

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Abaloparatid (Eladynos<sup>®</sup>)*

Theramex Ireland Limited

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.04.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	31
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	33

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Studie ACTIVE (BA058-05-003) (Studienpopulation exkl. Zentren 131 & 132).....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACTIVE	<i>Abaloparatide Comparator Trial In Vertebral Endpoints</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMD	Knochenmineraldichte (engl. <i>bone mineral density</i> )
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LS-MW	<i>Least square</i> Mittelwert
MACE	<i>Major adverse cardiac event</i>
NVF	Nicht-vertebrale Fraktur
PTH1R	Parathormon-1-Rezeptor
PT	Bevorzugter Begriff (engl. <i>Preferred Term</i> )
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors Kappa beta Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i> )
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. <i>System Organ Class</i> )
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Theramex Ireland Limited
<b>Anschrift:</b>	3rd Floor, Kilmore House, Dublin 1 CO Dublin, D01YE64 Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Theramex Ireland Limited
<b>Anschrift:</b>	3rd Floor, Kilmore House, Dublin 1 CO Dublin, D01YE64 Ireland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

*Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel*

<b>Wirkstoff:</b>	Abaloparatid
<b>Handelsname:</b>	Eladynos®
<b>ATC-Code:</b>	H05AA04
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	33620
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18829963 und 18829986
<b>ICD-10-GM-Code</b>	M80.00, M80.01, M80.02, M80.03, M80.04, M80.05, M80.06, M80.07, M81.08, M80.09 M80.10, M80.11, M80.12, M80.13, M80.14, M80.15, M80.16, M80.17, M80.18, M80.19 M80.20, M80.21, M80.22, M80.23, M80.24, M80.25, M80.26, M80.27, M80.28, M80.29 M80.80, M80.81, M80.82, M80.83, M80.84, M80.85, M80.86, M80.87, M80.88, M80.89 M80.90, M80.91, M80.92, M80.93, M80.94, M80.95, M80.96, M80.97, M80.98, M80.99 M81.00, M81.01, M81.02, M81.03, M81.04, M81.05, M81.06, M81.07, M81.08, M81.09 M81.10, M81.11, M81.12, M81.13, M81.14, M81.15, M81.16, M81.17, M81.18, M81.19 M81.20, M81.21, M81.22, M81.23, M81.24, M81.25, M81.26, M81.27, M81.28, M81.29 M81.80, M81.81, M81.82, M81.83, M81.84, M81.85, M81.86, M81.87, M81.88, M81.89 M81.90, M81.91, M81.92, M81.93, M81.94, M81.95, M81.96, M81.97, M81.98, M81.99



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Alpha-ID<sup>a</sup></b>	I6906 I6907 I6909 I99356 I6905 I6904 I6912 I6913 I28778 I17633 I16097 I13191 I20659 I20660
<sup>a</sup> Für jeden ICD-10-GM-Code wird exemplarisch, sofern verfügbar, eine Alpha-ID ausgewiesen.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko	12.12.2022	A
<sup>a</sup> Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nicht zutreffend.	-

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex<sup>c</sup>:</b> <u>Teriparatid</u> oder Romosozumab
		<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA<sup>d</sup>:</b> Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid
<p><sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>b</sup> Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p><sup>c</sup> Aus Sicht von Theramex ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie (vgl. Modul 3A, Abschnitt 3.1.2).</p> <p><sup>d</sup> Benennung der zVT durch den G-BA im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet im Juli 2023. Seit dieser Festlegung wurde die komplett überarbeitete S3-Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr“ im September 2023 veröffentlicht, sodass aus Sicht von Theramex eine Änderung der zVT angezeigt ist (vgl. Fußnote c).</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in der Beratung vom 17. Juli 2023 „*Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid*“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt.

