

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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Romosozumab (Evenity®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
2.1.4 Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	11
2.4 Therapiekosten	12
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	15

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 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 gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Romosozumab ist der 15. März 2020. 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. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Juni 2020 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 Romosozumab 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 vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Romosozumab 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 Romosozumab (Evenity®) gemäß Fachinformation

EVENTITY ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Bisphosphonate (ggf. in Kombination mit Colecalciferol):
Zoledronsäure, Risedronsäure, Ibandronsäure, Etidronsäure und Alendronsäure
 - Denosumab

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Strontiumranelat
- Selektive Östrogenrezeptor-Modulator (SERM): Raloxifen und Bazedoxifen
- Osteoanabole Therapeutika: Teriparatid
- Vitamin D₃ und Analoga
- Calciumpräparate

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 der Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) ist die Verordnungsfähigkeit von Calciumverbindungen (Monopräparate oder in Kombination mit Vitamin D) bzw. Vitamin D geregelt (Punkt 11 und 12).

zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Entscheidung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um die Behandlung von postmenopausalen Frauen, mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko. Demnach besteht bei allen Patientinnen im vorliegenden zugelassenen Anwendungsgebiet eine medikamentös behandlungsbedürftige Osteoporose, alle Patientinnen kommen für eine osteoporosespezifische medikamentöse Therapie in Frage.

Die systematischen Reviews und Leitlinien zeigen einen umfassenden Evidenzkörper für Bisphosphonate, SERM (Raloxifen und Bazedoxifen), Denosumab und Teriparatid. Andere Therapieoptionen (u.a. Strontiumranelat) werden nur nachrangig erwähnt und kommen daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Dazu im Detail:

Gemäß der Leitlinie zeigen sowohl die drei Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure als auch Denosumab eine sehr gute Therapieeffizienz zur Frakturrisikoreduktion mit hohen Empfehlungsgraden. Unter den Bisphosphonaten liegen für Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure umfangreiche Daten vor, so dass sie gemäß vorliegender Evidenz sowie Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil die vorrangige Auswahl der Bisphosphonate darstellen.

Für Denosumab besteht aus aggregierten Endpunktstudien weitere gute Evidenz. Denosumab zeigte in systematischen Reviews ähnliche Ergebnisse wie die Bisphosphonate.

In Deutschland besteht für die Behandlung der Osteoporose mittels einer Hormonersatztherapie keine Zulassung. Sie ist nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Daher sind die Hormonersatztherapien hier nicht gleichermaßen zweckmäßig.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, der fehlenden Head-to-Head Vergleiche sowie dem Nebenwirkungsprofil stellt Strontiumranelat derzeit keine gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapie für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Zudem ist derzeit kein Arzneimittel mit Strontiumranelat auf dem deutschen Markt verfügbar.

Raloxifen und Bazedoxifen weisen nicht für alle Frakturarten einen gleichermaßen hohen Empfehlungsgrad auf, für die spezifische Therapie soll jedoch laut Leitlinie ein Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden, so dass die SERM nicht als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen angesehen werden.

Umfassende Endpunktstudien konnten für Teriparatid insbesondere bei dem vorliegenden Patientenkollektiv im Anwendungsgebiet, Vorteile bezüglich der Frakturrisiko zeigen.

Zusammenfassend werden in internationalen Leitlinien Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab als initiale Therapie bei den meisten Patientinnen mit einem hohen Frakturrisiko bei Osteoporose empfohlen. Bei besonders hohem Frakturrisiko werden insbesondere Teriparatid, Denosumab oder Zoledronsäure empfohlen und eingesetzt.

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

In Deutschland besteht für die Behandlung der Osteoporose mittels einer Hormonersatztherapie keine Zulassung. Sie ist nur zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden somit die Bisphosphonate (Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure) oder Denosumab oder Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie für das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Romosozumab bestimmt.

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure wie folgt bewertet:

Für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, liegt ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zum Nachweis des Zusatznutzens von Romosozumab die Ergebnisse der ARCH Studie vorgelegt.

Bei der ARCH Studie handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische zweiarmige Parallelgruppenstudie in der Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose und deutlichem Frakturrisiko untersucht wurde.

