritt 1 der Herleitung der Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation folgendermaßen:</p> <p><i>„Der pU geht davon aus, dass die Ergebnisse der von ihm herangezogene Routinedatenanalyse als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können, weswegen für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht erfolgt. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität bestehen, da es sich bei der AOK PLUS um eine einzelne regionale Krankenkasse handelt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse basierend auf dem Datensatz der AOK Plus können als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden.</p> <p>Stellungnahme UCB:</p> <p>Die analysierten Daten basieren auf einem Abrechnungsdatensatz der AOK PLUS mit ca. 3,2 Millionen Versicherten, die rund 4,4 % der</p> | <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Patientenzahl ist insgesamt mit Unsicherheit behaftet und wird tendenziell als unterschätzt eingestuft. Der Datensatz, welcher der Schätzung zugrunde liegt, stammt aus dem Jahr 2016. Trotz der Annahme einer aktuell höheren Prävalenz erfolgte keine Extrapolation auf das Betrachtungsjahr 2024. Darüber hinaus könnte die fehlende Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für Osteoporose-bedingte</p> |

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>gesetzlich krankenversicherten Bevölkerung in Deutschland repräsentieren. Aufgrund der in Deutschland bestehenden Rahmenbedingungen ist zu erwarten, dass sowohl die Versorgungsstrukturen und die Behandlungsarten als auch die Erstattungsregeln bundesweit nahezu identisch sind, sodass die Ergebnisse der Datenanalyse als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können. Die Repräsentativität des AOK Plus Datensatzes wurde bereits in mehreren Studien gezeigt [1-4].</p> | <p>Frakturen zu einer Unterschätzung der Patientenzahlen beitragen. Durch eine Alterseinschränkung der betrachteten Personen bleiben beispielsweise postmenopausale Frauen unberücksichtigt, die jünger als 55 Jahre sind.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci* 2017;15:Doc09. doi:10.3205/000250.
2. Hardtstock F, Myers D, Li T, Cizova D, Maywald U, Wilke T, et al. Real-world treatment and survival of patients with advanced non-small cell lung Cancer: a German retrospective data analysis. *BMC Cancer* 2020;20(1):260. doi:10.1186/s12885-020-06738-z.
3. Ghiani M, Mueller S, Maywald U, Wilke T. Hospitalized with stroke at the weekend: higher cost and risk of early death? *Int J Stroke* 2021:1747493021992597. doi:10.1177/1747493021992597
4. Mevius A, Jöres L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T, Maywald U, Lehnerer S, Meisel A. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord.* 2023; 33(4):324-333. doi: 10.1016/j.nmd.2023.02.002. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36921445.

5.5 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Osteologie

| | |
|-------------------|--------------------------------------|
| Datum | 23.Juli 2024 |
| Stellungnahme zu | Abaloparatid |
| Stellungnahme von | Deutsche Gesellschaft für Osteologie |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Vorstand Dr. Friederike Thomasius, Prof. Heide Siggelkow, Prof. Martina Rauner, Prof Florian Barvencik, Prof. Barbara Obermayer-Pietsch, Prof. Christian Meier

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Allgemein wird die Basis der Nutzenbewertung hinterfragt. Hier heißt es: „Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im vorliegenden Anwendungsgebiet“.</p> <p>Im zitierten Dokument der EMA aus dem Jahr 2007 (European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis [online]. 2007 [Zugriff 23.07.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluationmedicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf) steht folgendes zur notwendigen Dauer der Studie unter Punkt 5.3.2. (Seite 9/10) Treatment of osteoporosis in women at increased risk of fracture:</p> <p>“Treatment to prevent fractures may be regarded as a long-term treatment although <u>efficacy demonstration will depend on clinical trials of shorter duration</u>. In order to provide fracture and bone safety data, duration of randomised treatment of <u>at least two years is usually appropriate</u>. The efficacy at first year should be considered as a secondary variable and the maintenance of the effect during the second year should be addressed.”</p> <p>Es entspricht nicht den von der EMA formulierten Vorgaben, wenn nur Studien mit einer Dauer von mindestens 24 Monaten berücksichtigt</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Vorstand Dr. Friederike Thomasius, Prof. Heide Siggelkow, Prof. Martina Rauner, Prof. Florian Barvencik, Prof. Barbara Obermayer-Pietsch, Prof. Christian Meier

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>werden. Die Formulierung der EMA „<u>usually appropriate</u>“ schließt Studien auch < 24 Monate Dauer nicht per se aus.</p> | |
| <p>Studiendauer: Anwendung von Teriparatid über 18 Monate:</p> <p>In der Zulassungsstudie zu Teriparatid (1) war die Studiendauer für die später zugelassene Dosierung von 20 µg/Tag im Schnitt 18 Monate, +/- 6 Monate. Die Therapieeffizienz wurde über diesen Studienzeitraum bestimmt, der paarweise Vergleich erfolgte bis Monat 18, und führte zur Zulassung. Teriparatid wurde primär für eine Therapiedauer von maximal 18 Monaten zugelassen, erst 2009 erfolgte die Änderung auf eine maximale Therapiedauer von 24 Monaten durch die EMA.</p> <p>Es liegt somit eine relevante Studie zur Nutzenbewertung von Abaloparatid über einer 18 Monate andauernden Zeitraum im Vergleich zu Teriparatid vor (2), dies aufgrund der von Neer publizierten Zulassungs-Studie zu Teriparatid über 18 Monate (bei vorzeitigen Studienabbruch), was als adäquat zur vergleichenden Bewertung hinsichtlich eines Zusatznutzen zu sehen ist.</p> | <p>Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies soll eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie ermöglichen.</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Vorstand Dr. Friederike Thomasius, Prof. Heide Siggelkow, Prof. Martina Rauner, Prof. Florian Barvencik, Prof. Barbara Obermayer-Pietsch, Prof. Christian Meier

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p>Therapieprinzip osteoanabol</p> <p>In der Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO) (3) zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose werden osteoanabole Therapieoptionen priorisiert bei einem Frakturrisiko ab 10% /3 Jahre (für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen) empfohlen, weil sie im Gegensatz zu antiresorptiven Ansätzen regenerativ wirken, d. h. Knochensubstanz wird aufgebaut und die Knochenqualität verbessert. Das osteoanabole Fenster ist für die verschiedenen Osteoanabolika unterschiedlich, aufgrund des selben regenerativen Ansatzes sind die Osteoanabolika Abaloparatid, Romosozumab und Teriparatid als eine Gruppe zu werten (4). Abaloparatid wurde in der Leitlinienüberarbeitung 2023 nicht als Präparat aufgenommen, was an der fehlenden Zulassung in Deutschland zum Zeitpunkt der Publikation der Leitlinie lag, die Arbeiten zu Abaloparatid wurden aber bereits bewertet (OXFORD 2 als RCT), und die Ergebnisse der Miller Studie (2) wurden in die Langfassung aufgenommen (3 Seite 248)</p> <p>International werden zwei unterschiedliche Therapieprinzipien unterschieden: Osteoanabol/regenerativ und antiresorptiv/knochenerhaltend. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für eine osteoanabol wirkende Therapie kann deswegen nur eine andere osteoanabole Therapie sein.</p> | <p>Gemäß der S3-Leitlinie zur <i>Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose</i> soll die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab und Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen erfolgen.</p> <p>Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem 3 Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden.</p> <p>Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10 %/3 Jahre) soll eine osteoanabol wirksame Substanz empfohlen werden. Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle und unterhalb der osteoanabolen Schwelle (zwischen 5 und 10 %/3 Jahre) kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen erwogen werden.</p> <p>Die Behandlung mit den osteoanabolen Wirkstoffen Romosozumab und Teriparatid ist laut ihrer aktuellen Fachinformationen auf ein bzw. zwei Jahre begrenzt. Gemäß der S3-Leitlinie soll am Ende einer</p> |

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Osteologie, Vorstand Dr. Friederike Thomasius, Prof. Heide Siggelkow, Prof. Martina Rauner, Prof. Florian Barvencik, Prof. Barbara Obermayer-Pietsch, Prof. Christian Meier

| | |
|----------------------|--|
| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | Romosozumab- und Teriparatidtherapie eine antiresorptive Anschlusstherapie erfolgen. In der Gesamtschau wird es daher als sachgerecht erachtet, in der vorliegenden Indikation eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie unter Auswahl von Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab sowie Romosozumab und Teriparatid zu bestimmen. |

Literaturverzeichnis

1. Neer, Robert M., et al. "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis." *New England journal of medicine* 344.19 (2001): 1434-1441.
2. Miller, Paul D., et al. "Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial." *Jama* 316.7 (2016): 722-733.
3. 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 und Kurzfassung, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001>, letzter Zugriff 24.07.2024
4. Tabacco, Gaia, and John P. Bilezikian. "Osteoanabolic and dual action drugs." *British Journal of Clinical Pharmacology* 85.6 (2019): 1084-1094.