Im September 2023 wurde die komplett überarbeitete S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr veröffentlicht. Damit steht gegenüber dem Zeitpunkt der zVT-Bestimmung durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 17. Juli 2023 eine neue, relevante S3-Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext zur Verfügung, auf deren Grundlage eine Änderung der zVT angezeigt ist. Dies ist insbesondere darauf begründet, dass die überarbeitete S3-Leitlinie osteoanabole Therapieansätze, die die Knochenformation steigern, in der Frakturrisikosenkung anders bewertet als antiresorptive Substanzen, die knochenerhaltend agieren. Der Einsatz osteoanaboler Wirkstoffe wird bei hohem Frakturrisiko, d. h. einem Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Therapieschwelle (3-Jahres-Frakturrisiko  $\geq 10\%$  für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen) prioritär empfohlen. Entsprechend sollen Patientinnen, die die Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapie erfüllen, primär mit osteoanabolen Arzneimitteln behandelt werden.

Diese Neufassung einer differenzierten Therapieempfehlung für den Einsatz einer osteoanabolen Therapie gegenüber einer antiresorptiven Therapie basiert insbesondere auf folgenden quantitativen und qualitativen Unterschieden zwischen den beiden Therapieansätzen:

- 1) Osteoanabole Arzneimittel stimulieren die Knochenformation und bewirken somit eine Veränderung der Knochenstruktur, während antiresorptive Arzneimittel den Knochenabbau hemmen und somit zum Knochenerhalt beitragen.
- 2) Osteoanabole Arzneimittel sind durch einen schnellen Wirkeintritt gekennzeichnet, da durch die Stimulation des Knochenaufbaus direkt eine Erhöhung der Knochenmasse erreicht wird, während die Wirkung antiresorptiver Arzneimittel auf den Knochen zunächst auf die Hemmung des weiteren Verlusts an Knochenmasse beschränkt ist und es erst zeitverzögert im Rahmen des physiologischen Knochenumbaus indirekt zu einer Erhöhung der Knochenmasse kommt.
- 3) Die frakturrisikosenkende Wirksamkeit osteoanaboler Substanzen ist im therapeutischen Vergleich mit einem antiresorptiven Therapieansatz überlegen. Im Rahmen der Nutzenbewertung für Romosozumab hat der G-BA einen geringen Zusatznutzen gegenüber der antiresorptiven Therapie mit Alendronsäure festgestellt. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat einen höheren Nutzen für Teriparatid gegenüber Risedronsäure festgestellt.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und klinischen Behandlungssituation ist aus Sicht von Theramex die Nutzenbewertung für den osteoanabolen Wirkstoff Abaloparatid für Patientinnen durchzuführen, für die eine osteoanabole Therapie angezeigt ist. Damit kommen für die Bewertung von Abaloparatid nur solche Arzneimittel als zVT in Frage, die denselben Therapieansatz, d. h. eine osteoanabole Wirkung, haben. Patientinnen, die für eine Therapie mit Abaloparatid in Frage kommen, entsprechen hingegen nicht der Patientenpopulation, die ausreichend mit antiresorptiv wirkenden Arzneimitteln, wie den Bisphosphonaten oder dem monoklonalen RANKL (Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors Kappa beta Ligand)-Antikörper Denosumab, behandelt werden können.

Als zVT ist entsprechend „Teriparatid oder Romosozumab“ festzulegen.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zVT Teriparatid zusammenfassend beschrieben. Tabelle 1-7 gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen der Studie ACTIVE (BA058-05-003) (Studienpopulation exkl. Zentren 131 &amp; 132)

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



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

### ***Mortalität***

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

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

### ***Fazit zur Mortalität***

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

### ***Morbidität***

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

### ***Vertebrale Frakturen***

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

### ***Klinische und nicht-vertebrale Frakturen***

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

für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur konnte somit um 55 % gegenüber Teriparatid gesenkt werden. Auch für die Endpunkte Handgelenksfrakturen und klinische Wirbelkörperfrakturen bestätigte sich bei Betrachtung der Gesamtstudienpopulation der positive Effekt von Abaloparatid (HR = 0,43 [95 %-KI: 0,18; 1,03]; p = 0,0521 bzw. HR = 0,35 [95 %-KI: 0,04; 3,32]; p = 0,3342). Die Ereignisraten waren für major osteoporotische Frakturen, Handgelenks-frakturen sowie für klinische Wirbelkörperfrakturen im Abaloparatid-Arm konstant niedriger als im Teriparatid-Arm und unterstreichen den positiven Effekt von Abaloparatid auf das Frakturrisiko.