In die Studie wurden Patientinnen eingeschlossen, die in Abhängigkeit der Knochenmineraldichte (BMD) vor Studienbeginn bestehende Frakturen aufweisen mussten.²

In die ARCH Studie wurden 4093 Patientinnen im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Studienarme Romosozumab (N = 2046) oder Alendronsäure (N = 2047) randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte in der Studie nach dem Alter zu Screening (<75/ ≥ 75 Jahre). In beiden Studienarmen erfolgte ab Monat 13 nach dem Screening eine Behandlung mit Alendronsäure. Die Behandlungsdauer betrug für alle Patientinnen mindestens 24 Monate ab dem Zeitpunkt der Randomisierung.

Die ARCH Studie untersucht somit das Therapiekonzept einer 12-monatigen Behandlung mit Romosozumab gefolgt von der anti-resorptiven Therapie mit Alendronsäure versus einer durchgängigen anti-resorptiven Therapie mit dem Bisphosphonat Alendronsäure.

Die Ergebnisse zu Monat 12, welche den ausschließlichen Vergleich von Romosozumab versus Alendronsäure aufzeigen, werden ergänzend dargestellt. Gemäß Fachinformation soll nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab eine Umstellung auf eine anti-resorptive Therapie erfolgen. Grundsätzlich wird zur Erhebung eines Effektes auf eine mögliche Frakturreduktion eine Studiendauer von 24 Monaten als adäquat erachtet. Daraus folgt, dass für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab der Datenschnitt zu Monat 24 bzw. der Gesamtstudienperiode aus der ARCH Studie berücksichtigt und die Ergebnisse zu Monat 12 ergänzend dargestellt werden.

Das Auftreten neuer klinischer Frakturen und neuer vertebraler Frakturen, stellten in der ARCH Studie den primären Endpunkt dar. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtmortalität, Endpunkte zur Morbidität (major nicht vertebrale Frakturen, nicht major nicht vertebrale Frakturen, atypische Oberschenkelfrakturen, stärkster Schmerz, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Alle Patientinnen erhielten eine tägliche patientenindividuelle Begleitbehandlung mit Kalzium und Vitamin-D-Supplementen. Die Dokumentation der Begleitmedikation zeigt, dass unterstützende Maßnahmen unterhalb der in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlenen täglichen Dosierungen liegen. Romosozumab ist gemäß Fachinformation bei Patientinnen kontraindiziert, die in der Vergangenheit einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall erlitten haben. In der ARCH Studie beträgt der Anteil der eingeschlossenen Patientinnen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall 6,1 Prozent. Für eine umfassende Bewertung, der Effekte von Romosozumab auf die vaskulären Ereignisse wurden Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die unter Ausschluss der Patientinnen mit vorherigem Myokardinfarkt oder Schlaganfall durchgeführt wurden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die Gesamtstudiendauer zwischen den Behandlungsgruppen der ARCH Studie.

-
- *BMD T-Score² ≤ -2,5 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 leichten vertebrale Frakturen*
 - *BMD T-Score ≤ -2,0 an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens 2 mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder 1 Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftrat*

Morbidität

Klinische vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen wurden Frakturen unabhängig von der Trauma-Intensität oder der Ursache der Fraktur herangezogen. Der Endpunkt wurde in der ARCH Studie a priori als neue oder verschlechterte mit Rückenschmerzen assoziierte vertebrale Fraktur definiert.

Es wird darauf hingewiesen, dass nach Monat 12 für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen noch kein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung von Romosozumab gegenüber Alendronsäure besteht. Für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Damit ergibt sich für den Endpunkt klinische vertebrale Frakturen ein Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vs. Alendronsäure.

Major nicht vertebrale Frakturen

Für den Endpunkt major nicht vertebrale Frakturen wurden keine Frakturen mit hoher Trauma-Intensität sowie pathologische Frakturen aufgrund einer anderen Erkrankung als Osteoporose herangezogen.

Für den Endpunkt zeigt sich zu Monat 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure. Der statistisch signifikante Vorteil von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure zeigt sich für Hüft- und Beckenfrakturen. Nach der Behandlung von Romosozumab versus Alendronsäure über den Zeitraum von 12 Monaten zeigt sich bereits ein statistisch signifikanter Vorteil von Romosozumab auf die major nicht vertebrale Frakturen sowie für die Einzelkomponente Beckenfrakturen des kombinierten Endpunktes.