5.6 Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 05. August 2024 |
| Stellungnahme zu | Abaloparatid (Osteoporose), Nr. 1820, A24-41, Version 1.0, Stand: 02.07.2024 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de) |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|
| <p><u>Arzneimittel</u></p> <p>Abaloparatid ist seit 2022 zugelassen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.</p> <p>Abaloparatid ist ein synthetisches Peptid mit hoher Homologie zum Parathormon-verwandten Peptid (PTHrP). Bei pulsatiler Aktivierung des Parathormon-1-Rezeptor-Signalwegs stimuliert Abaloparatid vorwiegend die Osteoblasten. Abaloparatid wird deshalb den osteoanabolen, d. h. knochenbauenden, Wirkstoffen zugeordnet.</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|--|--|--|
| IQWiG Dossier- bewertung S. I.8 | <p><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Abaloparatid wird bewertet bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid</p> <table border="1" data-bbox="331 778 1205 1152"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 778 757 831">Patientenpopulation</th> <th data-bbox="757 778 1205 831">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 831 757 1082">postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko^b</td> <td data-bbox="757 831 1205 1082"> <ul style="list-style-type: none"> • Alendronsäure oder • Risedronsäure oder • Zoledronsäure oder • Denosumab oder • Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder • Teriparatid </td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 1082 1205 1152"> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p>Die verfügbaren Wirkstoffe zur medikamentösen Osteoporose-Behandlung haben unterschiedlich starke Effekte auf verschiedene Frakturarten (Wirbelkörperfrakturen, proximale Femurfrakturen, periphere Frakturen). Zudem unterscheiden sie sich bezüglich des Nebenwirkungsspektrums, der nachgewiesenen Wirkungsdauer</p> | Patientenpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b | <ul style="list-style-type: none"> • Alendronsäure oder • Risedronsäure oder • Zoledronsäure oder • Denosumab oder • Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder • Teriparatid | <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.</p> | | <p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie wird die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie sowie der Einsatz der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab oder Teriparatid in Abhängigkeit von der Höhe des absoluten Frakturrisikos der postmenopausalen Frauen empfohlen. Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von</p> |
| Patientenpopulation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | | | | | | | |
| postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b | <ul style="list-style-type: none"> • Alendronsäure oder • Risedronsäure oder • Zoledronsäure oder • Denosumab oder • Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder • Teriparatid | | | | | | | |
| <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.</p> | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|--|
| | <p>und der Einnahmemodalität. Die aktuelle Leitlinie des DVO (Dachverband Osteologie) (1) spricht für Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Denosumab, Romosozumab und Teriparatid eine starke Empfehlung aufgrund der vorliegenden Evidenz aus. Systemische Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen Wirkstoffen zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden. Laut DVO-Leitlinie soll bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10 %/3 Jahre) eine osteoanabol wirksame Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) gewählt werden.</p> | <p>5 % empfohlen werden. Bei Vorliegen starker oder irreversibler Risikofaktoren oder eines sehr hohen Risikos unmittelbar bevorstehender Frakturen sollte auch bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % eine medikamentöse Therapie in Betracht gezogen werden. Frauen mit einem Frakturrisiko ≥ 10 % / 3 Jahre soll eine Behandlung mit den osteoanabol wirkenden Substanzen Teriparatid oder Romosozumab empfohlen werden. Bei einem Risiko zwischen 5 % und 10 % / 3 Jahre kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen ebenfalls erwogen werden</p> |
| <p>IQWiG Dossier- bewertung S. 1.9–1.10</p> <p>Dossier pU Modul 4A S. 70–95</p> | <p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die dreiarmlige, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie ACTIVE vor. Diese verglich über 18 Monate Abaloparatid 80 µg mit Teriparatid 20 µg oder Placebo. Begleitend erfolgte eine Substitution mit Kalzium- und Vitamin-D-Präparaten. Der Abaloparatid-Arm und der Placebo-Arm waren verblindet, während der Teriparatid-Arm unverblindet war. Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten neuer Wirbelfrakturen im Vergleich zwischen Abaloparatid und Placebo. Für die Nutzenbewertung zieht der pU den Vergleich zwischen Abaloparatid und Teriparatid heran.</p> <p>In zwei Studienzentren wurden Abweichungen von Grundsätzen der guten klinischen Praxis (GCP) festgestellt. Im europäischen</p> | <p>Zum Nachweis des Zusatznutzens von Abaloparatid zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie ACTIVE vor. In der Studie wurden über einen Zeitraum von 18 Monaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid und Placebo verglichen. Während der Abaloparatid- und der Placeboarm verblindet waren, wurde Teriparatid unverblindet an die Studienteilnehmenden verabreicht. In der sich anschließenden Studie ACTIVEExtend bekamen nur Patientinnen der Abaloparatid- sowie der Placebogruppe die Möglichkeit für 24 Monate eine Anschlusstherapie mit</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Zulassungsverfahren wurden diese zwei Studienzentren von der Analyse ausgeschlossen. Der pU legt auch für die Nutzenbewertung eine entsprechend angepasste Auswertung vor. Hierdurch verringert sich die Analysepopulation um 16 % (Abaloparatid-Arm: n = 696, Teriparatid-Arm: n = 686).</p> <p>Eine Studienteilnahme war möglich für postmenopausale Frauen zwischen 49 und 86 Jahren, die eine Knochenmineraldichte (BMD) mittels DXA-T-Score zwischen -5,0 und einschließlich -2,5 an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals aufwiesen und in den letzten fünf Jahren mindestens zwei leichte vertebrale Frakturen, eine mittelschwere vertebrale Fraktur oder eine nicht vertebrale Fraktur mit geringem Trauma erlitten hatten (Details zu den Frakturkriterien siehe Modul 4A, S. 81). Frauen über 65 Jahren konnten bereits bei einem T-Score $\leq -2,0$ (bei Erfüllung der Frakturkriterien) bzw. auch ohne vorhergehende Fraktur (bei einem T-Score $\leq -3,0$) eingeschlossen werden. Wichtige Ausschlusskriterien waren mehr als vier vertebrale Frakturen in der Vorgeschichte sowie eine Vorbehandlung mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren oder Kortikosteroiden in den letzten zwölf Monaten.</p> <p>Knapp die Hälfte der Teilnehmerinnen war aus Europa. Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Mittel 70 Jahre alt. Der T-Score lag im Median bei -3,0 (Lendenwirbel) bzw. -2,2 (Schenkelhals). Etwa ein Drittel der Patientinnen hatte vor</p> | <p>Alendronsäure zu erhalten. Für Teilnehmerinnen der Teriparatidgruppe bestand diese Option nicht.</p> <p>In die Studie ACTIVE wurden 2463 Osteoporosepatientinnen im Alter von 50 bis 85 Jahren mit einer seit mindestens 5 Jahren bestehenden Amenorrhö und einem FSH-Serumwert von ≥ 30 IE/L eingeschlossen. Zur Beurteilung des Schweregrades der Erkrankung wurden die Knochenmineraldichte und die Frakturvorgeschichte herangezogen. Die Teilnehmerinnen wurden im Verhältnis 1:1:1 einer der drei Behandlungsgruppen zugeteilt. Stratifizierungen, z. B. hinsichtlich möglicher Risikofaktoren, fanden im Rahmen der Randomisierungen nicht statt.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|--|
| | <p>Studieneinschluss keine vertebrale oder klinische Fraktur erlitten. Bei einem relevanten Anteil der Patientinnen lag somit keine manifeste Osteoporose vor.</p> | |
| <p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.10–I.11 Dossier pU Modul 4A S.82–84, 96–98</p> | <p><u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u></p> <p>Aus Sicht des IQWiG ist die Studie ACTIVE für die Nutzenbewertung ungeeignet, da sie nicht die vorgegebene Mindestdauer von 24 Monaten erfüllt. Die zu kurze Studiendauer von ACTIVE schränkt die Beurteilbarkeit der Effektivität und Sicherheit von Abaloparatid ein. Zudem ist der Komparator Teriparatid zugelassen für eine Behandlungsdauer von 24 Monaten. In der Studie ACTIVE wurde die maximale Therapiedauer von Teriparatid nicht ausgeschöpft und hierdurch die volle Wirkstärke des Komparators nicht sichtbar. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass die Mindestdauer von 24 Monaten durch eine sequenzielle Behandlung erreichbar gewesen wäre, beispielsweise durch die Gabe von Bisphosphonaten im Anschluss an die Therapie mit Abaloparatid.</p> <p>Die Beurteilbarkeit der Studie ACTIVE ist durch erhebliche methodische Limitationen eingeschränkt. Die Studie ACTIVE war für einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Abaloparatid und Placebo ausgelegt, nicht für einen Wirksamkeitsvergleich zwischen Abaloparatid und Teriparatid. Im Vergleich zwischen Abaloparatid</p> | <p>Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> <p>Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht (Multi-Komparator-Studie). Dies soll eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie ermöglichen.</p> <p>Zudem liegen auch keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie eine Therapie mit Teriparatid die am besten geeignete patientenindividuelle Therapie für die Patientinnen in der Studie ACTIVE darstellt. Somit bleibt unklar, ob die Behandlung mit</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| | <p>und Teriparatid bestand eine ausreichende statistische Power nur für Veränderungen der BMD und für das Auftreten von Hyperkalzämien. Die Berichterstattung unerwünschter Ereignisse (UE) unterliegt dabei einem Verzerrungsrisiko, da der Teriparatid-Arm nicht verblindet war. Die Aussagekraft der Studie wird weiter reduziert durch den Ausschluss von zwei Studienzentren, die zu einer Verringerung der Studienpopulation um 16 % führte. Bei 16 % (Abaloparatid-Arm) bzw. 13 % (Teriparatid-Arm) der Patientinnen fehlte außerdem eine radiologische Untersuchung nach der Baseline. Insgesamt liegen bei fast 30 % der ursprünglich randomisierten Patientinnen keine verwertbaren Daten für die Analyse des primären Endpunktes vor. Zudem brach ein hoher Anteil der Teilnehmerinnen die Studie ab. Die Abbruchquote war unter Abaloparatid höher als unter Teriparatid (27 % vs. 20 %). Es ist unklar, inwieweit diese Studienabbrüche die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen beeinträchtigen. Zusammenfassend stellt die Studie ACTIVE aus Sicht der AkdÄ keine geeignete Datengrundlage für die Nutzenbewertung dar.</p> | <p>Teriparatid in einer Single-Komparator-Studie für alle Patientinnen in der Studie ACTIVE einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</p> |
| <p>Dossier pU Modul 4A S.99–226</p> | <p><u>Endpunkte</u></p> <p>In der Studie ACTIVE ereigneten sich im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm nur wenige vertebrale (Ereignisrate < 1 %) und nicht-vertebrale Frakturen (Ereignisrate etwa 2 %) über die Studiendauer von 18 Monaten. Die Häufigkeit unterschied sich nicht zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 2).</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|---|-----------------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------------------|-----------|-----------|----------------------------------|-----------------------------|------------|------------|-----------------------------------|------------------------------|------------|------------|-----------------------------------|--|
| | <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Abaloparatid in der Studie ACTIVE</p> <table border="1" data-bbox="331 438 1187 726"> <thead> <tr> <th></th> <th>Abaloparatid</th> <th>Teriparatid</th> <th>RR/HR (95 % CI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>mindestens 1 neue vertebrale Fraktur</td> <td>3 (0,5 %)</td> <td>4 (0,7 %)</td> <td>RR 0,77 (0,17–3,43) p = 1,000</td> </tr> <tr> <td>nicht vertebrale Frakturen*</td> <td>15 (2,2 %)</td> <td>12 (1,7 %)</td> <td>HR 1,30 (0,61–2,79) p = 0,4919</td> </tr> <tr> <td>jegliche klinische Frakturen</td> <td>21 (3,0 %)</td> <td>21 (3,1 %)</td> <td>HR 1,04 (0,57–1,90) p = 0,9037</td> </tr> </tbody> </table> <p>*keine Frakturen im Zusammenhang mit einem schweren Trauma (genaue Definition siehe Modul 4A, Tabelle 4-33, S.117) CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; RR: relatives Risiko</p> <p>In der für die Nutzenbewertung relevanten Studienpopulation traten insgesamt fünf Todesfälle auf (drei unter Abaloparatid, zwei unter Teriparatid). Schwerwiegende UE (SUE) traten unter Abaloparatid und Teriparatid gleich häufig auf. Therapieabbrüche aufgrund von UE waren unter Abaloparatid signifikant häufiger als unter Teriparatid (9,8 % vs. 6,7 %; RR 1,46; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,02–2,23). Kardiale Ereignisse jeglicher Schwere traten unter Abaloparatid etwa doppelt so häufig auf wie unter Teriparatid (11,7 % vs. 6,3 %). Dieser Behandlungsunterschied war signifikant (RR 1,86; 95 % CI 1,31–2,65). Dabei waren Palpitationen mehr als dreimal so häufig unter Abaloparatid als unter Teriparatid (5,6 % vs. 1,7 %). Signifikant häufiger unter Abaloparatid war außerdem Übelkeit (8,5 % vs. 5,4 %), die unter Abaloparatid auch häufiger zum Therapieabbruch führte als unter Teriparatid (1,6 % vs. 0,4 %). Ein</p> | | Abaloparatid | Teriparatid | RR/HR (95 % CI) p-Wert | mindestens 1 neue vertebrale Fraktur | 3 (0,5 %) | 4 (0,7 %) | RR 0,77 (0,17–3,43) p = 1,000 | nicht vertebrale Frakturen* | 15 (2,2 %) | 12 (1,7 %) | HR 1,30 (0,61–2,79) p = 0,4919 | jegliche klinische Frakturen | 21 (3,0 %) | 21 (3,1 %) | HR 1,04 (0,57–1,90) p = 0,9037 | |
| | Abaloparatid | Teriparatid | RR/HR (95 % CI) p-Wert | | | | | | | | | | | | | | | |
| mindestens 1 neue vertebrale Fraktur | 3 (0,5 %) | 4 (0,7 %) | RR 0,77 (0,17–3,43) p = 1,000 | | | | | | | | | | | | | | | |
| nicht vertebrale Frakturen* | 15 (2,2 %) | 12 (1,7 %) | HR 1,30 (0,61–2,79) p = 0,4919 | | | | | | | | | | | | | | | |
| jegliche klinische Frakturen | 21 (3,0 %) | 21 (3,1 %) | HR 1,04 (0,57–1,90) p = 0,9037 | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>statistisch signifikanter Vorteil für Abaloparatid bestand bezüglich des Auftretens von Hyperkalzämien (1,6 % vs. 4,1 %; RR 0,39; 95 % CI 0,19–0,77). Die Hyperkalzämie erforderte in beiden Studienarmen nur selten eine Anpassung der Studienmedikation (Abaloparatid vs. Teriparatid: 0,3 % vs. 0,9 %). Bis auf ein Ereignis im Teriparatid-Arm waren die Hyperkalzämien nicht schwerwiegend. Die klinische Relevanz sowohl der Hyperkalzämien als auch der Palpitationen ist aktuell unklar. Seltene und spät auftretende SUE – insbesondere das Risiko für Osteosarkome – lassen sich mangels ausreichender Daten nicht beurteilen.</p> | |
| | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Soweit beurteilbar, zeigen die vorliegenden Daten keinen Vorteil von Abaloparatid gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Vermeidung von vertebrealen oder nicht vertebrealen Frakturen. Unter Abaloparatid scheinen Hyperkalzämien seltener aufzutreten als unter Teriparatid, unerwünschte kardiale Ereignisse hingegen häufiger. Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da der pU keine geeigneten Daten vorlegen kann. Die AkdÄ bewertet die Evidenz ebenfalls als unzureichend. Die Studie ACTIVE ist aufgrund ihrer zu kurzen Studiendauer und der oben erläuterten methodischen Limitationen nicht als Datengrundlage für die Nutzenbewertung geeignet.</p> | <p>Die Studie ACTIVE kann nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Abaloparatid herangezogen werden, da der alleinige Vergleich von Abaloparatid gegenüber Teriparatid nicht der aktuell bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren in der zweckmäßigen Vergleichstherapie benannten Wirkstoffen zur Verfügung steht, um eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie zu ermöglichen.</p> <p>Es liegen keine ausreichenden Informationen dazu vor, ob unter Berücksichtigung des Frakturrisikos und der Vortherapie eine</p> |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | Therapie mit Teriparatid die am besten geeignete patientenindividuelle Therapie für alle Patientinnen in der Studie ACTIVE darstellt. |
| | <p>Fazit</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass der Zusatznutzen von Abaloparatid bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko nicht belegt ist.</p> | Für postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko liegen somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt. |

