



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Abaloparatid (D-1053)

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 Knochenerhalt 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 zulassungsbegründenden 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 randomisiert 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 knochenbauenden 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