Nicht major nicht vertebrale Frakturen

Der Endpunkt nicht major nicht vertebrale Frakturen wurde nicht separat ausgewertet.

Stärkster Schmerz (mBPI-SF)

Die Erhebung des Endpunktes Schmerz wurde in der ARCH Studie über Item 3 (stärkster Schmerz in den letzten 24 Stunden) des mBPI-SF durchgeführt. In den vorgelegten Daten liegen jedoch keine verwertbaren Daten vor, so dass der Endpunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab nicht einbezogen werden kann.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, gemessen über die VAS des EQ-5D, liegen keine verwertbaren Daten vor, so dass der Endpunkt bei der Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab nicht einbezogen werden kann.

Lebensqualität

Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden Daten auf Basis des Instrumente Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) als auch Limited Activity Days (LAD) vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegt.

In der Analyse der Ergebnisse des OPAQ-SV wurden zum relevanten Datenschnitt Monat 24 mehr als 30 % der Patientinnen nicht in der Analyse berücksichtigt, daher liegen ungeachtet

der Frage der Validität des Instruments für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.

Der LAD besteht aus 3 Einzelfragen und kann somit nicht als Instrument für die Erhebung der Lebensqualität angesehen werden, insbesondere werden physische Komponenten abgefragt so dass der LAD kein geeignetes Konstrukt zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität darstellt und allenfalls Aspekte der Morbidität behandelt. Da jedoch insgesamt unklar bleibt, nach welcher Auswertungsmethode die erhobenen Daten analysiert wurden, werden die vorgelegten Daten weder für Lebensqualität noch für Morbidität berücksichtigt.

Nebenwirkungen

SUE und Abbruch wegen UE

Für die Bewertung der Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE legt der pU Auswertungen vor, in denen von ihm festgelegte osteoporotische Ereignisse nicht betrachtet wurden. Diese Auswertungen werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Spezifische UE

Atypische Oberschenkelfrakturen

Für den Endpunkt atypische Oberschenkelfrakturen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied über die Gesamtstudiendauer zwischen den Behandlungsgruppen der ARCH Studie.

Osteonekrose des Kiefers

Für den Endpunkt Osteonekrose des Kiefers zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen

Für den Endpunkt symptomatische atypische Oberschenkelfrakturen liegen keine verwertbaren Daten vor.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

adjudizierte jegliche kardiovaskuläre SUE

Gemäß den Angaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) ist die Behandlung von Romosozumab bei Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen kontraindiziert. Demnach sind die Auswertungen der vaskulären spezifischen unerwünschten Ereignisse für das vorliegende Verfahren relevant.

In der ARCH Studie wurden die aufgetretenen Todesfälle sowie alle potenziell kardiovaskulär bedingten SUE, welche mit einem PT auf einer durch den pharmazeutischen Unternehmer prädefinierten PT-Liste übereinstimmten, durch ein Adjudizierungskomitee hinsichtlich der kardiovaskulären Einordnung bewertet. Zudem wurden alle vom Prüfarzt für eine Adjudizierung gekennzeichneten SUE durch das beschriebene Adjustierungskomitee ebenfalls bewertet. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden jegliche positiv-adjudizierte

kardiovaskuläre SUE sowie für die SUE der Einzelkomponenten ischämisches Ereignis, zerebrovaskuläres Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis (ohne Revaskularisierung) dargestellt.

Sowohl für den Endpunkt jegliche adjustierte kardiovaskuläre Ereignisse als auch für die Einzelkomponenten kardiales ischämisches Ereignis, Tod, Herzinsuffizienz, nicht koronare Revaskularisierung und peripher vaskuläres ischämisches Ereignis zeigt sich zu Monat 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der Gesamtstudienpopulation. Die vorgelegten Sensitivitätsanalysen, welche Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen ausschließen, zeigen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Einzelkomponenten „zerebrovaskuläres Ereignis“ und „kardiales ischämisches Ereignis“ zeigt sich zu Monat 12 in der Gesamtstudienpopulation jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Romosozumab versus Alendronsäure. Hingegen zeigen die Sensitivitätsanalysen, welche Patienten mit vaskulären Vorerkrankungen ausschließen, bereits zu Monat 12 jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied zum Nachteil von Romosozumab im Vergleich zu Alendronsäure.