Literatur

1. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr: <https://leitlinien.dv-osteologie.org/wp-content/uploads/2024/02/DVO-Leitlinie-zur-Diagnostik-und-Therapie-der-Osteoporose-Version-2.1.-2023-002.pdf> (letzter Zugriff: 24. Juli 2024). Langfassung V 2.1 AWMF-Register-Nr, 183/001; 2023.

5.7 Stellungnahme: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| | |
|-------------------|--|
| Datum | 05.08.2024 |
| Stellungnahme zu | Abaloparatid (Eladynos) |
| Stellungnahme von | vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

tellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Juli 2024 eine Nutzenbewertung zu Abaloparatid (Eladynos) von Theramex Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Abaloparatid ist zugelassen zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden. Die vom pU vorgelegte dreiarmige, randomisierte Studie ACTIVE wird nicht berücksichtigt, da die Mindestdauer von 24 Monaten nicht umgesetzt wurde. Deshalb sei das Vorgehen des pU nicht sachgerecht. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</p> | <p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> |
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> |

tellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |
| | Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung: | |

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Abaloparatid

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2024
von 11:00 Uhr bis 12:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Theramex Ireland Limited**:

Herr Krenberger

Frau Landscheidt

Frau von Wulffen

Herr Wüstenberg

Angemeldete Teilnehmende des **Dachverbands Osteologie e. V. (DVO)**:

Herr Prof. Dr. Schmidmaier

Herr Prof. Dr. Maus

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Osteologie e. V. (DGO)**:

Frau Prof. Dr. Siggelkow

Frau Dr. Thomasius

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Herr Mayer

Herr Dr. Möckel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist 11 Uhr. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Mein Name ist Petra Nies, ich leite die Abteilung Arzneimittel hier in der Geschäftsstelle des G-BA und vertrete heute Herrn Hecken bei dieser Anhörung. Thema der Anhörung ist die Nutzenbewertung von Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Stellungnahmen sind eingegangen: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Theramex Germany GmbH, sowie von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, der Deutschen Gesellschaft für Osteologie und dem Dachverband Osteologie e. V. Vonseiten der pharmazeutischen Industrie haben die Firmen Amgen und UCB Pharma Stellung genommen sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Theramex Ireland Limited müssten anwesend sein: Herr Krenberger, Frau Landscheidt, Frau von Wulffen und Herr Wüstenberg, für den Dachverband Osteologie e. V. Herr Professor Dr. Schmidmaier und Herr Professor Dr. Maus, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Rascher, für die Deutsche Gesellschaft für Osteologie Frau Dr. Thomasius, für Amgen Frau Glas und Herr Bartsch, für UCB Pharma Herr Dr. Möckel und Herr Mayer sowie für den vfa Herr Bussilliat.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit für ein Eingangsstatement. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Herr Wüstenberg (Theramex Ireland Limited): Ich starte.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Dann legen Sie los, Herr Wüstenberg.

Herr Wüstenberg (Theramex Ireland Limited): Sehr geehrte Frau Dr. Nies! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, den therapeutischen Stellenwert unseres Arzneimittels Eladynos mit dem Wirkstoff Abaloparatid heute mit Ihnen diskutieren zu können. Es ist für uns das erste Mal, dass wir mit einem innovativen Wirkstoff das Nutzenbewertungsverfahren durchlaufen, und entsprechend gespannt sind wir auf die heutige Diskussion. Mein Name ist Robert Wüstenberg. Ich bin Director Marketing and Commercial Operations bei Theramex in Deutschland. Mit mir im Team sind heute Marie Landscheidt, zuständig für die medizinischen Fragen, Sebastian Krenberger zuständig für Fragen zum Dossier, und Dr. Meike von Wulffen, zuständig für die methodischen und klinischen Fragen, an die ich nun direkt für das Eröffnungsstatement übergebe.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Sehr geehrte Frau Dr. Nies! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir heute die Gelegenheit haben, den Behandlungsvorteil unseres neuen osteoanabolen Arzneimittels Abaloparatid und dessen Stellenwert in der Versorgung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit Ihnen zu diskutieren. Ich würde gerne auf drei aus unserer Sicht zentrale Aspekte für die heutige Diskussion eingehen: erstens die derzeitige Versorgungsrealität in der Osteoporose-Therapie und die daraus folgende Notwendigkeit einer Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, zweitens den hohen therapeutischen Bedarf nach einer weiteren osteoanabolen Therapie und drittens die Wirksamkeit und Sicherheit des heute im Fokus stehenden osteoanabolen Arzneimittels Abaloparatid.

Zum ersten Punkt, der Versorgungsrealität in der Osteoporose und der daraus folgenden Notwendigkeit einer Anpassung der zVT, möchte ich kurz auf die Erkrankung eingehen. Die Osteoporose ist eine chronische Erkrankung, bei der sich die Knochensubstanz abbaut und dadurch die Knochenqualität verschlechtert. Die Folge sind Frakturen, die mit erheblichen gesundheitlichen Folgeschäden einhergehen, insbesondere Schmerzen und Funktionseinschränkungen, aber auch psychischen Folgen wie Depression und Ängste.

Ich möchte kurz veranschaulichen, was es für Patientinnen bedeutet, wenn eine Fraktur zum Beispiel an der Hüfte auftritt. Zwei von fünf Betroffenen benötigen Unterstützung beim Gehen. Drei von fünf Betroffenen können nicht mehr alle Alltagsaktivitäten ausüben, und eine von drei Betroffenen muss sogar in eine Pflegeeinrichtung oder verstirbt. Erleidet eine Patientin eine Fraktur, ist dies somit ein einschneidendes und das eigene Leben extrem veränderndes Ereignis. Gleichzeitig erhöht ein Frakturereignis das Risiko für weitere Frakturen, insbesondere innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach der Fraktur.

Eine schnelle Therapieinitiierung mit schnell- und hochwirksamen Arzneimitteln ist insbesondere für diese Patientinnen – man könnte sagen – überlebenswichtig. Das Hauptziel der Osteoporose-Therapie ist dementsprechend die Prävention und Vermeidung von Frakturen und daraus resultierende gesundheitliche Einschränkungen. Um dieses Ziel bestmöglich zu erreichen, hat insbesondere durch die letzte Überarbeitung der deutschen S3-Leitlinie im Herbst letzten Jahres ein Paradigmenwechsel in der Osteoporose-Therapie stattgefunden.

Lag der Therapie der Osteoporose noch vor wenigen Jahren eine binäre Entscheidung zugrunde, also Ja oder Nein zur Therapie, knüpft sich die Therapieentscheidung heute, wie in anderen Indikationen auch, an den Schweregrad der Erkrankung und stellt die Therapieentscheidung nun auf die Füße einer Frakturrisikoklassifikation. Diese distinkte Therapieentscheidung anhand der Frakturrisikoklassifikation ist gleichzeitig an eine klare Differenzierung zwischen den beiden gegenwärtig zur Verfügung stehenden Therapiekonzepten geknüpft, und zwar osteoanabolen, den Knochenaufbau stimulierenden Wirkstoffen, gegenüber antiresorptiven, den Knochenabbau hemmenden Wirkstoffen.

Diese beiden Therapiekonzepte unterscheiden sich grundsätzlich in ihrer jeweiligen Wirkung auf den Knochen. Osteoanabole Arzneimittel stimulieren die Knochenformation und bewirken somit eine Veränderung der Knochenstruktur und -qualität, während antiresorptive Arzneimittel den Knochenabbau hemmen und somit lediglich zum Knochenhalt beitragen. Auf klinischer Ebene spiegelt sich dies insbesondere in einer überlegenen frakturrisikosenkenden Wirksamkeit der osteoanabolen Substanzen wider, wie seitens des G-BA und des IQWiG bereits in vorausgegangenen Nutzenbewertungen festgestellt wurde.

Osteoanabole, das heißt den Knochen aufbauende Therapien, sind die derzeit wirksamsten Osteoporosetherapien, die wir haben. Schwere Fälle einer Osteoporose, das heißt Patientinnen mit hohem Frakturrisiko, sollen gemäß Leitlinienempfehlungen mit schnell und hochwirksamen, also den osteoanabolen Wirkstoffen, behandelt werden; denn nur eine effektive und schnell wirksame Therapie kann bei diesen Patientinnen das Therapieziel, die Vermeidung von Frakturen, ausreichend zuverlässig erreichen. Die Leitlinie spricht bei diesem Frakturrisiko auch von einem Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle.

Was bedeutet dieser Paradigmenwechsel nun für die vorliegende Bewertung? Die Behandlung der Osteoporose hat sich basierend auf der inzwischen vorliegenden Evidenz weiterentwickelt, um eine bestmögliche Versorgung der Patientinnen sicherzustellen. Distinkte Therapieempfehlungen in Abhängigkeit des Frakturrisikos entweder für den Einsatz

einer antiresorptiven Therapie, das heißt knochenerhaltenden Therapieintention, oder den Einsatz einer osteoanabolen Therapie, also knochenaufbauenden Therapieintention, stellen den aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet und somit die Grundlage für die Feststellung der zVT dar.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal betonen, dass antiresorptive und osteoanabole Therapien weder in der klinischen Versorgung noch in der Festlegung der zVT als gleichwertige oder im Alternativverhältnis zueinanderstehende Therapieoptionen bei einer Patientin mit einem bestimmtem Frakturrisiko infrage kommen können. Für die vorliegende Bewertung eines osteoanabolen Arzneimittels wie Abaloparatid kommen somit ausschließlich osteoanabole Arzneimittel als zVT infrage. Daraus folgt eine Festlegung der zVT als Teriparatid oder Romosozumab.

Zu dem zweiten Punkt, dem hohen therapeutischen Bedarf nach einer weiteren osteoanabolen Therapie, möchte ich auf die derzeitige Versorgungslücke im vorliegenden Anwendungsgebiet eingehen. Den Stellenwert osteoanaboler Therapien in der heutigen Osteoporoseversorgung aufgrund ihrer hohen frakturrisikosenkenden Wirksamkeit habe ich eben beschrieben. Führen wir uns darüber hinaus noch vor Augen, dass die Behandlungsbedürftigkeit in einem relativ jungen Alter beginnt und lebenslang anhält, wird schnell deutlich, dass nur zwei osteoanabole Therapieoptionen – und das war die Realität vor der Einführung von Abaloparatid – völlig unzureichend sind.

Hinzu kommen die Limitationen dieser beiden Wirkstoffe, insbesondere die auf eine einmalig im Leben beschränkte Anwendung von Teriparatid, und die relevanten Kontraindikationen hinsichtlich kardiovaskulärer Risiken von Romosozumab. Diese Versorgungslücke bei den hochwirksamen osteoanabolen Therapien wird durch Abaloparatid nun adressiert.

Damit komme ich zu meinem letzten Punkt, der Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid. Im eingereichten Nutzendossier hatten wir bereits die Ergebnisse der pivotalen, randomisierten, kontrollierten Studie ACTIVE dargestellt. In dieser Studie zeigt sich im Vergleich zu Teriparatid ein schnellerer Wirkeintritt, das heißt ein schnellerer und signifikant höherer Anstieg der Knochenmineraldichte, sowie positive Trends, in der Gesamtstudienpopulation sogar signifikante Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Frakturen, insbesondere den major osteoporotischen Frakturen.

Das IQWiG hat diese Ergebnisse in seiner Bewertung mit der Begründung leider nicht berücksichtigt, dass die vorliegende Studiendauer von 18 Monaten zu kurz für eine adäquate vergleichende Bewertung gegenüber Teriparatid sei. Wir möchten an dieser Stelle anmerken, dass vor dem Hintergrund eines schnellen Wirkeintritts osteoanaboler Therapien sowie unter Berücksichtigung des Hauptziels einer antiosteoporotischen Therapie, der Frakturvermeidung, bereits eine Studiendauer von 18 Monaten relevant und ausreichend sein kann, insbesondere, wenn innerhalb dieser Zeit bereits die Vermeidung der nächsten Fraktur nachgewiesen wird. Dies trifft auf die vorliegende Evidenz zu, sodass sie aus unserer Sicht geeignet ist, den medizinischen Nutzen und auch den medizinischen Zusatznutzen zu bewerten.

Im Rahmen der Stellungnahme haben wir ergänzend aktuelle Ergebnisse aus dem Versorgungsalltag eingereicht, in denen sich genau diese schnelle und statistisch signifikant überlegene frakturrisikosenkende Wirksamkeit von Abaloparatid gegenüber Teriparatid zeigt, und zwar für nichtvertebrale major osteoporotische und Hüftfrakturen. Insbesondere die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Hüftfraktur um 17 Prozent unter Abaloparatid unterstreicht den hohen medizinischen Nutzen unseres Arzneimittels.

Ich möchte an dieser Stelle auch darauf verweisen, dass die hier vorliegende Evidenz erstmalig den Vergleich der frakturrisikosenkenden Wirkung zwischen zwei osteoanabolen Therapien ermöglicht und insbesondere vor dem Hintergrund des Paradigmenwechsels in der Osteoporose-Therapie eine hohe Bewertungsrelevanz hat. Wir sind somit davon überzeugt, dass basierend auf der gesamten verfügbaren Evidenz für Abaloparatid ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen gegenüber Teriparatid besteht.

Ich möchte nun zum Schluss kommen. Die dringende Notwendigkeit einer weiteren osteoanabolen Therapie vor dem Hintergrund der langjährigen Erkrankung und limitierten Verfügbarkeit anderer Osteoanabola-Therapien hat durch den Paradigmenwechsel in der Osteoporose-Therapie eine noch größere Relevanz erlangt. Dieser Paradigmenwechsel, also eine distinkte Therapieentscheidung zwischen antiresorptiven und osteoanabolen Therapien, basierend auf dem jeweiligen Frakturrisiko, bedingt auch, dass für die Bewertung eines osteoanabolen Arzneimittels, also Abaloparatid, alleinig osteoanabole Arzneimittel, das heißt Teriparatid oder Romosozumab, als zVT infrage kommen. Zusammenfassend steht mit Abaloparatid nun eine neue, dringend benötigte, wirksame, das heißt frakturrisikosenkende und sichere osteoanabole Therapieoption für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zur Verfügung. – Ich freue mich nun auf die weitere Diskussion, und wir stehen für Fragen gerne bereit. Vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau von Wulffen und Herr Wüstenberg. – Ich hätte eine erste Frage an die Kliniker, die die Versorgungsrealität betrifft. Wie gestaltet sich der aktuelle Therapie-Algorithmus bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen? Handelt es sich hierbei um eine sequenzielle Therapie, die zunächst aus einer osteoanabolen Therapiephase und einer anschließenden antiresorptiven Phase besteht? Unterscheidet sich die Therapie zwischen Frauen mit einem erhöhten und Frauen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko? – Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Frau Dr. Thomasius, Sie haben sich gemeldet.

Frau Dr. Thomasius (DGO): Zwei Fragen waren das. Das eine ist, ob für postmenopausale Frauen ob die Therapiesequenz immer aus einer osteoanabolen und einer antiresorptiven Therapiesequenz besteht. Die Antwort ist nein; denn die Entscheidung, welche eine Therapie eingeleitet wird, hängt am Frakturrisiko. Jetzt sagen wir einmal, zum Glück ist nicht jede Patientin eine Patientin mit einem Frakturrisiko oberhalb von 10 Prozent, berechnet für drei Jahre für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen. Das sind die sogenannten Hochrisikopatientinnen, und das betrifft nicht jede Frau. Wenn aber eine osteoanabole Therapiesequenz durchgeführt wird, hat diese immer im Anschluss eine weitere Therapiesequenz zur Folge. – Das ist die erste Frage, die ich beantworten wollte. Bei der zweiten wäre ich dankbar, wenn sie noch einmal wiederholt werden könnte.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Sie haben es gerade angesprochen, das Frakturrisiko als Merkmal: Wie unterscheidet sich die Therapie bei Frauen mit einem erhöhten gegenüber solchen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko?

Frau Dr. Thomasius (DGO): Vielen Dank für die Wiederholung der Frage. Eben genau darin, dass bei einem deutlich erhöhten Frakturrisiko in der Leitlinie festgehalten ist, wenn es möglich ist, sollte in diesem Falle die erste Therapiesequenz osteoanabol sein, und prinzipiell soll eine osteoanabole Therapiesequenz bei Hochrisikopatientinnen, also denjenigen mit einem Frakturrisiko über 10 Prozent, eine osteoanabole Therapiesequenz sein – mit der Einschränkung, dass die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin gesagt hat, das entspricht nicht der Versorgungsrealität und geht in der Sollentscheidung nicht mit, sondern

sie hat gesagt, eine „Sollte-Entscheidung“. Aber insgesamt ist dieser Empfehlungsgrad hoch. Das heißt, wir haben unterschiedliche Therapieempfehlungen für ein moderates oder ein sehr hohes Frakturrisiko.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Maus, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Maus (DVO): Vielen Dank für die Gelegenheit, sich dazu äußern zu dürfen. Natürlich würde ich Frau Dr. Thomasius in den Punkten völlig Recht geben. Die Unterscheidung zwischen erhöhtem und deutlich erhöhtem Frakturrisiko, die Sie angesprochen haben, ist im Grunde genommen nur, ergänzend erwähnt, das, was wir in der DVO-Leitlinie jetzt mit diesen unterschiedlichen Therapieschwellen definiert haben. Wir haben einmal die Therapieschwelle mit einem Frakturrisiko zwischen 5 und 10 Prozent und oberhalb von 10 Prozent, Dreijahresfrakturrisiko. Dieses deutlich erhöhte Frakturrisiko wäre das, was man bei den Patientinnen dann praktisch so bezeichnen könnte, die diese osteoanabole Schwelle überschritten haben. Da wäre es in der Tat so, dass die Sequenztherapie, wie eben ausgeführt, so empfohlen wäre, dass man initial osteoanabol behandelt und im Anschluss antiresorptiv.

Bei den Patientinnen darunter, also denen, die ein erhöhtes Frakturrisiko haben, wäre es so, dass man normalerweise bis auf wenige Ausnahmen mit einem antiresorptiven Medikament anfangen würde. Einen Unterschied macht vielleicht noch – das ist in dem, was Frau von Wulffen gesagt hat, zur Sprache gekommen – dieses Thema imminentes Frakturrisiko. Wenn beispielsweise aufgrund von Vorfrakturen sozusagen unmittelbar eine Fraktur droht, dann wäre es in der Leitlinie von der Empfehlung her so, dass man in diesem Bereich zwischen 5 und 10 Prozent schon mit einer osteoanabolen Therapie beginnen könnte.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Maus. – Gibt es noch Ergänzungen oder Fragen? – Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Ich hätte daran anschließend gleich eine Frage, und zwar: Verstehe ich das richtig, dass in der Praxis bei allen Osteoporose-Patientinnen regelhaft die Bestimmung des Dreijahresfrakturrisikos vorgenommen wird?

Frau Nies (amt. Vorsitzende): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Schmidmaier (DVO): Die Antwort ist ja. Das ist die Grundlage der aktuell gültigen Leitlinie. Das wird bei allen Patientinnen bestimmt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Schmidmaier. – Frau Schultz, ist die Frage beantwortet?