#### *Knochenmineraldichte (BMD)*

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

In der Studie ACTIVE zeigten sich für den Endpunkt Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) an der Hüfte und dem Schenkelhals in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für alle drei bewerteten Zeitpunkte (Monat 6, Monat 12 und Monat 18) signifikante Vorteile zugunsten von Abaloparatid (Least square Mittelwert (LS-MW)-Differenz der BMD der Hüfte (Monat 18) = 0,357 [95 %-KI: 0,054; 0,661]; p = 0,0211; LS-MW-Differenz der BMD des Schenkelhalses (Monat 18) = 0,366 [95 %-KI: 0,019; 0,713]; p = 0,0389). Der Anstieg der BMD an der Hüfte und dem Schenkelhals war unter Abaloparatid schneller und größer als unter Teriparatid. Bezogen auf die BMD der Lendenwirbelsäule zeigte sich auch hier ein schnellerer und deutlicherer Anstieg der BMD unter Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid (Monat 6 und 12). Der prozentuale Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule war nach 18 Monaten im Abaloparatid- und Teriparatid-Arm vergleichbar (p = 0,8155). Dies ist darauf zurückzuführen, dass Wirbelkörper zu einem sehr hohen Anteil (ca. 70 – 80 %) aus trabekulärem Knochen bestehen, für den aufgrund eines höheren Knochenstoffwechsels im Vergleich zum kortikalen Knochen nach 18 Monaten auch unter einer langsamer einsetzenden osteoanabolen Therapie wie Teriparatid eine deutliche Zunahme beobachtet werden kann. In Knochen mit einem höheren Anteil kortikalen Knochens, wie beispielsweise der Hüfte, wird hingegen deutlich, dass der Wirkungseintritt von Abaloparatid im Vergleich zu Teriparatid deutlich schneller stattfindet und auch bis Monat 19 statistisch signifikant überlegen ist.

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

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

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

#### *Fazit zur Morbidität*

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

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

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

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

### ***Nebenwirkungen***

#### *Gesamtraten unerwünschter Ereignisse*

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

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

#### *Unerwünschte Ereignisse gegliedert nach SOC und PT*

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

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

#### *UE von speziellem Interesse (UESI)*

Für den Endpunkt UE von speziellem Interesse (UESI) zeigte sich in der Studienpopulation ohne Berücksichtigung der beiden Studienzentren 131 und 132 für das UESI Hyperkalzämie ein statistisch signifikanter Vorteil für Abaloparatid (RR = 0,45 [95 %-KI: 0,25; 0,82]; p = 0,0072), der sich in den ergänzend berichteten Auswertungen zum wichtigen Sicherheitsendpunkt (*key safety endpoint*), definiert als ein Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel  $\geq 10,7$  mg/dl (oder  $\geq 2,67$  mmol/l), bestätigte (RR = 0,55 [95 %-KI: 0,34; 0,91]; p = 0,0187).

Für die UESI orthostatische Hypotonie und Palpitationen zeigten sich im Teriparatid-Arm statistisch signifikant weniger Ereignisse als im Abaloparatid-Arm. Die beobachteten Ereignisse waren vornehmlich nicht schwer und nicht schwerwiegend. In einer Nachanalyse der Studienergebnisse zum kardiovaskulären Sicherheitsprofil von Abaloparatid spiegelten sich die hier beobachteten Effekte auf orthostatische Hypotonie und Palpitationen nicht in einem erhöhten Risiko für schwerwiegende kardiale UE, MACE (*major adverse cardiac event*) oder Herzinsuffizienz wider.

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

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

#### *Fazit zu Nebenwirkungen*

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

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

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

Insgesamt lässt sich auf Grundlage der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen ableiten. Ebenso ergibt sich auf Grundlage der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen von



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abaloparatid gegenüber der zVT kein Anhaltspunkt, der zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen könnte.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	ja
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

### Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

Derzeit stehen zwei grundsätzlich voneinander zu differenzierende Therapiekonzepte zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung: antiresorptive Arzneimittel, d. h. den Knochenabbau hemmende Wirkstoffe, und osteoanabole Arzneimittel, d. h. die Knochenneubildung stimulierende Wirkstoffe. Aufgrund der höheren frakturrisikosenkenden Wirkung sind die osteoanabolen Arzneistoffe bei Vorliegen eines 3-Jahres-Frakturrisikos  $\geq 10\%$  (oberhalb der osteoanabolen Schwelle) einzusetzen. Bislang stehen als osteoanabole Arzneimittel Teriparatid und Romosozumab zur Verfügung, welche aus Sicht von Theramex die zVT für die vorliegende

Nutzenbewertung darstellen. Für beide Wirkstoffe liegen Kontraindikationen und Anwendungseinschränkungen vor, welche den Einsatz im vorliegenden Anwendungsgebiet limitieren können. So ist die Anwendung von Teriparatid auf eine im Leben einmalige Behandlungsdauer von 24 Monaten beschränkt. Zudem kann die Notwendigkeit der Kühlung des Pens auch nach dem Anbruch Patientinnen vor logistische Herausforderungen stellen und die Therapieadhärenz stark einschränken. Die Anwendung von Romosozumab ist bei Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert, sodass dessen Anwendung insbesondere vor dem Hintergrund einer chronischen Erkrankung und des voranschreitenden Alters der von Osteoporose betroffenen Patientinnen zunehmend eingeschränkt ist.

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

Bezüglich der Wirksamkeit von Abaloparatid zeigt sich gegenüber der Vergleichstherapie Teriparatid ein deutlicher Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur. In der Gesamtstudienpopulation (inkl. der Studienzentren 131 und 132) entspricht dies einer statistisch signifikanten Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur von 55 %. In den Ergebnissen unter Ausschluss der beiden Studienzentren beträgt die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer major osteoporotischen Fraktur 49 %, jedoch ohne statistische Signifikanz.

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

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

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

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

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

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

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Abaloparatid ist für die „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“ zugelassen. Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich allgemein auf Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko und ist hinsichtlich der Eignung für einen osteoanabolen bzw. Nicht-Eignung für einen antiresorptiven Therapieansatz nicht eingeschränkt. Es liegen distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit antiresorptiv bzw. osteoanabol wirkenden Substanzen gemäß aktueller S3-Leitlinie zur Osteoporose vor. Entsprechend umfasst die Zielpopulation von Abaloparatid nur solche Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen.

Demnach ist die Zielpopulation wie folgt charakterisiert:

- Postmenopausale Frauen, d. h. Frauen in der Zeit nach den Wechseljahren.
- Osteoporose, d. h. Vorliegen einer verminderten Knochenmineraldichte und mikroarchitektonischen Veränderungen des Knochengewebes, die mit einer erhöhten Knochenfragilität und einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen.
- Erhöhtes Frakturrisiko mit Indikation für eine osteoanabole Therapie, d. h. ein Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle für eine spezifische medikamentöse Therapie und Eignung für eine osteoanabole Therapie.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das Hauptziel einer pharmakologischen Osteoporosebehandlung ist die Frakturprävention und damit einhergehend die Prävention von gesundheitlichen Einschränkungen als Folge von Frakturen. Um dieses Ziel zu erreichen, sind wirksame Arzneimittel, d. h. Arzneimittel mit

belegtem fraktursenkendem Nutzen, günstigem Nebenwirkungsprofil und einfacher Handhabung notwendig. Denn eine hohe Therapieadhärenz ist entscheidend für die Optimierung des fraktur-reduzierenden Effekts. Die Therapieadhärenz für die momentan verfügbaren medikamentösen Therapien liegt Schätzungen zufolge bei 33–55 %, was zu geringeren fraktur-reduzierenden Effekten und infolgedessen erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen kann.

Vor diesem Hintergrund besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen wirksamen, d. h. frakturrisikosenkenden, Therapien mit günstigem Nebenwirkungsprofil und einer einfachen Handhabung für die Patientinnen. Dieser Bedarf wird durch Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko, gedeckt.

Aufgrund der belegten frakturrisikosenkenden Überlegenheit der osteoanabol wirkenden Arzneimittel gegenüber den antiresorptiv wirkenden Wirkstoffen und der klaren Therapieempfehlung für den Einsatz osteoanaboler Therapien bei Patientinnen, die die Voraussetzungen für eine solche Therapie erfüllen (3-Jahres-Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle), kommt auch Abaloparatid als osteoanaboles Arzneimittel nur in diesem Patientenkollektiv in Frage. Der therapeutische Bedarf ergibt sich entsprechend insbesondere aus den Limitationen der bislang verfügbaren osteoanabolen Arzneimittel Teriparatid und Romosozumab.

Trotz guter fraktursenkender Wirksamkeit weisen sowohl Teriparatid als auch Romosozumab relevante Limitationen in der Handhabung und dem in Frage kommenden Patientenkollektiv auf: Teriparatid darf nur einmal im Leben für maximal 24 Monate angewendet werden. Teriparatid wird täglich als subkutane Injektion verabreicht, wobei der Injektions-Pen dauerhaft gekühlt gelagert werden muss, was die Patientinnen vor logistische Herausforderungen stellen und die Therapieadhärenz stark einschränken kann. Romosozumab ist u. a. bei Hypokalzämie und Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie kontraindiziert, zudem schränken negative Effekte bei zerebrovaskulären Risiken den Einsatz bei Patientinnen mit kardiovaskulären Risikofaktoren ein.

Aufgrund der Chronizität der Erkrankung einer Osteoporose, deren Therapie aus einer patientenindividuellen Therapiesequenz und nicht der lebenslangen Gabe eines Medikamentes besteht, der steigenden Lebenserwartung sowie der demographischen Altersentwicklung in Deutschland, besteht ein Bedarf an einer höheren Anzahl verschiedener Therapieoptionen, um über die Dauer der Erkrankung eine adäquate Therapie sicherzustellen. Mit Abaloparatid steht ein dritter osteoanaboler Wirkstoff zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zur Verfügung, der insbesondere durch seine einfache Handhabung (keine Notwendigkeit der Kühlung nach Anbruch des Injektions-Pens) und die mögliche, ggf. auch wiederholte, Anwendung bei Patientinnen mit z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet deckt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	484.400
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko	Nicht quantifizierbar	484.400
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patientin für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	5.515,51 € <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. <sup>b</sup> Die maximale Behandlungsdauer für Abaloparatid beträgt gemäß Fachinformation 18 Monate, entsprechend halbieren sich die Arzneimittelkosten für die GKV pro Patientin im zweiten Behandlungsjahr.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex <sup>b</sup>				
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	Teriparatid (Movymia <sup>®</sup> )	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	5.490,44 € <sup>d</sup>

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	Romosozumab (Evenity <sup>®</sup> )	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	6.730,60 € <sup>e</sup>
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA <sup>c</sup>				
A	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	Alendronsäure (z. B. Alendronsäure AL)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	212,31 €
		Risedronsäure - 5 mg (z. B. Actonel <sup>®</sup> 5 mg) - 35 mg (z. B. Actonel einmal wöchentlich 35 mg) - 75 mg (z. B. Risedronat AL 75 mg)		232,13 €
		Zoledronsäure (z. B. Zoledronsäure AL)		234,75 €
		Denosumab (Prolia <sup>®</sup> )		231,76 €
				266,79 €
				678,32 €
<p><sup>a</sup> Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p><sup>b</sup> Aus Sicht von Theramex ist die zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“.</p> <p><sup>c</sup> Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind, ergänzend aufgeführt.</p> <p><sup>d</sup> Die maximale Behandlungsdauer für Teriparatid beträgt gemäß Fachinformation 24 Monate, damit fallen im zweiten Behandlungsjahr identische Arzneimittelkosten für die GKV pro Patientin an.</p> <p><sup>e</sup> Die Behandlungsdauer für Romosozumab beträgt gemäß Fachinformation 12 Monate. 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. Entsprechend fallen in den Folgejahren Therapiekosten für die jeweils gewählte antiresorptive Arzneimitteltherapie an.</p>				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Abaloparatid, zur Osteoporosebehandlung, wird einmal täglich subkutan mit einer empfohlenen Dosis von 80 µg verabreicht. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate. Patientinnen sollen bei unzureichender Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme supplementiert werden. Versäumte Dosen können innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden, jedoch nicht mehr als eine pro Tag. Alters- und leberfunktionsabhängige Dosisanpassungen sind nicht erforderlich. Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren darf Abaloparatid nicht angewendet werden.

Die erste(n) subkutanen Injektion(en) sollten unter Anleitung einer medizinischen Fachkraft erfolgen. Vor der erstmaligen Verwendung des Pens sollte die Patientin die Hinweise zum Gebrauch des Pens lesen und verstehen. Die Injektionsstelle ist täglich zu wechseln, Injektionen sind täglich etwa zur gleichen Zeit zu verabreichen. Gegenanzeigen umfassen Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile, Schwangerschaft, Stillzeit, Frauen im gebärfähigen Alter, vorbestehende Hyperkalzämie, schwere Nierenfunktionsstörung, ungeklärte Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum, bekanntes Osteosarkomrisiko und maligne Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen.

Hinsichtlich des Risikos für orthostatische Hypotonie, erhöhte Herzfrequenz, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie und Urolithiasis liegen besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung vor. Bei Herzerkrankungen ist eine Überwachung hinsichtlich der Verschlechterung der Erkrankung erforderlich. Eine schwere orthostatische Hypotonie oder schwere kardiovaskuläre Symptome erfordern einen Therapieabbruch. Nach der Abaloparatid-Injektion kann eine vorübergehende Erhöhung der Serumkalziumkonzentration auftreten, eine routinemäßige Kalziumüberwachung bei Patientinnen ohne zusätzliche Risikofaktoren ist nicht erforderlich. Abaloparatid kann Hyperkalziurie verursachen, ein Einfluss auf aktive oder frühere Urolithiasis ist nicht bekannt. Bei Verdacht auf aktive Urolithiasis oder vorbestehender Hyperkalziurie sollte eine Messung der Kalziumausscheidung im Urin erwogen werden.

Die Wechselwirkungsneigung von Abaloparatid mit anderen Arzneimitteln wird als gering erachtet, Daten zur Wirksamkeit von Abaloparatid bei vorheriger oder gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten oder Glukokortikoiden liegen nicht vor. Die gleichzeitige Anwendung von vasoaktiven Arzneimitteln kann zu orthostatischer Hypotonie führen. Bei Patientinnen, die Digitalis einnehmen, sollte Abaloparatid mit Vorsicht angewendet werden.

Daten über die Auswirkungen von Abaloparatid auf die menschliche Fertilität liegen nicht vor.

Abaloparatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patientinnen sollten bei auftretender orthostatischer Hypotonie oder Schwindel keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, bis die Symptome abgeklungen sind.

Überdosierung kann zu vorübergehender Hyperkalziurie, Hyperkalzämie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Palpitationen, orthostatischer Hypotonie und Kopfschmerzen führen. Es gibt kein spezifisches Antidot, die Behandlung einer vermuteten Überdosierung umfasst vorübergehendes Absetzen der Behandlung, Überwachung des Serumkalziums und unterstützende Maßnahmen.