Für die Einzelkomponente „zerebrovaskuläres Ereignis“ zeigt sich zu Monat 24 sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Patienten ohne vaskuläre Vorerkrankung ein signifikanter Effekt zum Nachteil von Romosozumab.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure liegen aus der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH, Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtmortalität), Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Alendronsäure) vor.

Es wird darauf hingewiesen, dass Daten zu Romosozumab gemäß der vorgelegten ARCH Studie für das Therapiekonzept Romosozumab gefolgt von Alendronsäure vorgelegt wurden.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die vorgelegten Daten für den Endpunkt Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Für die Gesamtmortalität ist somit ein Zusatznutzen von Romosozumab nicht belegt.

Für die aufgetretenen klinisch vertebrealen Frakturen und major nicht vertebrealen Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen) zeigen sich statistisch signifikant weniger Frakturen unter der Behandlung von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure. Das Ausmaß dieses Effektes wird als eine deutliche Verbesserung im therapielevanten Nutzen bewertet. Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Indikation dar.

Für die Bewertung des Einflusses von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure auf die Lebensqualität liegen für den Behandlungszeitraum von 24 Monaten keine verwertbaren Daten vor.

Bezüglich der Nebenwirkungen zeigt sich ein Nachteil für Romosozumab an zerebrovaskulären Ereignissen. Zum Ende der Behandlungsphase über 24 Monate lagen sowohl für die Gesamtstudienpopulation als auch für die Teilpopulation ohne vaskuläre

Vorerkrankung Nachteile bei der Behandlung mit Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure für das unerwünschte Ereignis zerebrovaskuläres Ereignis vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten steht einem deutlichen Vorteil, der in der vorliegenden Indikation besonders relevanten Vermeidung von Frakturen, der negative Effekt bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Erkrankung, der manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, wird der Nachteil bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber dem Vorteil in der Vermeidung von Frakturen abgewogen.

In einer Abwägungsentscheidung wird vom G-BA im Ergebnis, für Romosozumab gefolgt von Alendronsäure im Vergleich zu Alendronsäure in der Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko, ein geringer Zusatznutzen festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung beruht auf Ergebnissen der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH, in der Romosozumab gefolgt von Alendronsäure mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure verglichen wird.

Der Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde, deswegen kann hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial als niedrig angesehen.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, Klinische vertebrale Frakturen, Major nicht vertebrale Frakturen, SUE, Abbruch wegen UE, Osteonekrose des Kiefers, Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes und adjustierte jegliche kardiovaskuläre SUE als niedrig eingeschätzt.

Aufgrund des insgesamt geringen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Evenity® mit dem Wirkstoff Romosozumab.

Romosozumab ist zugelassen zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:
Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus der verblindeten, kontrollierten, randomisierten Parallelgruppenstudie ARCH vor, in der Romosozumab (12 Monate) gefolgt von Alendronsäure (mindestens 12 Monate) mit Alendronsäure (mindestens 24 Monate) verglichen wird.

Hinsichtlich der Mortalität zeigen die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Effekt.

Romosozumab gefolgt von Alendronsäure zeigt im Vergleich zu Alendronsäure einen deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Frakturen (klinisch vertebrale Frakturen, major nicht vertebrale Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen)). Die Vermeidung von Frakturen stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation der manifesten Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko dar.

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen für die ARCH Studie zu Monat 24 keine verwertbaren Daten vor.

Bei den Nebenwirkungen wurden zerebrovaskuläre Ereignisse unter Romosozumab beobachtet. Diese Beobachtung wird sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Studienteilpopulation, ohne vaskuläre Vorerkrankungen, gezeigt.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse stehen einem deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Frakturen (klinisch vertebrale Frakturen, major nicht vertebrale Frakturen (Hüftfrakturen und Beckenfrakturen)) negative Effekte bei den zerebrovaskulären Nebenwirkungen gegenüber.

In der Gesamtschau wird ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Romosozumab gefolgt von Alendronsäure gegenüber Alendronsäure festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde.