Frau Schultz (GKV-SV): Ja, vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Dann hätte ich Frau Bickel.

Frau Bickel (KBV): Ich habe eine Frage zur Fachinformation, erst einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. Habe ich das richtig gelesen, dass Ihr Präparat 18 Monate maximal gegeben werden sollte? Ist das richtig?

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Ich kann gerne darauf eingehen. Vielen Dank, Frau Bickel, für die Nachfrage. Ganz genau, laut Fachinformation ist die Gesamtbehandlungsdauer auf 18 Monate begrenzt.

Frau Bickel (KBV): Habe ich auch richtig gelesen, dass in der Fachinformation steht, dass nach Abschluss dieser Therapie mit Abaloparatid die Patienten anderen Osteoporosebehandlungen zugeführt werden können – also können, nicht müssen. Habe ich das auch richtig verstanden?

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Ganz genau. Das entspricht dem Wortlaut der Fachinformation und spiegelt sich, glaube ich, auch in dem wider, was wir eben zur Therapie der Osteoporose gehört haben. Es ist eine langjährige, behandlungsbedürftige Erkrankung. Mit Abaloparatid steht nun ein Baustein für diese langjährige Therapie zur Verfügung. Wenn die Patienten ein hohes Frakturrisiko aufweisen, sprich: eine osteoanabole Therapie benötigen, steht mit Abaloparatid nun eine weitere osteoanabole Therapieoption zur Verfügung.

Frau Bickel (KBV): Okay, vielen Dank. Wenn ich gleich anschließen darf, Frau Nies, ich habe noch eine weitere Frage. Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement die kardialen Risiken von Romosozumab erwähnt. Wie ich dem EPAR entnehmen konnte, sind auch unter Abaloparatid Palpitationen, Hypotonie usw. aufgetreten. Vielleicht können Sie einmal sagen, wie Sie das einschätzen. Vielleicht können auch die Kliniker einschätzen, wie Sie das unter diesem Medikament beurteilen.

Dann würde ich gerne zum Osteosarkomrisiko nachfragen, das zumindest bei Mäusen oder Ratten aufgetreten ist. Das scheint auch der Grund zu sein, warum die EMA gesagt hat, dass Abaloparatid auf eine Dauer von 18 Monaten beschränkt werden soll.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Dann sind Sie noch einmal dran, Frau von Wulffen.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Sehr gerne. Vielen Dank, Frau Bickel, für diese Fragen zum Sicherheitsprofil von Abaloparatid. Ich würde starten und gerne gleich an meine Kollegin, Frau Landscheidt, zur medizinischen Einordnung geben. Ich glaube auch, dass die anwesenden klinischen Experten und Expertinnen dazu bestimmt noch einen wertvollen Beitrag leisten können, die bereits erste Erfahrungen aus der Anwendung haben. Grundsätzlich ist es richtig, dass in der Fachinformation die Palpitationen zum Beispiel genannt werden. Das liegt daran, dass in unserer zulassungsbegründenden Studie bei den Palpitationen ein Signal aufgetreten ist und somit ein entsprechender Hinweis in die Fachinformation übertragen wurde.

Zur Einordnung wurden kardiale Sicherheitsaspekte für Abaloparatid recht umfangreich in klinischen Studien und klinischer Evidenz bewertet und analysiert, sodass es nicht zu Kontraindikationen oder Ähnlichem in diesem Komplexbereich, nenne ich es einmal, gekommen ist, auch in der Zulassung und in der Fachinformation. Wir haben hier einerseits die Daten aus der ACTIVE-Studie vorliegen, in der ein Nachteil oder ein erhöhtes Auftreten von Palpitationen festgestellt wurde, auch wenn das selten der Fall war. In der Regel traten diese Ereignisse recht frühzeitig, also in den ersten Wochen der Behandlung, auf und nahmen dann entsprechend wieder ab, sodass in der Praxis darauf hingewiesen werden muss oder sollte, dass die Patienten diese Nebenwirkung erfahren können, dass dem aber mit entsprechenden Maßnahmen entgegengewirkt werden kann, und es kam kaum zu Therapieabbrüchen aufgrund dieser Ereignisse.

Darüber hinaus wurde sich die kardiale Sicherheit oder kardiovaskuläre Sicherheit von Abaloparatid noch weitergehend angeschaut, auch unter Berücksichtigung der Real-World-Evidence. Auch da gab es keinerlei Anhaltspunkte für Sicherheitsbedenken, die den Einsatz von Abaloparatid oder dessen Wirksamkeit einschränken würden. – Ich übergebe an dieser Stelle gerne das Wort an meine Kollegin, Frau Landscheidt, die das vielleicht klinisch etwas konkreter einordnen und auch auf die Osteosarkome eingehen kann.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Bitte.

Frau Landscheidt (Theramex Ireland Limited): Zusätzlich zu der vorliegenden Evidenz zum kardiovaskulären Risiko bei Abaloparatid, die meine Kollegin, Frau von Wulffen, bereits genannt hat, liegt uns ein Review des US FDA Adverse Event Reporting System vor, da das Medikament in den USA bereits seit einigen Jahren zugelassen ist. Dort gab es keine unverhältnismäßigen Sicherheitssignale in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Darüber hinaus gibt es eine klinische Studie an japanischen Patientinnen und Patienten und eine Knochenbiopsie-Studie. Auch die brachten keine neuen kardiovaskulären Erkenntnisse zutage – dies nur ergänzend.

Wir können hier wirklich über einiges an vorliegender Evidenz sprechen. Ich möchte noch sagen, dass, wenn man an Patientinnen denkt, die kardial vorerkrankt sind – darauf wird in der Fachinfo unter Abschnitt 4.4 bereits eingegangen –, so sind dort ein Blutdruckstatus, ein kardialer Status und auch ein EKG empfohlen und die Patientinnen seien auf eine Verschlechterung ihrer Herzerkrankung zu überwachen - das ergänzend zum kardiovaskulären Risiko. Bevor ich etwas zu den Osteosarkomen unter Parathormon-Analoga sage, würde ich gerne zu diesem Aspekt noch den Klinikern und Klinikern die Möglichkeit geben, etwas zu sagen, wenn es etwas zu ergänzen gibt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Ja, das machen wir gerne. Herr Maus hat die Hand noch oben.

Herr Prof. Dr. Maus (DVO): Ich kann gerne etwas dazu sagen. Von der klinischen Anwendung her ist es so, dass es bisher Einzelfälle sind, bei denen ich das zumindest angewendet habe. Tatsächlich ist es so, dass man da kein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Problemen oder insbesondere Palpitationen feststellt. Was wir sowohl beim Teriparatid als auch jetzt beim Abaloparatid sehen, ist, dass es scheinbar zu orthostatischen Problemen und auch Schwindel kommen kann, insbesondere initial, also zu Beginn der Behandlung, was sich aber in aller Regel relativ schnell beruhigt. Wie gesagt, das sind bisher Einzelfälle, die ich damit behandelt habe, aber das, was in den Studien oder einer Studie scheinbar aufgetreten ist, spiegelt sich momentan in der klinischen Praxis nicht wider.

Ohne Frau Landscheidt vorgreifen zu wollen, aber dieses Osteosarkomen-Problem gab es beim Teriparatid im Grunde genommen auch. Das war initial da, wo das beobachtet wurde und hat damals dazu geführt, dass Teriparatid auch erst für 18 Monate zugelassen war. Im späteren Verlauf hat sich herausgestellt, dass Osteosarkome nicht vermehrt aufgetreten sind. Ich nehme an, dass deshalb die Behandlungsdauer auf 24 Monate ausgedehnt worden ist. Tatsächlich ist es so: Ich habe zumindest von der klinischen Beobachtung her keinen Patienten gehabt, der nach der Anwendung von Teriparatid meines Wissens ein Osteosarkom entwickelt hat, und ich wüsste auch aus der Literatur, ehrlich gesagt, keinen, wo das wirklich stattgefunden hat.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Maus. – Herr Schmidmaier hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidmaier (DVO): Zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen wollte ich für alle, die nicht so tief im Thema sind, zum Vergleich zum Romosozumab anmerken, dass das sehr unterschiedliche Aspekte sind. Bei Romosozumab ging es um ein erhöhtes Auftreten von Schlaganfällen. Hier geht es um einen eher physiologischen Effekt der Parathormon-Analoga auf den Parathormon-Rezeptor, der zur Gefäßerweiterung führt, und durch die Gefäßerweiterung steigt die Herzfrequenz sowohl unter dem lange zugelassenen Teriparatid als auch unter dem Abaloparatid um acht Schläge im Schnitt pro Minute an. Das spüren manche Patienten, manche Patienten spüren das nicht. Das ist also eine physiologische

Anpassung an eine physiologische Rezeptormodulation. Das ist aus meiner Sicht etwas ganz Anderes als ein fragliches erhöhtes Schlaganfallrisiko unter anderen Substanzen.

Es ist fraglich, ob das wirklich vorhanden ist, aber hier muss man sagen, wir reden über ganz unterschiedliche Dinge, die sicherlich aus ärztlicher Sicht gut einschätzbar sind, auf die man reagieren kann und bei denen nicht mit lebensbedrohlichen Zuständen zu rechnen ist, die in der bisherigen Datenlage auch nicht aufgetreten sind.

Bezüglich Punkt zwei darf ich Herrn Maus ergänzen: Die Leitlinie hat sich in der aktuellen Version dezidiert zu dem Osteosarkom-Risiko ausgesprochen. Da gibt es gute Langzeitbeobachtungen, die publiziert sind und hier keine Auffälligkeiten gezeigt haben, sodass wir aus Klinikersicht bei dieser kurzen Therapiedauer mit keinen Problemen rechnen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Jetzt hat sich Frau Thomasius gemeldet, und ich habe noch Herrn Rascher, weiß aber nicht, ob es zu diesem Punkt ist, weil er sich vorher schon gemeldet hatte, aber zunächst Frau Thomasius.

Frau Dr. Thomasius (DGO): Ich will noch ergänzen, dass uns das Geschehen einer Palpitation über die Therapien mit Teriparatid bekannt ist, und gleiches sehen wir bei Abaloparatid. Das ist keine schwere Nebenwirkung, und sie hat auch in den Studien zu keinem schweren Ereignis geführt, keinem serious adverse event. Es ist etwas Vorübergehendes, worüber man die Patienten aufklärt, was die übrigens in der Aufklärung sehr ernst nehmen. Kein Mensch mag es gerne, wenn irgendetwas am Herz ist, also ein Thema, bei dem prinzipiell in der Aufklärung zur Medikation Zeit vergeht. Aber es ist jedes Mal so ausgegangen, dass es, wenn überhaupt, etwas Vorübergehendes gewesen ist und nicht zu einem schwerwiegenden Event geführt hat. Zum Osteosarkom-Risiko, denke ich, wird jetzt Frau Landscheidt etwas sagen, vielleicht kann man danach noch etwas ergänzen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Rascher, möchten Sie zu diesem Thema sprechen, oder hatten Sie sich zu einem anderen Punkt gemeldet?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich wollte die Studienlage noch einmal diskutieren, was die Nebenwirkungen betrifft. Osteosarkome bei Ratten sind sehr häufig, das kann man auf den Menschen nicht übertragen. Aber was ich bezüglich der Nebenwirkungen erwähnen möchte: In der Studie waren Therapieabbrüche unter Abaloparatid signifikant häufiger als unter Teriparatid, und das muss man beachten. Das waren 9,8 Prozent versus 6,7 Prozent, und das war statistisch signifikant. Wir können über die Langzeit-Nebenwirkungen noch wenig sagen. Wenn wir bei den Nebenwirkungen bleiben, es scheinen unter Abaloparatid Hyperkaliämien etwas seltener aufzutreten, dabei unerwünschte kardiale Ereignisse etwas häufiger, möglicherweise weil die Substanz etwas schneller und heftiger mit der Wirkung beginnt. Aber ich sage nachher noch etwas zur generellen Studienlage.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Bevor ich Frau Landscheidt das Wort gebe, noch einmal Frau Bickel dazu.

Frau Bickel (KBV): Vielen Dank, Herr Professor Rascher, für diesen Hinweis, was die Therapieabbrüche angeht. Ich würde gerne den pharmazeutischen Unternehmer fragen, aus welchen Gründen sie häufiger die Therapie abgebrochen haben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Landscheidt oder Frau von Wulffen, wer macht das?

Frau Landscheidt (Theramex Ireland Limited): Ich kann das gerne einordnen. Weil wir gerade zum Osteosarkom-Risiko drei offene Fäden in der Luft haben noch abschließend vielleicht zu dem, was meine Vorrednerinnen und Vorredner dazu gesagt haben: Bitte lassen Sie uns nicht

vergessen, natürlich liegt uns die Sicherheit der Patientinnen am Herzen. Es gibt einen entsprechenden Aspekt zu den Osteosarkomen in der Fachinformation von Abaloparatid, wie dies auch bei Teriparatid der Fall ist. Es gab dann den Aspekt der Langzeit-Nebenwirkungen, zu denen wir durchaus etwas sagen können. Es liegen einige Daten aus dem Versorgungsalltag der USA vor. Vielleicht möchte meine Kollegin, Frau von Wulffen, gleich noch zu den Langzeit-Nebenwirkungen ergänzen.

Herr Rascher sprach die Therapieabbrüche an. Da ist es so, dass wir in der Tat häufiger Therapieabbrüche – ich rede jetzt von der ACTIVE-Studie – unter Abaloparatid als unter Teriparatid verzeichnen konnten. Dies war vor allen Dingen wegen nicht schwerwiegender Nebenwirkungen wie Schwindel und der genannten Palpitationen der Fall. Ich gebe zu bedenken, dass Palpitationen, wie Frau Thomasius sagte, nichts klinisch Schlimmes sind, aber subjektiv sehr unangenehm sein können.

Ich gebe zu bedenken, dass es sich bei der ACTIVE-Studie so verhielt, dass der Abaloparatid-Arm verblindet und der Teriparatid-Arm Open Label war. Man hat also das in der Apotheke verfügbare Medikament von Teriparatid, diesen Pen, benutzt. Die Patientinnen wussten also auch, was die eventuell häufigen Nebenwirkungen von Teriparatid waren, wie Palpitationen gerade zu Beginn und vielleicht auch einmal Schwindel. Wenn ich allerdings weiß, dass dies ein erprobtes, zugelassenes Medikament ist, dann macht mir eine solche Nebenwirkung wahrscheinlich weniger Sorge und führt nicht zum Therapieabbruch, wie das vielleicht bei einem verblindeten, noch nicht bekannten Medikament der Fall ist.– Ich gebe gerne meiner Kollegin, Frau von Wulffen, die Möglichkeit, zu ergänzen.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Es wurde schon einiges eingeordnet. Ich würde gerne einen Rundumschlag, nenne ich es mal, zur Sicherheit von Abaloparatid basierend auf unseren Studienergebnissen geben, da das auf verschiedenen Ebenen angesprochen wurde. In der zulassungsbezüglichen Studie ACTIVE sehen wir keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich jeglicher unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse. Wir sehen, das ist richtig, wie eben von Herrn Rascher angesprochen, einen signifikanten Nachteil für Therapieabbrüche aufgrund von UE. Diese sind insgesamt eher selten, also unter 10 Prozent. Sie haben es schon genannt.

Im Ausmaß ist es ein sehr geringer Unterschied. Die untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalles liegt gerade so knapp über der Eins. Die häufigsten UE, Frau Landscheidt hat es eben angesprochen, die zu einem Therapieabbruch geführt haben, waren Übelkeit in 1,6 Prozent der Fälle im Abaloparatid-Arm, Schwindel 1,4 Prozent, Kopfschmerzen 1,2 Prozent und Palpitationen 0,9 Prozent, also alles selten auftretende Ereignisse und auch nicht schwer, nicht schwerwiegend.

Auf der Ebene der SOC und PT, das haben wir im Dossier vollumfänglich dargestellt, gibt es vereinzelt Vorteile oder Effekte, die zugunsten von Abaloparatid ausfallen, das wurde eben schon angesprochen, zum Beispiel auf der Ebene der Hyperkalzämie, und einzelne signifikante Effekte auf der Ebene der SOC und PT, die auf einen Nachteil hinweisen. Insgesamt, wenn wir uns die Gesamtheit der Ergebnisse anschauen, sind es wirklich vereinzelt Effekte auf der Ebene der SOC und PT, in denen signifikante Effekte auftreten. Die Signifikanz liegt auf jeglichen unerwünschten Ereignissen. Auf der Ebene der schweren oder schwerwiegenden Ereignisse haben wir keine signifikanten Effekte. Insgesamt liegen da sowohl Effekte zugunsten als auch zuungunsten von Abaloparatid vor, die sich jedoch in keinem bewertungsrelevanten Ergebnis im Kontext der Nutzenbewertung ableiten lassen.

Darüber hinaus haben wir die Real-World-Evidence-Daten, in denen insbesondere die kardiovaskulären Ereignisse dezidiert untersucht wurden. Da ging es vor allem um MACE-Ereignisse, also Major adverse cardiovascular events. Auch da sehen wir keinen signifikanten Effekt oder Unterschied im Vergleich zu Teriparatid. Auch da wurden Arrhythmie-Ereignisse mit untersucht. Auch da sehen wir keinen Nachteil. Ganz im Gegenteil, sogar positive Trends, teils statistische Signifikanz.

Insgesamt kommen wir somit zu dem Schluss, dass Abaloparatid aus unserer Sicht ein gut handhabbares Sicherheitsprofil hat, was den Nutzen, den wir bei Abaloparatid gegenüber Teriparatid sehen, also die frakturrisikosenkende Wirksamkeit, nicht abschwächt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Bickel, haben Sie noch Fragen? Ansonsten würde ich Herrn Rascher noch mal die Möglichkeit geben, auszuführen.

Frau Bickel (KBV): Nein, vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Rascher, möchten Sie noch ergänzende Anmerkungen zu den Studien machen?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ja, ich wollte noch etwas zu dem Studiendesign fragen bzw. bemerken. Letzten Endes ist Teriparatid die Vergleichstherapie. Dieses Medikament ist für 24 Monate zugelassen und entwickelt auch über 24 Monate seine volle Wirkstärke. Warum hat man diese Studie, die ACTIVE-Studie, nur 18 Monate laufen lassen? – Das ist eine Frage.

Die zweite Frage ist: Wie kann es sein, dass man den Komparator nicht verblindet? So etwas darf es doch heute nicht mehr geben, so aufwendige Studien zu machen, und dann verblindet man den Komparator nicht. Jetzt zu den Ergebnissen: Das war meine Frage zu den Ergebnissen. Wenn Sie die Wirksamkeit von Abaloparatid in der ACTIVE-Studie mit Teriparatid vergleichen, dann gibt es keine Unterschiede. Das heißt, aus allem, was man bei der Datenlage, die uns vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt wird, erkennen kann, ist, dass Abaloparatid und Teriparatid gleich wirksam sind und vielleicht auch die gleichen unerwünschten Nebenwirkungen haben. So sieht es doch im Moment aus, und wir sehen keinen wirklichen Zusatznutzen. Das ist schade, weil man das vielleicht in einer sauberen Studie, wie ich das oben beschrieben habe, hätte zeigen können.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Rascher. – Wer möchte vonseiten des pU? – Frau von Wulffen, bitte.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Vielen Dank, Herr Rascher, für die Fragen zu unserer Evidenz, die ich gerne beantworte und einordne. Ich beginne mit dem ersten Punkt, den Sie angesprochen haben, der Studiendauer, die in der Studie ACTIVE auf 18 Monate begrenzt war, und der Frage, die daran angegliedert war, inwiefern das für den Vergleich gegenüber Teriparatid relevant ist, das bis zu einer maximalen Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten angewandt werden kann.

Die Studie ACTIVE wurde für 18 Monate geplant. Das entspricht der maximal zulässigen Gesamtbehandlungsdauer laut Fachinformation für Abaloparatid. Wir als Unternehmen Theramex waren in die Studienplanung und Durchführung nicht eingebunden. Von daher hatten wir in dem Kontext keine Einflussmöglichkeit. Nichtsdestotrotz möchte ich darauf hinweisen, dass aus unserer Sicht diese 18 Monate eine relevante Bewertungsbasis darstellen. Ich habe es eingangs erwähnt, das Therapieziel in der vorliegenden Indikation ist die Vermeidung von Frakturen, und wenn wir innerhalb von 18 Monaten eine Vermeidung von Frakturen sehen, ist das bereits ein relevanter Effekt, der ein relevantes Ergebnis darstellt.

Darüber hinaus wurde Teriparatid initial auch für 18 Monate zugelassen. Auch für 18 Monate Teriparatid-Anwendung wurde von der EMA eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz abgegeben. Das heißt, in diesen 18 Monaten können wir von einem aktiven, wirksamen Vergleich gegenüber Teriparatid ausgehen. Es gibt keine Evidenz, die nachweist, dass sich die frakturrisikosenkende Wirksamkeit zwischen Monat 18 und 24 maßgeblich ändert. Es gibt Analysen, in denen die Änderung hinsichtlich der Knochenmineraldichte unter Teriparatid zwischen Monat 18 und Monat 24 untersucht wird, und vornehmlich werden da keine signifikanten Änderungen festgestellt.

Es ist richtig, dass Teriparatid inzwischen – darüber haben wir eben im Kontext des Osteosarkom-Risikos gesprochen – für einen längeren Behandlungszeitraum grundsätzlich zugelassen ist. Nichtsdestotrotz ist vor dem Hintergrund der Wirksamkeitsbewertung in diesem Fall auch innerhalb von 18 Monaten ein relevanter Versorgungszeitraum abgedeckt und eine entsprechende Bewertung möglich.

Die Verblindung des Komparators Teriparatid war im Rahmen der Studie leider nicht möglich, da es sich um ein im Handel verfügbares Produkt gehandelt hat, was zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung verwendet werden musste, sodass eine Verblindung nicht möglich war. Gleichwohl möchte ich darauf hinweisen, dass die Studie ACTIVE als doppelblinde Studie durchgeführt wurde. Es gab auch einen Placeboarm, in dem entsprechend eine Verblindung stattgefunden hat, wenn wir uns die Ergebnisse dieser Studie anschauen. Die Sicherheit haben wir eben diskutiert, von daher würde ich mich jetzt auf die Wirksamkeit fokussieren, die gerade von Ihnen angesprochen wurde.

Wir haben hier – ich muss etwas ausholen – eine etwas ungewöhnliche Situation, nenne ich es mal, und zwar haben wir zwei verschiedene Studienpopulationen, die wir uns in der Bewertung und auch im Dossier angeschaut haben. Es gibt einerseits die Gesamtstudienpopulation, die für den Vergleich von Abaloparatid gegenüber Placebo hinsichtlich der frakturrisikosenkenden Wirksamkeit für vertebrale Faktoren gepowert war. Gleichzeitig war diese Studie für den Vergleich gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Knochenmineraldichte und des Auftretens von Hyperkalzämien gepowert. In dieser Gesamtstudienpopulation sehen wir signifikante Effekte gegenüber Teriparatid hinsichtlich der Vermeidung von major osteoporotischen Frakturen. Dieses Ergebnis möchte ich nicht unter den Tisch fallen lassen, das ist eine Reduktion des Risikos um 55 Prozent.

Sie haben richtig angesprochen, im Dossier haben wir ergänzend oder zusätzlich Ergebnisse ohne zwei Studienpopulationen dargestellt, und zwar wurden die Studienzentren 131 und 132 aus der Analyse ausgeschlossen. Hintergrund dazu ist eine Anfrage der EMA, der im Rahmen der Zulassung stattgegeben wurde, diese beiden Studienzentren auszuschließen, da in einem der beiden Studienzentren Abweichungen hinsichtlich der GCP-konformen Durchführung festgestellt wurden. Im Dossier haben wir transparent sowohl die Gesamtstudienpopulation als auch die Studienpopulation ohne diese beiden Studienzentren dargestellt, um in dem Kontext eine Bewertung vorzunehmen, inwieweit die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation heranziehbar sind, also inwieweit sich die GCP-Findings, die aufgetreten sind, auf die Ergebnisse auswirken können.

Insgesamt sehen wir sehr konsistente Effekte. Es ist richtig, dass wir die statistische Signifikanz bei den major osteoporotischen Frakturen unter Ausschluss der beiden Studienzentren aufgrund des Powerverlusts verlieren. Nichtsdestotrotz sehen wir überall die positiven Trends und sehr konsistente Ergebnisse. In der Gesamtstudienpopulation sehen wir, wie angesprochen, die Signifikanz aufgrund der höheren Power. Darüber hinaus haben wir

inzwischen Daten aus dem Versorgungsalltag vorliegen, die wir im Rahmen der Stellungnahme eingereicht haben. Auch hier geht es um den Vergleich gegenüber Teriparatid. Hier sehen wir signifikante Vorteile hinsichtlich der frakturrisikosenkenden Wirksamkeit, und zwar nicht nur für die major osteoporotischen Frakturen, sondern auch für nichtvertebrale Frakturen und für Hüftfrakturen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau von Wulffen. – Herr Rascher, ich nehme an, Sie nehmen darauf Bezug.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ja, ein kleiner Kommentar: Man kann doch nicht wirklich Studiendaten von Zentren, die nicht adäquat gearbeitet haben, hier einbringen. Wir brauchen saubere Studien, und die Studienlage ist doch entscheidend. Es ist vielleicht schade, dass das so gekommen ist, aber man kann das jetzt nicht als Argument anbringen und Trends, Trends, Trends helfen uns nicht. Wir brauchen saubere Daten. Ich stelle noch einmal fest, dass eindeutig gezeigt worden ist, dass Abaloparatid nicht besser und nicht schlechter als Teriparatid ist. Das ist das, was Sie uns vorlegen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Ich habe auf der Liste Frau Preukschat, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Schmidmaier.

Frau Preukschat (IQWiG): Es ist schon sehr viel gesagt worden, auch zu den Ergebnissen. Ich möchte bestätigen, wenn man die Analyse anschaut, in der die Studienzentren, die nicht GCP-konform gearbeitet haben, ausgeschlossen sind, dann sehen wir keinen statistisch signifikanten Effekt bei den major osteoporotischen Frakturen. Ohne einer wie auch immer gearteten möglichen Bewertung irgendwann vorwegzugreifen, denke ich, das wäre die Analyse, auf die wir in der Nutzenbewertung schauen würden. Alle anderen Vorteile, die man bei der Knochenmineraldichte sieht, sind in Endpunkten, die aus unserer Sicht nicht patientenrelevant sind. Das heißt, wir sehen nach 18 Monaten auf der Nutzenseite, wie Herr Rascher vollkommen richtig gesagt hat, keine Effekte. Wir sehen aber Nachteile, unter anderem beim Abbruch wegen UE. Auch das wurde schon angesprochen.

Aus Sicht des IQWiG halten wir eine Mindeststudiendauer von 24 Monaten definitiv für erforderlich, insbesondere, um Effekte auf eine mögliche Frakturrisikoreduktion anzuschauen. Warum halten wir das für sinnvoll? Das ist konsistent zu dem Vorgehen in der Romosozumab-Bewertung. Es ist konsistent zu dem Vorgehen in unserer langen Nutzenbewertung A19-10. Wir haben deshalb die Daten hier nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Frage, die ich an den pharmazeutischen Unternehmer gestellt hätte, hat Herr Rascher schon gestellt. Warum hat er nicht ein anderes Studiendesign mit einer Folgebehandlung im Abaloparatid-Arm mit Alendronsäure vorgelegt, wie sie in der Praxis Gang und Gäbe ist – auch das haben wir heute schon gehört – und einer Beobachtung des Teriparatid-Arms über 18 Monate hinaus? Denn wir wissen einfach nicht, welche Ergebnisse sich in einer solchen Studie ergeben würden. Teriparatid, auch das wurde gesagt, ist ein Knochenaufbau-Präparat, und es ist unklar, inwiefern das Frakturrisiko unter Teriparatid über 18 Monate hinaus weiter sinkt. Diese Studie hätten wir uns gewünscht.

Ansonsten kann ich nur sagen, bei der vorgelegten Real-World-Evidenz, die angesprochen wurde, sehen wir grundsätzlich keinen Anlass, in dem Kontext, in dem wir eine RCT vorliegen haben, ergänzend auf nicht randomisierte Daten zu gehen. Auch diese Daten liefern übrigens nur Daten über einen Zeitraum von 18 Monaten, was wir nicht als ausreichend erachten. – Das wäre so weit mein Statement. Fragen habe ich keine mehr.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Ich habe nur eine kurze Frage: Ich meine, gelesen zu haben, dass Teriparatid eigentlich erst auch nur für 18 Monate zugelassen war. Wenn Sie das bestätigen, könnten Sie erläutern, warum das dann auf 24 Monate verlängert worden ist, welche Gründe es dafür gegeben hat?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau von Wulffen, bitte.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Ich kann gern kurz etwas dazu sagen. Ich hatte es schon erwähnt. Das ist richtig. Teriparatid wurde initial auch für 18 Monate zugelassen. Innerhalb dieser 18 Monate hat die EMA eine positive Nutzen-Risiko-Bilanz, also eine positive Zulassung ausgesprochen. Der Grund dafür war, dass die ursprüngliche Zulassungsstudie von Teriparatid vorzeitig abgebrochen wurde, da Daten über 18 Monate vorlagen, aufgrund dieses Osteosarkom-Risikos, das im Raum stand, was schon diskutiert wurde. Die Zulassung wurde im weiteren Verlauf auf maximal 24 Monate verlängert, da nachgewiesen werden konnte, dass kein erhöhtes Risiko besteht, also das Sicherheitsprofil auch über einen Zeitraum von 24 Monaten gut handhabbar und managebar ist und auch die Knochenmineraldichte bis zu 24 Monaten aufrechterhalten wird.

Gleichzeitig ist es aber aus unserer Sicht so, dass innerhalb dieser 18 Monate – Sie haben es angesprochen – bereits ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis vorliegt, also schon eine Wirksamkeit da ist, und es vor dem Hintergrund aus unserer Sicht eine bewertungsrelevante Datengrundlage darstellt, um den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Abaloparatid in diesem Zeitraum zu bewerten. Aus unserer Sicht stellt die Gesamtschau der Evidenz, die wir vorliegen haben – und das ist das, was die EMA herangezogen hat –, sowohl Daten aus der RCT-ACTIVE als auch aus dem Versorgungsalltag die Datenbasis dar, auf der wir aus den genannten Gründen der frakturrisikosenkenden Wirksamkeit bei einigen Frakturlokalisationen und gleichzeitig einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil einen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen ableiten.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, haben Sie noch Fragen?

Frau Dr. Wenzel-Seifert (DKG): Nein, vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Dann habe ich in der Liste jetzt Herrn Schmidmaier. Ich weiß nicht, zu welchem Punkt Sie sich gemeldet haben. Danach noch Frau Landscheidt.

Herr Prof. Dr. Schmidmaier (DVO): Zu dem kreisenden Sammelsurium, über das wir gesprochen haben. Wir hatten als Punkt eingebracht, dass die Vergleichstherapie für Abaloparatid Teriparatid sein sollte. Ich glaube, darum kreisen aktuell die Diskussionen, auch die Diskussion von Herrn Rascher, dass Abaloparatid hier mit Teriparatid verglichen worden ist und aufgrund des Wirkmechanismus auch verglichen werden sollte. Deshalb, das wollte ich hier wahrscheinlich jetzt vorwegnehmen, noch mal unseren Punkt – aber ich glaube, er passt hier sehr gut –, dass Teriparatid oder die Osteoanabolika hier die adäquate Vergleichstherapie sind.

Der Punkt, den Frau Preukschat genannt hat, ob es 24 Monate sein müssen oder 28 Monate auch zulässig sind, war einer der Punkte, den wir als DVO in die Diskussion bringen wollten. Der wurde gerade durch meine Vorrednerin, Frau von Wulffen, beantwortet, dass auch für Teriparatid diese frühe Wirksamkeit gezeigt werden konnte. Wir reden hier über Osteoanabolika, wir reden nicht mehr über Antiresorptiva, sondern über Medikamente, die, wie Herr Professor Maus am Anfang gesagt hat, deshalb eingesetzt werden, weil sie in den ersten ein bis zwei Jahren wirken sollen, weil dort das Frakturrisiko am höchsten ist und danach abfällt. Genau in dieser Therapiesituation, in der die Medikamente schnell wirksam

sein sollten, soll dieses Medikament eingesetzt werden. Dafür ist es geprüft worden. Gerade das frühe Einsetzen der Wirksamkeit ist das, was wir von dem Medikament erwarten. Deshalb wäre es gut gewesen, hätte man es auch noch nach 24 Monaten und später in randomisierten kontrollierten Doppelblindstudien untersucht, aber letztlich war der Fokus der Studie genau das, was wir eigentlich wissen wollten. – Das wollte ich noch ergänzen und vielleicht schon auf die nächste Diskussion überleiten.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Thomasius, Sie haben auch die Hand gehoben.

Frau Dr. Thomasius (DGO): Ich wollte Ähnliches sagen wie Herr Professor Schmidmaier und ergänze jetzt nur noch einen Punkt: Wenn innerhalb von 18 Monaten das Frakturrisiko so rasch und stark gesenkt werden kann, dann ist das sehr wichtig für die klinische Bedeutung in Kombination mit einem Endpunkt, über den jetzt weggewischt wurde, nämlich dass die Knochendichte im Bereich der Hüfte im Gegensatz zu dem Verlauf von Teriparatid nicht abfällt, sondern ansteigt, und das ist aus klinischer Sicht insbesondere für die Patientinnen, die nicht nur ein massiv erhöht liegendes Frakturrisiko, sondern auch noch deutlich erniedrigt liegende Knochendichtewerte im Bereich der Hüfte haben, was bedeutet, dass sie in dem Bereich insbesondere ein übersteigertes Frakturrisiko haben, von immenser klinischer Bedeutung, weshalb wir in der Leitlinie eine Empfehlung ausgesprochen haben, dass, wenn eine Therapie mit Romosozumab nicht möglich ist, wenn die Knochendichtewerte in der Hüfte so erniedrigt sind, man doch erwägen soll, bitte ein Antiresorptivum mit Teriparatid zu verbinden, weil das verhindert werden soll. Hier stellt Abaloparatid in einem Therapieansatz etwas dar, was sehr wohl einen Zusatznutzen in der klinischen Versorgung bedeutet. – Das wollte ich ergänzen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Landscheidt, möchten Sie noch etwas ergänzen?

Frau Landscheidt (Theramex Ireland Limited): Ja, vielen Dank. Das passt ganz gut dazu. Ich fasse noch mal zusammen: Wir sehen aus der vorliegenden klinischen Evidenz, dass es eine Wirksamkeit von Abaloparatid gibt. Was wir nicht vergessen dürfen, ist: Wir sprechen hier über eine chronische Erkrankung, und es braucht eindeutig ein weiteres osteoanaboles Medikament aus genau diesem Grund. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass die anderen osteoanabolen Medikamente, namentlich Romosozumab und Teriparatid, die im Moment auf dem Markt verfügbar sind, relevante Einschränkungen haben, so die kardiovaskuläre Vorgeschichte bei Romosozumab oder Teriparatid, was ausdrücklich nur einmal im Leben gegeben werden darf, um nur einige zu nennen. Wir haben bei Abaloparatid eine einfachere Handhabung. Es entfällt beispielsweise die Notwendigkeit der Kühlung des Pens nach Andruck, was sich auf eine verbesserte Adhärenz auswirken kann. Aber gerade zu dem Hintergrund, ob wir überhaupt eine breitere osteoanabole Therapie brauchen, könnte ich mir vorstellen, dass vielleicht die hier anwesenden Klinikerinnen und Kliniker das viel besser einordnen können als ich.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Wobei wir die Zulassung des Präparates nicht infrage stellen. Worum es heute geht, ist die Frage des Zusatznutzens im Verhältnis zu den zur Verfügung stehenden Therapieoptionen. – Insofern würde ich jetzt in der Rednerliste weitergehen und Frau Schultz und dann Frau Bickel das Wort geben. Frau Schultz.

Frau Schultz (GKV-SV): Ich würde gerne noch einmal auf die Studiendauer eingehen. Es ist so, dass die EMA die Studiendauer von 24 Monaten fordert und darauf ihre Zulassung begründet. Ich würde gerne den pharmazeutischen Unternehmer fragen, wieso wir insbesondere für den

Teriparatid-Arm nur die 18 Monate Daten vorliegen haben. Die anderen beiden Arme wurden noch in die ACTIVEExtend-Studie eingeschlossen, der Arm aber nicht. Ich würde gerne vom pharmazeutischen Unternehmer erläutert haben, was die medizinische Rationale dafür war, dass der Teriparatid-Arm nicht weiter behandelt wurde und wir nur die 18 Monate Daten haben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau von Wulffen, können Sie etwas dazu sagen?

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Ich kann etwas dazu sagen, nicht besonders viel, aber ich antworte darauf gerne und ordne das noch einmal ein. Wie gesagt, leider war die Studienplanung und Durchführung außerhalb unseres Einflussnahmevermögens, da die Studie durch Radius geplant und durchgeführt wurde, von dem wir seit März 2023 eine Lizenzvereinbarung vorliegen haben. Das heißt, wir konnten auf die Studienplanung leider keinen Einfluss nehmen und eine Studie aufsetzen, die den formalen Rahmenbedingungen vielleicht, wie es hier anklingt, in vollem Umfang Rechnung getragen hätte. Nichtsdestotrotz haben wir hier, wie es schon angesprochen wurde, ein osteoanaboles Arzneimittel vorliegen. Es wurde eben gesagt, die osteoanabolen Arzneimittel sind durch ihre schnell einsetzende, hohe frakturrisikosenkende Wirksamkeit gekennzeichnet, und da ist bereits in diesem kürzeren Zeitraum als den 24 Monaten, das ist richtig, eine Bewertung möglich.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Ich glaube, das haben wir jetzt mehrfach durchgesprochen. Haben Sie noch einen anderen Aspekt, Frau Thomasius? Ansonsten würde ich Frau Bickel noch einmal das Wort geben.

Frau Dr. Thomasius (DGO): Da die Deutsche Gesellschaft für Osteologie in ihrer Stellungnahme auf das eingegangen ist, was die EMA fordert, möchte ich an dieser Stelle noch einmal hervorheben, dass das nicht generell gefordert ist. Es steht „usually appropriate“. Aber „usually appropriate“ 24 Monate bedeutet nicht, dass es immer sein muss. Das würde im Englischen anders ausgedrückt werden. Das wollte ich beitragen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Bickel.

Frau Bickel (KBV): Ich habe noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, weil Sie gesagt haben, bei Teriparatid ist das innerhalb von anderthalb Jahren von 18 Monaten auf 24 Monate verlängert worden. Jetzt habe ich gesehen, dass Ihre EMA-Authorization schon im Dezember 2022 erteilt wurde. Sie waren bislang nicht auf dem Markt, aber Sie sind auf jeden Fall schon länger zugelassen. Sind Bestrebungen der EMA bekannt, das von 18 auf 24 Monate zu verlängern, dass das länger angewendet werden darf? Derzeit steht dort wirklich, Abaloparatid darf oder soll nur 18 Monate angewendet werden

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau von Wulffen, bitte.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Es ist nichts bekannt. Unser initiales Bestreben war auch keine verlängerte Zulassung. Wir haben Daten über diese 18 Monate Behandlung. Die sind umfänglich, die sind überzeugend. Die EMA ist unter Berücksichtigung der Knochenmineraldichte, die gegenüber Teriparatid schnellere und deutlichere Anstiege zeigt, zu dem Schluss kommen, dass ein medizinischer Nutzen vorliegt und hat die Zulassung für diese 18 Monate erteilt. Von daher ist mir nichts bekannt, dass seitens der Zulassungsbehörde irgendwelche Bestrebungen in diese Richtung vorliegen, noch ist das auf unserer Seite derzeit beabsichtigt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gut. Frau Preukschat, Sie haben sich noch einmal gemeldet. Ansonsten würde ich gern zum Ende kommen.

Frau Preukschat (IQWiG): Ich habe auch keinen langen Punkt mehr. Ich wollte ganz kurz noch einmal sagen, dass das keine formalen Dinge sind, über die wir heute diskutieren, ob diese 24 Monate notwendig sind oder nicht. Wir denken, es ist hier eigentlich die interessierende Fragestellung, ob es von Vorteil für den Patienten ist, Abaloparatid 18 Monate, 6 Monate Alendronsäure anschließend, versus Teriparatid 24 Monate. Da sollte man auf Daten zu 24 Monaten schauen, sowohl hinsichtlich des Nutzens als auch hinsichtlich des Schadens, und das können wir leider basierend auf den vorliegenden Daten nicht.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Ich sehe im Moment keine weiteren Fragen, sodass ich dem pharmazeutischen Unternehmer gerne die Möglichkeit zu einem Abschlussstatement gebe.

Frau von Wulffen (Theramex Ireland Limited): Vielen Dank, Frau Nies. Das übernehme ich gerne. – Vielen Dank erst einmal in die Runde für die vielen Beiträge und Diskussionen heute. Was haben wir diskutiert? Einerseits zu Beginn den Stellenwert der osteoanabolen Therapien in der heutigen Versorgung von Patientinnen mit Osteoporose. Wir haben darüber gesprochen, dass distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit knochenaufbauenden versus knochenerhaltenden Intentionen vorliegen und den allgemeinen Stand medizinischer Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellen, dass die Empfehlungen der vollständig überarbeiteten Leitlinie, die seit Ende letzten Jahres verfügbar ist und publiziert wurde, in der Versorgung bereits Eingang gefunden haben und entsprechend dieser Leitlinien versorgt wird. Dies ist in der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus unserer Sicht zu berücksichtigen, was sich in den Diskussionen, die wir heute geführt haben, sprich: der Einordnung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Abaloparatid, insbesondere gegenüber Teriparatid, aber auch Romosozumab gezeigt hat.

Durch diesen Paradigmenwechsel ist der große therapeutische Bedarf nach weiteren sicheren, wirksamen und einfach handhabbaren osteoanabolen Therapien gewachsen. Abaloparatid deckt genau diese Versorgungslücke, die wir haben, und stellt somit einen wichtigen weiteren Baustein in der Osteoporose-Therapie dar. Aus unserer Sicht besteht auch ein medizinischer Nutzen und Zusatznutzen dieses osteoanabolen Arzneimittels aufgrund der deutlichen statistisch signifikanten Vorteile hinsichtlich der Erhöhung der Knochenmineraldichte, der deutlichen Vorteile hinsichtlich der Vermeidung von Frakturen, insbesondere Hüftfrakturen, nichtvertebralen Frakturen und major osteoporotischen Frakturen und auch einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil, was durch die Erfahrungen mit Teriparatid in der alltäglichen Versorgung gestützt wird, gut einschätzbar ist und vor allem nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse umfasst.

Damit komme ich zum Schluss. Ich bedanke mich noch einmal bei allen für die regen Anmerkungen, Diskussionen und Teilhabe und bin gespannt auf den G-BA-Beschluss. Immerhin ist es für uns heute das erste Mal, dass wir als Firma Theramex die Nutzenbewertung mit einem innovativen Produkt von vorne bis hinten – nenne ich es einmal – durchlaufen und gebe das Wort zurück an Sie, Frau Nies.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau von Wulffen. – Dann beende ich hiermit die Anhörung und wünsche Ihnen allen noch einen guten Tag. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 12:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Abaloparatid (Osteoporose, postmenopausale Frauen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Abaloparatid
- **Handelsname:** Eladynos
- **Therapeutisches Gebiet:** Osteoporose (Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Theramex Germany GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.04.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.07.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.08.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-04-15-D-1053)

Modul 1

(PDF 365,93 kB)

Modul 2

(PDF 521,15 kB)

Modul 3

(PDF 855,60 kB)

Modul 4

(PDF 3,82 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 9,59 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,23 MB)

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko

Zweckmäßige Vergleichstherapie von Abaloparatid:

- Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid

Stand der Information: Juni 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.07.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 472,61 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 237,13 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.08.2024
 - Mündliche Anhörung: 26.08.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.08.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Abaloparatid - 2024-04-15-D-1053*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 26.08.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 19.08.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))