Es wird darauf hingewiesen, dass der pharmazeutische Unternehmer bei der Herleitung der Patientenzahlen davon ausgeht, dass die Ergebnisse der Routinedatenanalyse des Instituts für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e. V. (IPAM) für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland repräsentativ ist und somit für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht erfolgt. Aus methodischen Aspekten handelt es sich jedoch um regionale einzelne Krankenkassen Daten, so dass hinsichtlich der Repräsentativität (u.a. Morbiditätsstruktur) Unsicherheiten bestehen. Ergänzend fehlt eine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr 2020 indem von einer höheren Prävalenz auszugehen ist. Bei den Eingrenzungen der postmenopausalen Patientinnen als auch bei den angelegten Kriterien zur Bestimmung der Patientinnen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko bestehen ebenfalls Unsicherheiten.

Die Herleitung der Patientenzahlen ist grundsätzlich nachvollziehbar. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten liegt jedoch gegebenenfalls eine Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen vor.

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 Evenity® (Wirkstoff: Romosozumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. August 2020):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Romosozumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Osteoporose erfahrene Fachärzte erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung muss der pharmazeutische Unternehmer ein Schulungsprogramm für die zugelassene Indikation zur Behandlung manifester Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko implementieren.

Das Schulungsprogramm ist darauf ausgerichtet, die Risiken für die schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse Myokardinfarkt und Schlaganfall sowie für Hypokalzämie und Osteonekrose des Kiefers (ONJ) weiter zu minimieren, indem die wichtigsten Sicherheitsinformationen aus Fach- und Gebrauchsinformationen betont werden. Das Schulungsprogramm besteht aus Schulungsmaterial für Ärzte und Patienten-Informationskarte.

Gemäß Fachinformation ist Romosozumab bei Patienten mit Hypokalzämie, einem vorausgegangenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert. Wenn ein Patient während der Therapie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erleidet, muss die Behandlung mit Romosozumab abgebrochen werden.

Vor Beginn der Therapie mit Romosozumab sollte die Hypokalzämie behandelt werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden.

Patienten, bei denen der Verdacht auf ONJ besteht oder die während der Behandlung mit Romosozumab eine ONJ entwickeln, sollten von einem Zahnarzt oder Oralchirurgen mit Expertise hinsichtlich ONJ behandelt werden.

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. August 2020).

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 Romosozumab (EVENTY) ist auf 12 Monate begrenzt.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten.

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.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Romosozumab	1 x monatlich für 12 Monate	12	1	12
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko				
Alendronsäure	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Risedronsäure	kontinuierlich, 1 x alle 7 Tage	52,1	1	52,1
Zoledronsäure	1 x jährlich	1	1	1
Denosumab	1 x alle 6 Monate	2	1	2
Teriparatid	1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstage	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Romosozumab	210 mg	210 mg	2 x 105 mg	12	24 x 105 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko					
Alendronsäure	70 mg	70 mg	1 x 70 mg	52,1	52,1 x 70 mg
Risedronsäure	35 mg	35 mg	1 x 35 mg	52,1	52,1 x 35 mg
Zoledronsäure	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	1	1 x 5 mg
Denosumab	60 mg	60 mg	1 x 60 mg	2	2 x 60 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 § 130 a 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.

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					
Romosozumab	2 ILO	929,62 €	1,77 €	52,19 €	875,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Alendronsäure ³	12 TAB	49,37 €	1,77 €	3,13 €	44,47 €
Risedronsäure ³	12 FTA	58,16 €	1,77 €	3,85 €	52,54 €
Zoledronsäure ³	1 INF	499,67 €	1,77 €	39,67 €	458,23 €
Denosumab	1 FER	318,07 €	1,77 €	17,45 €	298,85 €
Teriparatid	3 ILO à 600 µg	1.232,05 €	1,77 €	59,46 €	1.170,82 €
Teriparatid	1 ILO à 600 µg mit Pen	490,18 €	1,77 €	62,24 €	426,17 €
Abkürzungen: FER = Fertigspritzen; FTA = Filmtabletten; ILO = Injektionslösung; INF = Infusionslösung; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. August 2020

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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger

³ Festbetrag

Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

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 12. September 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 11. Februar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 11. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Romosozumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. März 2020 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 Romosozumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Juni 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Juli 2020 statt.

Mit Schreiben vom 28. Juli 2020 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. August 2020 übermittelt.

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 25. August 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. September 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. September 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	14. Juli 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Juli 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	4. August 2020 18. August 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. August 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. September 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. September 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken