

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Abaloparatid (Eladynos[®])

Theramex Ireland Limited

Modul 3A

*Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen
Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 10.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis.....	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	16
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	34
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	41
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	43
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	67
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	71
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	75
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	76
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	78
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	85
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	86
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	87
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	90
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	90
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	91

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5..... 92

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Auswahl an Risikofaktoren für Osteoporose und Frakturen	19
Tabelle 3-2: WHO-Definitionen von Osteoporose auf der Grundlage der Knochenmineraldichte	24
Tabelle 3-3: Prävalenz der Osteoporose nach Alter und Geschlecht in 2016 (Hadji et al., 2020).....	32
Tabelle 3-4: Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht in 2016 (Hadji et al., 2020).....	32
Tabelle 3-5: Prognostizierte Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 2024 – 2029	33
Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-7: Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland	35
Tabelle 3-8: Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen in Deutschland	36
Tabelle 3-9: Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko in Deutschland	39
Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid	40
Tabelle 3-11: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	41
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	65
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)	66
Tabelle 3-19: Jährliche Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)	67
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin).....	69

Tabelle 3-21: Übersicht der Kontraindikationen osteoanaboler Arzneimittel	72
Tabelle 3-22: Eladynos injizieren	83
Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	88
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten	88
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	91

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
AP	Alkalische Phosphatase
APU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
AVP	Apothekenverkaufspreis
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMD	Knochenmineraldichte (engl. <i>bone mineral density</i>)
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DVO	Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (engl. <i>dual energy x-ray absorptiometry</i>)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GIOP	Glukokortikoid-induzierte Osteoporose
i. v.	intravenös
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten 10. Revision Deutsche Modifikation (engl. <i>International Classification of Disease 10. Revision German Modification</i>)
IPAM	Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e.V.
IU	International Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Abkürzung	Bedeutung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KHK	Koronare Herzkrankheit
MACE	<i>Major adverse cardiac event</i>
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
p. o.	Orale Gabe (peroral)
PTH	Parathormon
PZN	Pharmazentralnummer
RANKL	Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors Kappa beta Ligand
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. <i>randomized controlled trial</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan
s. c.	Subkutan
SD	Standardabweichung (engl. <i>standard deviation</i>)
SERM	Selektiver Östrogenrezeptormodulator (engl. <i>selective estrogen receptor modulator</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. <i>World Health Organization</i>)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Abaloparatid ist für die Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und einem erhöhten Frakturrisiko indiziert (European Medicines Agency (EMA), 2023). 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 (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a).

Abweichend davon sieht die Theramex Ireland Limited (nachfolgend Theramex) ausschließlich die beiden osteoanabolen Arzneimittel Romosozumab und Teriparatid als zVT für die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im vorliegenden Anwendungsgebiet an. Die Begründung hierzu findet sich in Abschnitt 3.1.2.

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

„Teriparatid oder Romosozumab“.

Für die Ableitung des Zusatznutzens wählt Theramex **Teriparatid** als zVT aus.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 17. Juli 2023 fand ein Beratungsgespräch zwischen der Geschäftsstelle des G-BA und Theramex gemäß § 8 Arzneimittelnutzenverordnung (AM-NutzenV) zum Wirkstoff Abaloparatid statt (Vorgangsnummer 2023-B-149). Der G-BA bestimmte bei der Beratung folgende zVT für die „*Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko*“:

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Abaloparatid zählt zu den osteoanabolen, d. h. die Knochenneubildung stimulierenden, Wirkstoffen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (European Medicines Agency (EMA), 2023). Bisher sind zwei Arzneimittel mit osteoanaboler Wirkung für die medikamentöse Behandlung des vorliegenden Anwendungsgebiets verfügbar (Teriparatid und Romosozumab). Daneben stehen – als ein von der osteoanabolen Therapie klar zu differenzierender Therapieansatz – antiresorptive, d. h. den Knochenabbau hemmende, Arzneimittel zur Verfügung (z. B. Bisphosphonate, wie Alendronsäure, und der monoklonale RANKL (Rezeptor-Aktivator des Nuklearfaktors Kappa beta Ligand)-Antikörper Denosumab).

Der G-BA hat im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 17. Juli 2023 sowohl die osteoanabolen Arzneimittel Teriparatid und Romosozumab (bei Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko), als auch die antiresorptiv wirkenden Arzneimittel Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab als zVT bestimmt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a). Grundlage für die Herleitung dieser zVT war die zu dem Zeitpunkt des Beratungsgesprächs aktuelle S3-Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO) zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern“ aus dem Jahr 2017 (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2017). Am 6. September 2023 wurde die komplett überarbeitete S3-Leitlinie des DVO zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr“ veröffentlicht, in der die Differenzierung zwischen den beiden Therapieansätzen mit antiresorptiven Wirkstoffen einerseits und osteoanabolen Wirkstoffen andererseits in den Fokus gerückt ist (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Aus Sicht von Theramex ist unter Berücksichtigung dieser überarbeiteten S3-Leitlinie des DVO eine Änderung der zVT angezeigt. Dies ist insbesondere darauf begründet, dass in der überarbeiteten S3-Leitlinie osteoanabole Therapieansätze, die die Knochenformation steigern, in der Frakturrisikosenkung anders bewertet werden 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. Patientinnen, die die Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapie erfüllen, sollen primär mit osteoanabolen

Arzneimitteln behandelt werden (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

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 Knochenersatz beitragen (Chen et al., 2007, McClung und Clark, 2022).
- 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 (McClung und Clark, 2022).
- 3) Die frakturrisikosenkende Wirksamkeit osteoanaboler Substanzen ist im therapeutischen Vergleich mit einem antiresorptiven Therapieansatz überlegen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Abaloparatid ist eine osteoanabol wirkende Substanz. Somit 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 Denosumab, behandelt werden können.

Darüber hinaus liegt unter Berücksichtigung des klinischen Stellenwerts und der verfügbaren Evidenz für die osteoanabolen Wirkstoffe gemäß überarbeiteter S3-Leitlinie (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023) sowie den vorliegenden Nutzenbewertungen des G-BA für den Wirkstoff Romosozumab (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a) bzw. des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für Teriparatid, Bisphosphonate und Denosumab (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) eine Überlegenheit der osteoanabolen Wirkstoffe Romosozumab und Teriparatid gegenüber den antiresorptiv wirkenden Bisphosphonaten vor. Entsprechend ist es aus Sicht von Theramex nicht sachgerecht, die antiresorptiv wirkenden Wirkstoffe Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab als gleichwertige Therapieoptionen neben den osteoanabolen Wirkstoffen Romosozumab und Teriparatid zu benennen.

Unter Berücksichtigung der klinischen Behandlungssituation sowie den oben genannten Kriterien zur Herleitung der zVT gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) fasst sich aus Sicht von Theramex die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet wie folgt:

„Teriparatid oder Romosozumab“.

Nachfolgend wird diese zVT aus Sicht von Theramex anhand der Kriterien 1 – 4 gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der VerfO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024) näher begründet:

Zu Kriterium 1 (zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet)

In Übereinstimmung mit der Herleitung des G-BA sind auch aus Sicht von Theramex die Bisphosphonate (ggf. in Kombination mit Colecalciferol) Alendronsäure, Ibandronsäure, Risendronsäure und Zoledronsäure, Denosumab, Teriparatid, Romosozumab, die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (engl. *selective estrogen receptor modulator*, SERM) Raloxifen und Bazedoxifen sowie Natriumfluorid, Calcitonin, Vitamin-D3 und -Analoga, Kalziumpräparate und -kombinationen grundsätzlich zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zugelassen.

Zu Kriterium 2 (im Rahmen der GKV erbringbare nicht-medikamentöse Behandlungen)

Übereinstimmend mit der Herleitung des G-BA ist auch aus Sicht von Theramex eine nicht-medikamentöse Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

Zu Kriterium 3 (Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA die Verordnungsfähigkeit von Kalziumverbindungen und Vitamin D gemäß Anhang I der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) unter bestimmten Voraussetzungen ermöglicht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Darüber hinaus liegt ein Beschluss zur Nutzenbewertung von Romosozumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko vor. Auf Basis der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie (*randomized controlled trial*, RCT) ARCH hat der G-BA einen geringen Zusatznutzen für Romosozumab gegenüber der zVT Alendronsäure festgestellt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020a).

Zu Kriterium 4 (allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse)

Im September 2023 wurde die überarbeitete S3-Leitlinie zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab dem 50. Lebensjahr“ veröffentlicht (Registernummer 183-001, (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023)). Damit steht gegenüber dem Zeitpunkt der zVT-Herleitung durch den G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs vom 17. Juli 2023 eine neue, nach den höchsten methodischen Anforderungen erstellte Leitlinie für den deutschen Versorgungskontext zur Verfügung. Unter Berücksichtigung dieser überarbeitete-

ten, aktuell gültigen S3-Leitlinie fasst sich der Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet nun wie folgt:

Eine medikamentöse Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zielt darauf ab, das Risiko osteoporotischer Frakturen zu senken. Zum Einsatz kommen sollen entsprechend Substanzen, deren fraktursenkender Nutzen belegt ist. Zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ist die frakturreduzierende Wirkung am besten für Wirbelkörper-, periphere und proximale Frakturen für die Bisphosphonate Alendronsäure, Risedronsäure und Zoledronsäure, Denosumab, Östrogene sowie Teriparatid und Romosozumab belegt (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Systemische Östrogene sollen gemäß der S3-Leitlinie nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber den anderen Osteoporose-Therapeutika zum Einsatz kommen, sodass diese als zVT nicht in Betracht kommen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Darüber hinaus ist darauf hinzuweisen, dass nur für Teriparatid und Romosozumab eine fraktur-reduzierende Wirkung im aktiven Vergleich, d. h. gegenüber anderen Osteoporose-Therapeutika (im vorliegenden Fall gegenüber den antiresorptiven Wirkstoffen Risedronsäure und Alendronsäure), in randomisierten, kontrollierten Studien gezeigt werden konnte. Für alle anderen genannten Wirkstoffe liegt lediglich Evidenz gegenüber Placebo vor. Damit ist die Evidenz für die osteoanabolen Wirkstoffe Teriparatid und Romosozumab im therapeutischen Vergleich mit einem antiresorptiven Therapieansatz, zu dem die genannten Bisphosphonate, Denosumab und Östrogene zählen, als überlegen anzusehen.

Auch das IQWiG kommt in seinem Abschlussbericht zum Thema „Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose“ (A19-10) zu dem Schluss, dass nur für Teriparatid ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen gegenüber Risedronsäure besteht, der auf einem großen Effekt zum Vorteil von Teriparatid bezogen auf den Endpunkt symptomatische Wirbelkörperfrakturen beruht (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Des Weiteren kommt der G-BA in der Nutzenbewertung für Romosozumab zu dem Schluss, dass ein geringer Zusatznutzen für Romosozumab gegenüber Alendronsäure vorliegt, der auf einem deutlichen Vorteil in der Vermeidung von Frakturen beruht (s. auch Kriterium 3) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020b).

Vor diesem Hintergrund ist es somit nur folgerichtig, dass, sofern eine Patientin die Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapie erfüllt, sie auch mit einer osteoanabolen Therapie behandelt wird. 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 Denosumab, behandelt werden können.

Diese Differenzierung zwischen der Therapie mit osteoanabolen Wirkstoffen auf der einen Seite sowie der Therapie mit antiresorptiven Wirkstoffen auf der anderen Seite spiegelt sich auch in den Empfehlungen zur sequentiellen Therapie der Osteoporose wider: Grundsätzlich können osteoanabole und antiresorptive Therapieansätze im Laufe der langjährigen Osteoporose-Behandlung sequentiell zum Einsatz kommen (z. B. Wechsel von einer antiresorptiven Therapie auf eine osteoanabole Therapie bei anhaltend hohem Frakturrisiko unter Therapie bzw. Folgetherapie mit einer antiresorptiven Therapie nach einer osteoanabolen Therapie, welche das Frakturrisiko gesenkt hat). Eine Auswahl des individuell geeigneten Präparats erfolgt jedoch nach Differenzierung des zum jeweiligen Zeitpunkt adäquaten Therapiekonzepts. D. h., liegt eine Indikation für eine osteoanabole Therapie vor, wird unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, Kontraindikationen und Patientenpräferenzen zwischen den verfügbaren osteoanabolen Therapien gewählt. Liegt eine Indikation für eine antiresorptive Therapie vor, z. B. aufgrund einer kürzlich abgeschlossenen osteoanabolen Therapie und einem damit erzielten reduzierten Frakturrisiko, wird analog innerhalb der antiresorptiven Wirkstoffe ein geeignetes Präparat gewählt (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Fazit:

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz, der klinischen Behandlungssituation sowie der oben genannten Kriterien zur Herleitung der zVT gemäß dem 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO ist aus Sicht von Theramex die Nutzenbewertung für Abaloparatid für Patientinnen durchzuführen, für die eine osteoanabole Therapie angezeigt ist. Daher ist es aus Sicht von Theramex bei der Festlegung der zVT für die vorliegende Nutzenbewertung nicht sachgerecht, auf Patientinnen abzustellen, die für eine antiresorptive Therapie in Frage kommen.

Als zVT ist entsprechend „*Teriparatid oder Romosozumab*“ festzulegen.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet sind der Fachinformation von Abaloparatid entnommen. Die Informationen zur Definition der zVT entstammen der Niederschrift des G-BA (Vorgangsnummer 2023-B-149) zum Beratungsgespräch vom 17. Juli 2023, den S3-Leitlinien des DVO zur „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern (ab dem 50. Lebensjahr)“ aus den Jahren 2017 und 2023, den Tragenden Gründen sowie dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Romosozumab und dem Abschlussbericht des IQWiG zum Thema „Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose“ (A19-10).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 0 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. CHEN, P., MILLER, P. D., RECKER, R., RESCH, H., RANA, A., PAVO, I. & SIPOS, A. A. 2007. Increases in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 22, 1173-80.
2. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2017. *S3-Leitlinie, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern des DVO - Langfassung* [Online]. Available: https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf [Accessed 01.03.2024].
3. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2023. *S3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr des DVO - Langfassung* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001> [Accessed 01.03.2024].
4. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 06.12.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
5. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020a. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen). Vom 03. September 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_BAnz.pdf [Accessed 01.03.2024].
6. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen). Vom 03. September 2020* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6825/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_TrG.pdf [Accessed 01.03.2024].
7. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-149 - Abaloparatid zur Behandlung der Osteoporose.
8. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2023b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage I (OTC-Übersicht) – Aktualisierung (Nrn. 11 und 12). Vom 19.*

- Oktober 2023* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9892/2023-10-19_AM-RL-I-OTC_Aktualisierung-Nr-11-12_TrG.pdf [Accessed 01.03.2024].
9. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2024. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6 in Kraft getreten am 20. Februar 2024* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf [Accessed 01.03.2024].
 10. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *IQWiG-Berichte - Nr. 1451. Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Abschlussbericht. Auftrag: A19-10. Version: 1.0. Stand: 02.11.2022* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/a19-10_bisphosphonate-teriparatid-und-denosumab-bei-postmenopausaler-osteoporose_abschlussbericht_v1-0.pdf [Accessed 01.03.2024].
 11. MCCLUNG, M. R. & CLARK, A. L. 2022. Osteoanabolic therapy for osteoporosis in women. *Climacteric*, 25, 60-66.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Einführung

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, bei der sich die Knochensubstanz (Knochenmineraldichte; *bone mineral density*, BMD) abbaut und sich die Knochenqualität vermindert, wodurch die Erkrankten anfälliger für Frakturen sind (Boschitsch et al., 2017, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Die Osteoporose, ist anfangs zumeist eine „stille“ Krankheit, die keine Beschwerden verursacht, bis es zu Knochenbrüchen (Frakturen) kommt. Diese können zu erheblichen gesundheitlichen Folgeschäden, wie z. B. Schmerzen, Invalidität und Pflegebedürftigkeit, und sogar zum Tod führen (Paolucci und Saraceni, 2016, Liscum, 1992, Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization (WHO) Scientific Group, 2007). Des Weiteren können Betroffene zusätzlich unter den psychischen Folgen, wie z. B. Depressionen, Ängsten, Unsicherheiten und Stigmatisierung, leiden (Kashfi et al., 2022). Mit dem Auftreten von Frakturen spricht man auch von einer manifesten Osteoporose.

In Abhängigkeit von der Krankheitsursache kann die Osteoporose in die primäre und sekundäre Osteoporose unterteilt werden. Das vorliegende Anwendungsgebiet von Abaloparatid bezieht sich auf die postmenopausale Osteoporose (oder Typ-I-Osteoporose), welche eine Unterform der primären Osteoporose darstellt und primär auf einen Östrogenmangel zurückzuführen ist.

Ursachen und Klassifikation der Osteoporose

Grundsätzlich kann die Osteoporose in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden: die primäre und die sekundäre Osteoporose. Die Einteilung hängt von dem Vorliegen einer zugrundeliegenden Krankheitsursache ab, die den Knochenstoffwechsel beeinflusst (Sözen et al., 2017, Dobbs et al., 1999):

- Der primären Osteoporose liegt keine Grunderkrankung oder Medikation zugrunde, die die Osteoporose verursacht. Für die primäre Osteoporose lassen sich zumeist zwei Formen unterscheiden, wobei auch Mischformen oder seltene Formen wie die juvenile, d. h. im Kindesalter auftretende, Osteoporose vorkommen:

- Die involutive Typ-I-Osteoporose, auch als **postmenopausale Osteoporose** bezeichnete Erkrankung, ist hauptsächlich auf einen Östrogenmangel zurückzuführen.
- Die entwicklungsbedingte Typ-II-Osteoporose, die auch als senile Osteoporose bezeichnet wird, ist mit einem Verlust an Knochenmasse aufgrund der Alterung der kortikalen und trabekulären Knochen verbunden.
- Der sekundären Osteoporose liegt als Krankheitsursache eine Grunderkrankung, z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankung, oder Medikamenteneinnahme, z. B. die Langzeiteinnahme von Glukokortikoiden, zugrunde.

Neben einem Östrogenmangel und dem Alter definiert die aktuell gültige S3-Leitlinie weitere Risikofaktoren für das Auftreten der primären Osteoporose (s. Tabelle 3-1) (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Tabelle 3-1: Auswahl an Risikofaktoren für Osteoporose und Frakturen

Risikofaktoren für Osteoporose
Frauen nach der Menopause
Ein niedriger <i>Body-Mass-Index</i> (BMI < 21 kg/m ²) ist ein wichtiger Risikofaktor für Hüftfrakturen
Eine osteoporotische Fraktur in der Vorgeschichte ist ein weiterer wichtiger Faktor für das Frakturrisiko und verdoppelt nahezu das Risiko für Wirbelkörperfrakturen
Hüftfrakturen in der Vorgeschichte der Eltern
Rauchen
Orale Glukokortikoide ≥ 5 mg/d Prednison für > 3 Monate (jemals)
Zwischen Alkoholkonsum und Frakturrisiko besteht ein dosisabhängiger Zusammenhang. Der tägliche Konsum von 3 oder mehr Alkoholeinheiten ist mit einem Frakturrisiko assoziiert
Rheumatoide Arthritis erhöht das Frakturrisiko unabhängig von der Knochenmineraldichte, ebenso die Einnahme von Glukokortikoiden
Stürze sind ein wichtiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen
Weitere Risikofaktoren, wie beispielsweise Zöliakie, Schlaganfall oder Diabetes (Typ 1 und 2)

Quelle: Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO) (2023)

Geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten

Frauen erkranken 4-bis 5-mal häufiger an Osteoporose als Männer, wobei die Frakturen in einem wesentlich früheren Lebensabschnitt auftreten und Frauen aufgrund ihrer höheren Lebenserwartung länger mit den z. T. drastischen Einschränkungen leben müssen (Sidor et al., 2016, Alswat, 2017). Das vermehrte Auftreten einer Osteoporose bei Frauen ist vor allem auf den Östrogenmangel nach der Menopause zurückzuführen. Gleichzeitig kommt es mit zunehmendem Alter sowohl bei Frauen als auch bei Männern zu einem zunehmenden und kontinuierlichen Verlust an Knochenmasse aufgrund eines erhöhten Knochenabbaus und verminder-

ten Knochenneubaus (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Sözen et al., 2017).

Postmenopausale Osteoporose

Das vorliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf die postmenopausale Osteoporose (oder Typ-I-Osteoporose). Im europäischen Durchschnitt tritt die Menopause bei Frauen im Alter von 54,3 Jahren ein (Dratva et al., 2009). Die Postmenopause ist zeitlich definiert mit einem Jahr nach der letzten Regelblutung (Menopause) (Dratva et al., 2009, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Bei postmenopausalen Frauen stellt die Osteoporose mit zunehmendem Alter ein ernstes gesundheitliches Problem dar, da das Frakturrisiko immer weiter ansteigt. Dies liegt darin begründet, dass die Knochenmasse in der Kindheit aufgebaut und deren Höhepunkt im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt der Frau erreicht wird. Ab dem fünften Lebensjahrzehnt erhöht sich der Nettoknochenabbau stetig und beschleunigt sich in den Wechseljahren rapide. (Levine, 2012)

Nach Boschitsch et al. (2017) verdoppelt sich die Osteoporose-Rate bei jungen Frauen im Alter von 45 - 49 Jahren alle fünf Jahre, beginnend mit einer Inzidenzrate von 3,3 %, welche auf 50,3 % im Alter von 85 Jahren und älter ansteigt. Die hohe Osteoporose-Rate und der damit verbundene Nettoknochenabbau sind bei der Mehrzahl der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose auf einen Östrogenmangel zurückzuführen (Alswat, 2017, Sözen et al., 2017).

Klinischer Verlauf der Osteoporose

Das Vorliegen einer verringerten Knochenmineraldichte ist zunächst symptomfrei. Eine klinische Manifestation der Erkrankung erfolgt durch das Auftreten von Frakturen, die zu Schmerzen, Invalidität und Pflegebedürftigkeit sowie einem erhöhten Risiko erneuter Frakturen führen können (Paolucci und Saraceni, 2016). Zudem können Menschen, die von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen betroffen sind, unter den physischen und psychischen Folgen der diagnostizierten Osteoporose und der osteoporotischen Frakturen leiden (Kashfi et al., 2022). Dazu gehören unter anderem der Verlust der Körpergröße von ≥ 5 cm, eine Hyperkyphose der Wirbelsäule und Funktionseinbußen, aber auch Depressionen, Ängste, Unsicherheit, Stigmatisierung und Schuldgefühle. Zudem wird ein Zusammenhang zwischen einer niedrigen Knochendichte und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert, wobei die Kausalität bis heute nicht vollständig geklärt ist (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Das Auftreten von Frakturen und deren Folgen bestimmt die klinische Relevanz der Osteoporose. Osteoporose-bedingte Frakturen betreffen vor allem die Wirbelkörper (vertebrale Fraktur), das obere Ende des Oberschenkelknochens (proximale Femurfraktur) und den Unter- (distale Radiusfraktur) bzw. Oberarm (distale Humerusfraktur) und sind mit Schmerzen, Funktionseinschränkungen und Komplikationen verbunden. Sie werden auch als schwere osteoporotische Frakturen bezeichnet und stellen ein erhebliches Gesundheitsproblem dar (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization (WHO) Scientific Group,

2007, Boschitsch et al., 2017). Die kurzfristigen Auswirkungen sind Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und die daraus resultierenden Beeinträchtigungen des täglichen Lebens (Kerr et al., 2017, Kashfi et al., 2022). Langfristig sind diese Frakturen mit einem erhöhten Risiko für Folgefrakturen verbunden. Dieses Risiko besteht über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Eine Fraktur kann durch eine mechanische Gewalteinwirkung entstehen, z. B. wenn eine Person über einen Teppich stolpert oder nachts auf dem Weg zur Toilette stürzt. Auch ein plötzlicher Schwindelanfall kann zu einem Sturz führen. Häufig entwickelt sich der Knochenbruch langsam, beispielsweise, wenn ein oder mehrere Wirbelkörper allmählich in sich zusammensacken und der Knochen dann spontan durch die körpereigene Belastung bricht. Je stärker ein Knochen durch Osteoporose geschwächt ist, desto größer ist das Risiko, eine Spontanfraktur zu erleiden (Brennan et al., 2019, Wick, 2009).

Vertebrale Frakturen treten häufig spontan und ohne nennenswerte äußere Einwirkung auf, wie beispielsweise bei leichten Stürzen oder Husten, und werden wegen des Zusammenbruchs der Wirbelkörper auch Sinterungsfrakturen genannt (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Im Laufe ihres Lebens erleiden ca. 20 % der postmenopausalen Frauen eine vertebrale Fraktur (Nutti et al., 2014). Diese Frakturen können entweder sofort schmerzhaft sein und zu einem Funktionsverlust mit Bewegungseinschränkung bis hin zur Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts führen oder zunächst symptomlos verlaufen und von den Betroffenen unbemerkt bleiben (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Liscum, 1992). Wirbelkörperfrakturen sind bei etwa zwei Dritteln der Patient:innen asymptomatisch oder führen nur zu einem Höhenverlust oder einer Kyphose. Durch die Veränderung der Statik infolge der Höhenminderung der Wirbelkörper und der daraus resultierenden Krümmung der Wirbelsäule wird die Mobilität der Patient:innen eingeschränkt (McCarthy und Davis, 2016), was häufig dazu führt, dass Alltagsaktivitäten wie das An- und Auskleiden, Treppensteigen oder das Greifen über Kopfhöhe nicht mehr eigenständig durchgeführt werden können. Darüber hinaus haben die Betroffenen aufgrund ihrer nach vorn gebeugten Körperhaltung Schwierigkeiten beim Halten des Gleichgewichts. In Verbindung mit den Einschränkungen des Blickfeldes in vertikaler Richtung führt dies zu einem erhöhten Risiko für einen Sturz (Meyer et al., 2019, Błażkiewicz et al., 2021). Außerdem kann die nach vorn gebeugte Haltung zu einer Verengung des Brustkorbs führen, wodurch der Lunge weniger Platz zur Verfügung steht und die Lungenfunktion eingeschränkt wird (Lombardi et al., 2005). Dadurch steigt auch das Risiko einer Lungenentzündung (Park et al., 2021). Auch zunächst asymptomatisch verlaufende vertebrale Frakturen können im weiteren Verlauf der Erkrankung zu einem relevanten Anteil symptomatisch werden und mit Rückenschmerzen und einer Einschränkung der Aktivität einhergehen (Dionyssiou, 2010).

Nicht-vertebrale Frakturen äußern sich immer sofort symptomatisch und sind mit akuten Schmerzen, Schwellungen, Hämatomen und Bewegungseinschränkungen verbunden. Insbesondere Frakturen des proximalen Femurs weisen eine hohe Mortalität auf und können zu

dauerhaften Beeinträchtigungen führen (Rachner et al., 2011, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Dazu zählen Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens, Immobilität (Bettlägerigkeit) oder Behinderung und letztlich die Pflegebedürftigkeit der Betroffenen (Lems und Raterman, 2017, Johnson et al., 2017). Die erhöhte Mortalität beträgt in den ersten 30 Tagen 10 – 15 % und nach 6 Monaten 25 – 30 %. Die frakturbedingte Übersterblichkeit (Letalität) liegt nach 12 Monaten bei 8 – 36 % (Rapp et al., 2020).

Frakturen des proximalen Femurs treten häufig als Folge von Stürzen aus dem Stand oder bei bestimmten Aktivitäten des täglichen Lebens auf und sind mit einem sofortigen Funktionsverlust verbunden. Unter anderem können das Aufstehen, Gehen, Waschen und Bekleiden unmöglich werden und in den meisten Fällen wird eine stationäre Behandlung mit operativem Eingriff notwendig (Cosman et al., 2014, Kerr et al., 2017). Die anschließende Rehabilitation verläuft oft nur sehr langsam und unzureichend, da die Osteoporose den Heilungsprozess behindert (Vordemvenne et al., 2020) sowie zu Deformationen der betroffenen Stellen führen kann (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Viele Betroffene sind auch ein Jahr nach der Fraktur noch nicht in der Lage, die Aktivitäten des täglichen Lebens, wie beispielsweise spazieren zu gehen oder Besorgungen von Lebensmitteln zu tätigen, ohne Hilfe zu bewältigen (Kerr et al., 2017).

Frakturen des Unterarms und des Oberarms, also distale Radius- und Humerusfrakturen, sind ebenfalls häufige Osteoporose-bedingte Frakturen (Pluskiewicz et al., 2021). Diese Frakturen sind schmerzhaft und führen zu Funktions- bzw. zu Bewegungseinschränkungen, die sich negativ auf das tägliche Leben der Betroffenen auswirken (Kerr et al., 2017). Mehrere Studien haben gezeigt, dass eine distale Radiusfraktur eine Prädisposition für eine spätere Hüftfraktur darstellt, die wiederum mit einer erhöhten Morbidität sowie Mortalität einhergeht (Choi et al., 2021, Chen et al., 2013).

Neben den körperlichen Auswirkungen kann sich Osteoporose auch auf die Psyche und das Nervensystem auswirken (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Betroffene können Ängste vor erneuten Stürzen und Schmerzen entwickeln und ihre tägliche Routine nur mit Schwierigkeiten bewältigen. Darüber hinaus können Immobilität, Abhängigkeit von Angehörigen oder Pflegenden oder die Veränderung von sozialen Interaktionen zu Depressionen führen (Wilson et al., 2012, Kashfi et al., 2022).

Darüber hinaus kann eine Osteoporose auch Auswirkungen auf die berufliche Leistungsfähigkeit haben. Betroffene können aufgrund von Schmerzen, eingeschränkter Mobilität oder längerer Krankheitsdauer Schwierigkeiten haben, den beruflichen Anforderungen gerecht zu werden oder diese überhaupt zu erfüllen (Lasaite und Krasauskiene, 2009). Dies kann zu einer finanziellen Belastung führen und sich negativ auf die berufliche Entwicklung auswirken. Neben den möglichen erheblichen Einschränkungen im Hinblick auf die Erwerbstätigkeit ist es Patient:innen oftmals nicht mehr oder nur eingeschränkt möglich, ihren Hobbies nachzugehen, Sport zu treiben oder familiäre und alltägliche Aufgaben zu übernehmen, da starke Schmerzen oder auch die Angst vor (weiteren) Frakturen dies nicht zulassen. Gleichzeitig kann die einge-

schränkte Mobilität bzw. Immobilität den Muskelabbau weiter beschleunigen sowie das Sturzrisiko erhöhen und somit eine Verstärkung der Einschränkungen und gesundheitlichen Folgen verursachen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Farhat und Cauley, 2008, Lombardi et al., 2005).

Als weitere Osteoporose-bedingte Folge kann eine Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit (KHK) auftreten, da die für den Knochenabbau verantwortlichen Osteoklasten auch die Arterienverkalkung stimulieren können (Farhat und Cauley, 2008). Ebenso können Osteoporose-bedingte Frakturen der Brustwirbelsäule das Herz-Kreislauf-System und die Herzfunktion beeinträchtigen.

Diagnose der Osteoporose

In der aktuellen S3-Leitlinie des DVO (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023) wird die empfohlene Basisdiagnostik in fünf Bestandteile untergliedert:

1. Anamnese mit Erfassung der Frakturrisikofaktoren
2. Klinische Befunderhebung
3. DXA-Knochendichtemessung
4. Basislabor
5. ggf. eine bildgebende Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen.

Ziel der Anamnese ist es, das Risikoprofil für Fragilitätsfrakturen bei Patient:innen, die eine weiterführende Diagnostik benötigen, zu bestimmen. Dazu werden Frakturrisikofaktoren erfasst, insbesondere Osteoporose-assoziierte Frakturen und Schmerzursachen. Auch das Vorliegen einer sekundären Osteoporose oder malignen Erkrankung ist zu berücksichtigen. Zusätzlich wird eine kurze Ernährungsanamnese durchgeführt, um Mangelzustände zu erkennen (Wilson et al., 2012, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Die klinische Befunderhebung dient der Überprüfung der Gesamtfunktion des Bewegungsapparates, insbesondere der Wirbelsäule mit Beurteilung der Körpergröße, der Statik, der Fehlf orm und der Fehlfunktion. Im Rahmen dieser Untersuchung sind auch die Muskelfunktion, Gangunsicherheiten und Funktionsstörungen zu berücksichtigen. Der neurologischen Untersuchung zur Beurteilung einer spinalen Kompressionssymptomatik ist besondere Aufmerksamkeit zu widmen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Bei Vorliegen mehrerer Risikofaktoren und/oder mindestens einer Osteoporose-assoziierten Fraktur empfehlen sowohl die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) als auch die S3-Leitlinie zur Diagnostik der Osteoporose vorrangig die Kombination von konventionellem Röntgen und der Messung der BMD mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*dual energy x-ray absorptiometry*, DXA) (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Kanis J.A. on behalf of

the World Health Organization (WHO) Scientific Group, 2007). Seit der Änderung der G-BA-Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung im Jahr 2013 kann die Knochendichtemessung zu Lasten der GKV erbracht werden, wenn aufgrund konkreter Befunde eine gezielte medikamentöse Behandlungsabsicht bzw. der Bedarf einer Optimierung der Therapieentscheidung besteht (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013).

Die Knochendichtemessung dient einerseits der Überprüfung, ob eine Osteoporose nach der international anerkannten WHO-Definition vorliegt und andererseits der Optimierung der Therapiestrategie basierend auf dem individuellen Frakturrisiko. Gemäß WHO-Definition liegt eine Osteoporose vor, wenn die BMD in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (= proximaler Oberschenkelknochen, Gesamtfläche oder Schenkelhals) um $\leq -2,5$ Standardabweichungen (*standard deviation*, SD) vom Mittelwert eines 20- bis 29-jährigen gesunden Erwachsenen abweicht (s. auch Tabelle 3-2). Diese Abweichung der BMD wird als T-Score bezeichnet (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023, Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization (WHO) Scientific Group, 2007). Für die postmenopausale Osteoporose im Anwendungsgebiet von Abaloparatid ist die Referenzpopulation „gesunder Frauen“ heranzuziehen.

Die WHO-Klassifikation anhand der BMD sieht vier Unterteilungen vor. Diese reichen von normal (T-Score ≥ -1) bis zu schwerer Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$; entspricht in etwa einer 25 %-igen BMD-Minderung). Nachfolgend ist die WHO-Klassifikation in Tabelle 3-2 beschrieben. Das Anwendungsgebiet von Abaloparatid umfasst sowohl Patientinnen der Klassifikation der Osteoporose sowie der schweren oder nachgewiesenen Osteoporose (Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization (WHO) Scientific Group, 2007, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Tabelle 3-2: WHO-Definitionen von Osteoporose auf der Grundlage der Knochenmineraldichte

Klassifikation	Knochenmineraldichte	T-Score
Normal	Innerhalb einer SD von ≥ -1 des Mittelwerts für eine Referenzpopulation junger Erwachsener	T-Score $\geq 1,0$
Geringe Knochenmasse (Osteopenie)	Zwischen 1 und 2,5 SD unter dem Mittelwert für eine Referenzpopulation junger Erwachsener	T-Score $-1,0 > \text{und} > -2,5$
Osteoporose	$-2,5$ SD oder mehr unter dem Mittelwert für eine Referenzpopulation junger Erwachsener	T-Score $\leq -2,5$
Schwere oder nachgewiesene Osteoporose	$-2,5$ SD oder mehr unter dem Mittelwert für eine Referenzpopulation junger Erwachsener mit Frakturen	T-Score $\leq -2,5$ mit einer oder mehreren Frakturen

Quelle: Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization (WHO) Scientific Group (2007)

Die operationale Definition der Osteoporose auf der Basis des T-Scores ist nur nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die für eine Verminderung des Knochenmineralgehalts verantwortlich sein können, valide. Bei Vorliegen von niedrigen Knochendichtewerten (T-Score $\leq -2,5$) ist

daher eine laborchemische Differenzialdiagnostik durchzuführen, um andere klinische Befunde, die eine verminderte Knochendichte bedingen können, auszuschließen. Ziel dieses Basislabors ist die Erkennung einer sekundären Osteoporose oder Osteomalazie sowie die Prüfung, ob Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie vorliegen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Die Basislaborparameter bestehen aus:

- Serum-Kalzium,
- Serum-Phosphat,
- Alkalische Phosphatase (AP),
- Gamma-GT,
- Kreatinin-Clearance (Glomeruläre Filtrationsrate, GFR),
- C-reaktives Protein (CRP),
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG),
- kleines Blutbild,
- Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH),
- Serum-Natrium und Serum-Eiweißelektrophorese mit entsprechender Differenzialdiagnostik.

Bei auffälligen klinischen Befunden, beispielsweise multiplen Frakturen oder deutlich erniedrigtem BMD, sollte eine intensiviertere Differenzialdiagnostik erfolgen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie (CT) oder Szintigraphie gehört nicht zur Basisdiagnostik der Osteoporose, kann aber bei differenzialdiagnostischen Abklärungen und bestimmten Fragestellungen eine wichtige Rolle einnehmen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Risikomodell zur Bestimmung des Frakturrisikos

Gemäß überarbeiteter, aktuell gültiger S3-Leitlinie des DVO wird ein neues Risikomodell zur Bestimmung des Frakturrisikos bei Patient:innen mit Osteoporose empfohlen, welches auf aktuellen deutschen Referenzdaten basiert (DVO-Risikomodell 2023). Dieses ist u. a. aufgrund der zugrundeliegenden Datenlage, der systematischen Aufarbeitung der Literatur für die in das Risikomodell eingeschlossenen Risikofaktoren und der Betrachtung des imminenten Frakturrisikos im Vergleich zu anderen Risikomodellen, bspw. FRAX oder DVO-Risikomodell 2006 – 2017, zu favorisieren (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Anhand des Ergebnisses der Knochendichtemessung an der Gesamthüfte, welches mit den T-Scores anderer Messorte verrechnet wird, bis zu zwei klinischen Risikofaktoren sowie dem Alter und Geschlecht wird anhand des DVO-Risikomodells 2023 ein 3-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen berechnet (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Bei einem 3-Jahres-Frakturrisiko $\geq 3\%$ und $< 5\%$ für Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen wird ein Behandlungskorridor für Patient:innen mit irreversiblen und/oder starken Risikofaktoren oder sehr hohem Frakturrisiko für eine bevorstehende Fraktur („imminentes Frakturrisiko“) eröffnet.

Bei Vorliegen eines 3-Jahres-Frakturrisikos $\geq 5\%$ für Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen soll eine spezifische medikamentöse Therapie eingeleitet werden.

Im Kontext der vorliegenden Nutzenbewertung besonders hervorzuheben ist die Definition einer osteoanabolen Therapieschwelle, d. h. einem 3-Jahres-Frakturrisiko $\geq 10\%$ für Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen, ab der eine strenge Indikationsstellung für eine osteoanabole Therapie besteht. Aufgrund der Überlegenheit osteoanaboler Wirkstoffe hinsichtlich der fraktursenkenden Wirksamkeit kann auch bereits ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko $\geq 5\%$ eine osteoanabole Therapie erwogen werden (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Gemäß aktueller S3-Leitlinie des DVO liegen somit distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit osteoanabolen Wirkstoffen (insbesondere in der Hochrisikosituation) auf der einen Seite und antiresorptiven Wirkstoffen (insbesondere bei Patient:innen mit leicht bis mäßig erhöhtem Risiko) auf der anderen Seite vor. Die Eignung für eine osteoanabole Therapie stellt somit einen relevanten Parameter in der Therapieentscheidung dar (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Charakterisierung der Zielpopulation

Abaloparatid ist für die „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“ zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2023a). 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. Gemäß aktueller S3-Leitlinie des DVO liegen distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit antiresorptiv bzw. osteoanabol wirkenden Substanzen vor (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Entsprechend umfasst die Zielpopulation von Abaloparatid nur solche Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen.

Unter Berücksichtigung des vorliegenden Therapieansatzes und dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Abaloparatid sind somit grundsätzlich Patientinnen mit folgenden Charakteristika von der Zielpopulation umfasst:

- 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 und osteoanabole Therapie (3-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen oberhalb der osteoanabolen Therapieschwelle von 10 %).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Das Hauptziel einer pharmakologischen Osteoporose-Behandlung ist die Frakturprävention und damit einhergehend die Prävention von gesundheitlichen Einschränkungen als Folge von Frakturen. Gegenwärtig wird bei der Therapieentscheidung zwischen zwei medikamentösen Therapiekonzepten zur Behandlung der Osteoporose differenziert: zum einen die Verringerung des Knochenverlusts durch eine antiresorptiv wirkende Therapie und zum anderen die Steigerung der Knochenneubildung durch eine osteoanabole (knochenaufbauende) Therapie (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023).

Eine adäquate medikamentöse Therapie ist für Patientinnen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko von fundamentaler Bedeutung, um das Auftreten neuer Frakturen und die damit einhergehenden gesundheitlichen Einschränkungen zu vermeiden. Um dieses Ziel zu erreichen, sind wirksame Arzneimittel, d. h. Arzneimittel mit belegtem fraktursenkendem Nutzen, günstigem Nebenwirkungsprofil und einfacher Handhabung notwendig (Hadji et al., 2016, Alahmari et al., 2023). Darüber hinaus muss im Rahmen der Behandlung eine hohe Therapieadhärenz sichergestellt werden, um den fraktursenkenden Nutzen der Behandlung zu erzielen. Im Gegensatz dazu geht eine schlechte Therapieadhärenz mit einer reduzierten frakturreduzierenden Wirkung einher und hat somit drastische Folgen für den Gesundheitsstatus der Betroffenen (Alahmari et al., 2023).

Dennoch legen verschiedene Studien nahe, dass die Therapieadhärenz bei Osteoporose-Patientinnen in der klinischen Praxis gering ist. Schätzungen zufolge nehmen ca. 33 – 50 % der Patientinnen ihre Osteoporosetherapie nicht ein bzw. beenden sie innerhalb eines Jahres (Hernlund et al., 2013, Hadji et al., 2016). Die geringe Therapieadhärenz kann u. a. mit dem Auftreten bzw. der Angst vor Nebenwirkungen sowie Herausforderungen in der Handhabung der Therapien begründet werden (Ayub et al., 2021).

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.

Nachfolgend wird der therapeutische Bedarf im Kontext der verfügbaren osteoanabolen Behandlungsoptionen erläutert. Aufgrund der belegten frakturrisikosenkenden Überlegenheit der osteoanabol wirkenden Arzneimittel Teriparatid und Romosozumab gegenüber den anti-resorptiv wirkenden Wirkstoffen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023), ist bei Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet, die die Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapie erfüllen, auch eine solche einzusetzen (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Als osteoanaboles Arzneimittel kommt Abaloparatid nur bei Frauen in Frage, die die Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapie erfüllen. Entsprechend wird der therapeutische Bedarf in diesem Patientenkollektiv und im Kontext der osteoanabol wirkenden Arzneimittel diskutiert. Auf Patientinnen, die für eine osteoanabole Therapie nicht in Frage kommen, wird nachfolgend nicht abgestellt.

Limitationen der bislang verfügbaren osteoanabolen Arzneimittel

Vor Markteinführung von Abaloparatid waren in Deutschland lediglich zwei osteoanabol wirkende Wirkstoffe verfügbar: Teriparatid und Romosozumab.

Teriparatid ist zugelassen zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Frakturrisiko (European Medicines Agency (EMA), 2022). Gemäß aktueller S3-Leitlinie ist die fraktursenkende Wirksamkeit sowohl für Wirbelkörper-, periphere und proximale Frakturen belegt, sodass eine starke Empfehlung für den Einsatz von Teriparatid vorliegt (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Teriparatid wird täglich als subkutane Injektion verabreicht, wobei der Injektions-Pen dauerhaft gekühlt gelagert werden muss (European Medicines Agency (EMA), 2022). Die Notwendigkeit der Kühlung kann Patientinnen vor logistische Herausforderungen stellen und die Therapieadhärenz stark einschränken. Die maximale Therapiedauer mit Teriparatid beträgt 24 Monate, eine Wiederholung einer 24-monatigen Teriparatid-Therapie sollte bei der gleichen Patientin nicht durchgeführt werden (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Romosozumab ist zugelassen zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (European Medicines Agency (EMA), 2023b). Auch für Romosozumab ist die fraktursenkende Wirksamkeit sowohl für Wirbelkörper-, periphere und proximale Frakturen belegt, sodass auch hier eine starke Empfehlung für den Einsatz von Romosozumab gemäß Leitlinienempfehlung vorliegt (Dachverband der

Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Romosozumab wird einmal im Monat als zwei subkutane Injektionen verabreicht. Die Einleitung und Überwachung der Behandlung sollte durch einen in der Osteoporosetherapie erfahrenen Facharzt erfolgen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 12 Monate und sollte im Anschluss durch eine antiresorptive Therapie ergänzt werden, um den Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten. Der Einsatz von Romosozumab ist u. a. bei Hypokalzämie und Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Patientenhistorie kontraindiziert (European Medicines Agency (EMA), 2023b). Negative Effekte bei zerebrovaskulären Nebenwirkungen schränken den Einsatz von Romosozumab zudem insbesondere bei Patientinnen mit kardiovaskulären Risiken ein.

Trotz guter fraktursenkender Wirksamkeit weisen sowohl Teriparatid als auch Romosozumab somit relevante Limitationen in der Handhabung und dem in Frage kommenden Patientenkollektiv auf, sodass ein therapeutischer Bedarf nach einer Therapiealternative besteht, die diese Limitationen nicht mit sich bringt. Zudem stellt die Osteoporose eine chronische Erkrankung dar, deren Therapie aus einer patientenindividuellen Therapiesequenz und nicht der lebenslangen Gabe eines Medikamentes besteht (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Die steigende Lebenserwartung sowie die demographische Altersentwicklung in Deutschland bedingen einen Bedarf an einer höheren Anzahl verschiedener Therapieoptionen, um über die Dauer der Erkrankung eine adäquate Therapie sicherzustellen.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Abaloparatid

Mit Abaloparatid steht ein dritter Vertreter der osteoanabolen Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verfügung, der insbesondere durch eine einfache Handhabung und den möglichen Einsatz bei Patientinnen mit z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall den therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet deckt.

Im Gegensatz zu Teriparatid ist Abaloparatid nicht durchgängig zu kühlen, sodass die Patientinnen auch unterwegs uneingeschränkt die Behandlung mit Abaloparatid fortführen können, was zu einer höheren Therapieadhärenz führen kann. Eine Behandlung mit Abaloparatid ist auch nach bereits erfolgter osteoanaboler Therapie, z. B. mit Teriparatid, möglich. Darüber hinaus ist die Wiederholung der 18-monatigen Behandlung mit Abaloparatid bei der gleichen Patientin gemäß Fachinformation nicht ausgeschlossen.

Für Romosozumab besteht für Patientinnen mit einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie eine Kontraindikation, welche nicht auf Abaloparatid zutrifft (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2023b). Da die Osteoporose im Alter weiter voranschreitet, gleichzeitig aber auch mehr Patientinnen einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie aufweisen dürften, deckt die mögliche Anwendung von Abaloparatid einen relevanten therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Anwendungsgebiet von Abaloparatid

Das Anwendungsgebiet von Abaloparatid lautet „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“. Mit diesem neuen osteoanabol wirkenden Arzneimittel können Frauen nach der Menopause und diagnostizierter Osteoporose sowie einem erhöhten Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen, behandelt werden.

Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland

Daten zur Prävalenz und Inzidenz der postmenopausalen Osteoporose in Deutschland sind limitiert. Im Jahr 2020 wurde die Studie *“Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis”* von Hadji et al. (2020) publiziert, welche die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse zur Prävalenz und Inzidenz im Jahr 2016 in Deutschland präsentiert (Hadji et al. (2020)). Die Ergebnisse dieser Studie stellen die derzeit aktuellste und valideste Datenbasis zur Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland, als auch für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid, dar.

Ergebnisse aus zwei weiteren GKV-Routinedatenanalysen für die Jahre 2003 (*BoneEVA Study*) (Häussler et al., 2007) und 2009 (*Bone Evaluation Study (BEST)*) (Hadji et al., 2013) werden aufgrund ihrer geringeren Aktualität für die vorliegende Herleitung der Inzidenz, Prävalenz und Bestimmung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt.

GKV-Routinedatenanalyse von Hadji et al. (2020)

Die Studie von Hadji et al. basiert auf anonymisierten deutschen Routinedaten der AOK-PLUS (ca. 3,2 Mio. Versicherte bzw. 4,4 % der gesetzlich Krankenversicherten in Deutschland), für die Angaben zu stationären und ambulanten Behandlungen sowie Arzneimittelverordnungen im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2016 vorlagen, und die vom Institut für Pharmakoökonomie und Arzneimittellogistik e.V. (IPAM) ausgewertet wurden (Hadji et al. (2020)).

Hauptziel der Studie war es, die Inzidenz und Prävalenz von Osteoporose-Diagnosen in Deutschland (kodiert nach der internationalen Klassifikation von Krankheiten (*International Classification of Diseases*, ICD), 10. Revision (ICD-10) M80.* (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.* (Osteoporose ohne pathologische Fraktur)) zu ermitteln sowie die diagnostizierte Osteoporose mit hohem Frakturrisiko gemäß DVO-Leitlinie zu untersuchen (Hadji et al., 2020).

Dabei wurden für die Studie folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- ≥ 1 ambulante oder stationäre Osteoporose-Diagnose mit dem ICD-10-Code M80.* (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.* (Osteoporose ohne pathologische Fraktur) im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis 31. Dezember 2016;
- Ununterbrochene Versicherung bei der AOK-PLUS im gesamten für die jeweilige Analyse relevanten Zeitraum, um eine kontinuierliche und vollständige Datenbasis zu gewährleisten – einzige Ausnahme war der Tod der Versicherten.

Da es sich bei der Analyse um deutsche GKV-Routinedaten handelt, sind die Ergebnisse dieser Untersuchung als relevant für den deutschen Versorgungskontext anzusehen. Die Repräsentativität dieser Ergebnisse für die gesamte Bevölkerung in Deutschland wurde bereits im Rahmen der Nutzenbewertung von Romosozumab bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020).

Prävalenz- und Inzidenzbestimmung

Die Analyse der Osteoporose-Prävalenz und -Inzidenz bezieht sich auf die Versicherten im Zeitraum vom 1. Januar 2016 bis zum 31. Dezember 2016. Berücksichtigt wurden jeweils die Versicherten mit einer Osteoporose-Diagnose nach ICD-10-GM-Code M80.*/M81.*. Voraussetzung war, dass die Versicherten im Zeitraum vom 1. Januar 2015 bis 31. Dezember 2016 durchgehend versichert waren (einzige Ausnahme war der Tod der Versicherten).

Zur Ermittlung der Prävalenz wurden alle Versicherten mit mindestens einer Osteoporose-Diagnose betrachtet, wobei sowohl primäre als auch sekundäre Formen, wie z. B. die Steroid-induzierte Osteoporose berücksichtigt wurden. Es wurde nicht unterschieden, ob die Versicherten in der Vergangenheit bereits eine Osteoporose-bedingte Fraktur erlitten hatten oder nicht.

Bei der Inzidenz wurden ausschließlich Patienten mit einer Neudiagnose der Osteoporose berücksichtigt.

Die Extrapolation der Ergebnisse auf die deutsche Gesamtpopulation erfolgte unter Berücksichtigung alters- und geschlechtsspezifischer Unterschiede der AOK-PLUS-Stichprobe im Vergleich zur deutschen Gesamtpopulation gemäß Angaben des statistischen Bundesamts für 2016.

Prävalenz der Osteoporose in Deutschland

In Tabelle 3-3 ist die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland für das Jahr 2016 nach Alter und Geschlecht dargestellt. Die Tabelle 3-3 basiert auf einer Hochrechnung der AOK-PLUS-Daten auf die deutsche Bevölkerung. Insgesamt waren 3.614.755 Menschen von Osteoporose betroffen, davon waren circa 18 % Männer (638.713) und circa 82 % Frauen (2.976.042). (Hadji et al., 2020)

Tabelle 3-3: Prävalenz der Osteoporose nach Alter und Geschlecht in 2016 (Hadji et al., 2020)

Alter (Jahre)	Männer	Frauen	Gesamt
0 - 49	45.799	83.766	129.565
50 - 54	38.361	90.556	128.917
55 - 59	56.103	161.232	217.335
60 - 64	66.417	241.916	308.333
65 - 69	73.349	298.895	372.244
70 - 74	77.438	381.663	459.101
75 - 79	120.919	644.491	765.410
80 - 84	88.785	527.502	616.287
≥ 85	71.542	546.021	617.563
<u>Kumuliertes Ergebnis</u>	<u>638.713</u>	<u>2.976.042</u>	<u>3.614.755</u>

Inzidenz der Osteoporose in Deutschland

Die Inzidenzbestimmung der Osteoporose gemäß Hadji et al. ergab eine absolute Inzidenz von 619.197 Patient:innen, wovon 144.087 männlichen und 475.110 weiblichen Geschlechts waren (siehe Tabelle 3-4). (Hadji et al., 2020)

Tabelle 3-4: Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht in 2016 (Hadji et al., 2020)

Männer	Frauen	Gesamt
144.087	475.110	619.197

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Es ist davon auszugehen, dass aufgrund des demographischen Wandels sowohl die Inzidenz als auch die Prävalenz zunehmen werden. Um Aussagen über die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in den kommenden 5 Jahren zu treffen, wurde näherungsweise die Inzidenz und Prävalenz der Auswertung von Hadji et al. für 2016 auf die Jahre 2024 bis 2029 unter Berücksichtigung der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland prognostiziert. Die Ergebnisse der prognostizierten Entwicklung von 2024 bis 2029 ist in Tabelle 3-5 aufgeführt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023b).

Tabelle 3-5: Prognostizierte Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose in Deutschland nach Geschlecht für die Jahre 2024 – 2029

Jahr	Männer	Frauen	Gesamt
Prävalenz			
<i>Ergebnisse von Hadji et al. (2021)</i>			
2016	638.713	2.976.042	3.614.755
<i>Voraussichtliche Entwicklung</i>			
2024	664.205	3.102.370	3.766.575
2025	666.590	3.113.155	3.779.745
2026	668.991	3.123.099	3.792.090
2027	671.347	3.132.007	3.803.354
2028	673.596	3.139.722	3.813.318
2029	675.733	3.146.265	3.821.998
Inzidenz			
<i>Ergebnisse von Hadji et al. (2021)</i>			
2016	144.087	475.110	619.197
<i>Voraussichtliche Entwicklung</i>			
2024	150.386	496.207	646.593
2025	150.926	497.932	648.858
2026	151.470	499.522	650.992
2027	152.003	500.947	652.950
2028	152.512	502.181	654.693
2029	152.996	503.227	656.223

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-6 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-6: Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patientinnen in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Abaloparatid	552.779	484.400

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-6 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Abaloparatid ist für die „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“ zugelassen (European Medicines Agency (EMA), 2023a). Es liegen distinkte Behandlungsempfehlungen für eine Therapie mit antiresorptiv bzw. osteoanabol wirkenden Substanzen gemäß aktueller S3-Leitlinie des DVO vor (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Entsprechend umfasst die Zielpopulation von Abaloparatid nur solche Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen (s. auch Abschnitt 3.2.1 und 3.2.1). Gemäß dem aktuellen DVO-Risikomodell 2023 der überarbeiteten S3-Leitlinie entspricht dies primär Patientinnen mit einem 3-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen $\geq 10\%$ (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Bei der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation wird hingegen nicht auf Patientinnen, die für eine antiresorptive Therapie in Frage kommen, abgestellt.

Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid wird die in Abschnitt 3.2.3 beschriebene Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland zugrunde gelegt (Schritt 1). Entsprechend der Charakteristika der Zielpopulation wird anschließend eine Eingrenzung auf postmenopausale Frauen (Schritt 2) mit erhöhtem Frakturrisiko und Eignung für eine osteoanabole Therapie (Schritt 3) durchgeführt. In einem letzten Schritt (Schritt 4) wird die hergeleitete Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation in Deutschland auf die Anzahl der Patientinnen in der GKV begrenzt. Die Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation ist nachfolgend detailliert beschrieben und in Tabelle 3-10 zusammengefasst.

Schritt 1: Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland

Grundlage der Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid ist die Prävalenz der Osteoporose in Deutschland aus dem Jahr 2016 gemäß der GKV-Routinedatenanalyse von Hadji et al. (2020) (s. Abschnitt 3.2.3). Demnach waren im Jahr 2016 2.976.042 Patientinnen an Osteoporose erkrankt (s. Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland

Herleitungsschritt	Zielgröße	Anzahl Patientinnen
1) Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland ^a	2.976.042	2.976.042
Quelle: Hadji et al. (2020)		
^a Prävalenz für 2016		

Schritt 2: Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen in Deutschland

Im zweiten Schritt werden die 2.976.042 Osteoporose-Patientinnen auf postmenopausale Osteoporose-Patientinnen eingegrenzt. Im europäischen Durchschnitt sind Frauen in der Menopause 54,3 Jahre alt (Dratva et al., 2009). In Anlehnung an die in der GKV-Routinedatenanalyse von Hadji et al. definierten Altersgruppen (Hadji et al., 2020) wird eine gerundete Betrachtung der Patientinnen ≥ 55 Jahre als Eingrenzung auf postmenopausale Frauen vorgenommen.

Von den 2.976.042 Patientinnen werden 174.322 Osteoporose-Patientinnen im Alter < 55 Jahre abgezogen, so dass sich die Prävalenz der postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen auf 2.801.720 beläuft (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen in Deutschland

Herleitungsschritt	Zielgröße	Anzahl Patientinnen
1) Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland ^a	2.976.042	2.976.042
2) Prävalenz der Osteoporose bei <u>postmenopausalen</u> Frauen in Deutschland ^b	<u>Abzug von Frauen mit Osteoporose < 55 Jahren: 174.322</u>	2.801.720
Quelle: Hadji et al. (2020)		
^a Prävalenz für 2016		
^b Eingrenzung auf postmenopausale Frauen durch Ausschluss von Frauen < 55 Jahren		

Schritt 3: Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko und Eignung für eine osteoanabole Therapie in Deutschland

In Schritt 3 wird weiter auf Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen, eingegrenzt, um die Zielpopulation von Abaloparatid abzubilden. Die hohe Aktualität der gültigen, überarbeiteten S3-Leitlinie des DVO bedingt, dass exakte Zahlen zu dem Anteil an Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen, noch nicht verfügbar sind. Aufgrund der überlegenen fraktur-senkenden Wirksamkeit liegt insbesondere bei Vorliegen eines hohen bis sehr hohen Frakturrisikos (3-Jahres-Frakturrisiko gemäß DVO-Risikomodell 2023 $\geq 10\%$) eine strenge Indikationsstellung für die osteoanabole Therapie vor, sodass eine Eingrenzung auf Patientinnen mit hohem bis sehr hohem Frakturrisiko als bestmögliche Annäherung an die Abbildung der Zielpopulation von Abaloparatid angesehen wird.

In der Auswertung von Hadji et al. sind zwei Hochrisikokohorten definiert (Hadji et al., 2020, Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2017):

- Hochrisikokohorte I: Patientinnen mit hohem Frakturrisiko und anderen Risikokonstellationen, die eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie benötigen, kürzlich eine vertebrale/femorale Fraktur erlitten haben, oder unter einer Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP) leiden.
- Hochrisikokohorte II: Patientinnen der Hochrisikokohorte I und mit zusätzlichem Vorliegen einer Fraktur in der Anamnese.

Zur Ermittlung der Patientinnen in den beiden Hochrisikokohorten wurden Versicherte im Alter von 55 Jahren und älter mit einer Osteoporose-Diagnose und dem Vorliegen einer Fraktur in der Anamnese, berücksichtigt, die mindestens einen der folgenden ICD-10-Codes (ambulante oder stationäre Diagnose) aufwiesen:

- Wirbelkörperfraktur: S12, S22, S32 und T08;
- Femurfraktur: S72;
- andere (nicht-vertebrale und nicht-femorale) Frakturen: S42, S52, S62 und S82.

Eine neue Fraktur wurde definiert als eine Fraktur, die mindestens 6 Monate vor der beobachteten Fraktur nicht mit demselben ICD-10-Code diagnostiziert wurde (Hadji et al., 2020).

Die Behandlung mit einer spezifischen medikamentösen Osteoporosetherapie wurde anhand der folgenden Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation identifiziert:

- M05BA (Bisphosphonate),
- M05BB (Bisphosphonate, Kombinationen),
- M05BX (andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation),
- G03C (Östrogene),
- G03F (Gestagene und Östrogene in Kombination),
- G03XC01 (Raloxifen),
- G03XC02 (Bazedoxifen),
- H05AA02 (Teriparatid).

Berücksichtigte Versicherte mussten im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2016 durchgängig versichert sein (einzige Ausnahme war der Tod der Versicherten nach der ersten Osteoporose-Diagnose).

Bestandteil der Hochrisikokohorten (I und II) in den Analysen von Hadji et al. (2020) waren auch Patientinnen mit GIOP. GIOP wurde als eine stationäre oder zwei ambulante Diagnosen der ICD-10 M80.4 (Arzneimittelinduzierte Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.4 (Arzneimittelinduzierte Osteoporose) in Kombination mit mindestens zwei Verordnungen von oralen Kortikosteroiden (ATC-Code H02) in drei aufeinander folgenden Quartalen in den Jahren 2015 bis 2016 definiert (Hadji et al., 2020). Da die Behandlung der sekundären Osteoporose, d. h. auch der GIOP, nicht Bestandteil des vorliegenden

Anwendungsgebiets von Abaloparatid ist, werden diese Patientinnen aus den Hochrisikokohorten ausgeschlossen.

Gemäß der überarbeiteten, aktuell gültigen S3-Leitlinie (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023) wird eine Risikobewertung anhand des neuen DVO-Risikomodells 2023 empfohlen. Im Vergleich zum alten Risikomodell der DVO, welches in der S3-Leitlinie aus dem Jahr 2017 verankert war (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2017), basiert das neue Risikomodell auf einem größeren Datensatz deutscher Referenzdaten (vgl. auch Abschnitt 3.2.1). Zudem wurden einige Variablen angepasst, darunter die Verrechnung der drei Messorte der BMD für die Bestimmung eines angepassten T-Scores der Gesamthüfte, die Verkürzung des Vorhersagezeitraums auf 3 (anstelle von 10) Jahren und die Berücksichtigung des imminenten Frakturrisikos im ersten Jahr nach Hüft- oder vertebraler Fraktur, neu begonnener oder fortgeführter Glukokortikoid-Therapie ≥ 5 mg/Tag oder zwei oder mehr Sturzereignissen. Die Definition der Risikoklassen gemäß aktuellem DVO-Risikomodell 2023 weicht somit teilweise von der alten Definition ab. Gleichwohl orientiert sich die aktuell gültige Therapieschwelle an der Therapieschwelle der S3-Leitlinie 2017 (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Auch wenn sich die Definition der Hochrisikokohorten (I und II) in der zugrundeliegenden Analyse von der aktuell gültigen S3-Leitlinie des DVO aus dem Jahr 2023 (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023) unterscheidet, handelt es sich zum jetzigen Zeitpunkt um die beste verfügbare Evidenz zur Ableitung der Zielpopulation von Abaloparatid. Dabei stellt die Hochrisikokohorte II die beste Annäherung hinsichtlich der Eingrenzung auf die Zielpopulation von Abaloparatid dar, d. h. einer Eingrenzung auf Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko und Eignung für eine osteoanabole Therapie (3-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen ≥ 10 %/ oberhalb der osteoanabolen Therapieschwelle).

Die Hochrisikokohorte II (abzüglich der Patientinnen mit GIOP) hat einen Anteil von 19,73 % an den prävalenten postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen (Hadjji et al., 2020). Die resultierende Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid ist in Tabelle 3-9 dargestellt und beläuft sich auf 552.779 Patientinnen.

Tabelle 3-9: Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko in Deutschland

Herleitungsschritt	Zielgröße	Anzahl Patientinnen
1) Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland ^a	2.976.042	2.976.042
2) Prävalenz der Osteoporose bei <u>postmenopausalen</u> Frauen in Deutschland ^b	<u>Abzug von Frauen mit Osteoporose < 55 Jahren</u> : 174.322	2.801.720
3) Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen <u>mit erhöhtem Frakturrisiko (die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen)</u> in Deutschland [Zielpopulation von Abaloparatid]	Anteil Patientinnen in der <u>Hochrisikokohorte II</u> ^c : 19,73 %	552.779
Quelle: Hadji et al. (2020) ^a Prävalenz für 2016 ^b Eingrenzung auf postmenopausale Frauen durch Ausschluss von Frauen < 55 Jahren ^c Definiert als Patientinnen mit hohem Frakturrisiko und anderen Risikokonstellationen, die eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie benötigen oder kürzlich eine vertebrale/femorale Fraktur erlitten haben und zusätzlich eine Fraktur an beliebiger Stelle in der Anamnese aufweisen		

Schritt 4: Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid in der GKV

In Schritt 4 wird die Patientenpopulation auf die Anzahl der Patientinnen in der GKV eingegrenzt. Innerhalb der deutschen Bevölkerung sind 74.137.811 Personen (Stand: Januar 2024) in der gesetzlichen Krankenversicherung versichert (Bundesgesundheitsministerium (BMG), 2024). Die errechnete Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung (Stand: Dezember 2023) beträgt laut dem Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023a) 84.607.016 Menschen.

Der Anteil der Personen, die in der GKV versichert sind, an der Gesamtzahl der bundesdeutschen Bevölkerung für das Jahr 2023 beträgt 87,63 %. Daraus ergibt sich eine Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid in der GKV von 484.400 (s. Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Herleitung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid

Herleitungsschritt	Zielgröße	Anzahl Patientinnen
1) Prävalenz der Osteoporose bei Frauen in Deutschland ^a	2.976.042	2.976.042
2) Prävalenz der Osteoporose bei <u>postmenopausalen</u> Frauen in Deutschland ^b	<u>Abzug von Frauen mit Osteoporose < 55 Jahren: 174.322</u>	2.801.720
3) Prävalenz der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen <u>mit erhöhtem Frakturrisiko (die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen)</u> in Deutschland [Zielpopulation von Abaloparatid]	Anteil Patientinnen in der <u>Hochrisikokohorte II^c: 19,73 %</u>	552.779
4) Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid <u>in der GKV</u>	<u>Anteil der GKV-Versicherten an der deutschen Gesamtbevölkerung: 87,63 %</u>	484.400
Quelle: Hadji et al. (2020)		
^a Prävalenz für 2016		
^b Eingrenzung auf postmenopausale Frauen durch Ausschluss von Frauen < 55 Jahren		
^c Definiert als Patientinnen mit hohem Frakturrisiko und anderen Risikokonstellationen, die eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie benötigen oder kürzlich eine vertebrale/femorale Fraktur erlitten haben und zusätzlich eine Fraktur an beliebiger Stelle in der Anamnese aufweisen		

Die Herleitung der Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid ist aufgrund fehlender valider und aktuellerer Angaben zum Anteil der Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko und Eignung für eine osteoanabole Therapie mit Unsicherheit behaftet. Dies ist darauf begründet, dass insbesondere die Eignung für eine osteoanabole Therapie gemäß dem neuen DVO-Risikomodell 2023 entsprechend der überarbeiteten, aktuell gültigen S3-Leitlinie, in verfügbaren Quellen nicht adäquat abgebildet ist. Die hergeleitete Größenordnung wird unter Beachtung der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Romosozumab gemäß G-BA-Beschluss (ca. 475.000 Patienten, (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020)) insgesamt als plausibel erachtet.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patientinnen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patientinnen in der GKV
Abaloparatid	Zielpopulation	Nicht quantifizierbar	484.400

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der Zielpopulation von Abaloparatid und umfasst somit der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl der Patientinnen.

Die Zielpopulation umfasst Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen (vgl. Abschnitt 3.2.1).

Die Herleitung der Anzahl an Patientinnen in der Zielpopulation ist in Abschnitt 3.2.4 detailliert beschrieben und basiert auf der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Prävalenz der Erkrankung.

Weder auf Basis der Bewertung der *European Medicines Agency* (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Abaloparatid noch auf Basis der in Modul 4A dargestellten Ergebnisse lässt sich ein Anhaltspunkt für einen zwischen unterschiedlichen Patientengruppen bestehenden Zusatznutzen ableiten. Entsprechend gilt der Zusatznutzen für Abaloparatid für die gesamte Zielpopulation, eine Aufteilung der Zielpopulation erfolgt nicht.

Unter Berücksichtigung der in Modul 4A dargestellten Ergebnisse zum Zusatznutzen von Abaloparatid für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko ergibt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Darstellung der für die Erkrankung relevanten Aspekte und zur Bestimmung der Größe der Zielpopulation von Abaloparatid wurden deutsche Leitlinien, Fachliteratur sowie relevante Fachinformationen herangezogen. Wo möglich, wurden Angaben durch bereits publizierte Bewertungen des IQWiG und des G-BA berücksichtigt. Angaben zum Bevölkerungsstand und der Anzahl an Versicherten in der GKV in Deutschland basieren auf öffentlichen Angaben des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) sowie des Bundesministeriums für Gesundheit.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALAHMARI, M. M., ALHILALI, A. I., THABET, T. A., ALSHAHRANI, M. A., MOBASHER, W. A., AL MUBARAK, D. A., ALSHAMRANI, A. M., GOHMAN, R. S., ALQARNI, S. A. & ALQAHTANI, M. M. 2023. Impact of Medication Adherence on Bone Mineral Density and Fracture Risk in Patients With Osteoporosis: A Systematic Review. *Cureus*, 15, e42115.
2. ALSWAT, K. A. 2017. Gender disparities in osteoporosis. *Journal of clinical medicine research*, 9, 382.
3. AYUB, N., FARAJ, M., GHATAN, S., REIJERS, J. A., NAPOLI, N. & OEI, L. 2021. The treatment gap in osteoporosis. *Journal of clinical medicine*, 10, 3002.
4. BŁAŻKIEWICZ, M., KĘDZIOREK, J. & HADAMUS, A. 2021. The Impact of Visual Input and Support Area Manipulation on Postural Control in Subjects after Osteoporotic Vertebral Fracture. *Entropy (Basel)*, 23.
5. BOSCHITSCH, E., DURCHSCHLAG, E. & DIMAI, H. 2017. Age-related prevalence of osteoporosis and fragility fractures: real-world data from an Austrian Menopause and Osteoporosis Clinic. *Climacteric*, 20, 157-163.
6. BRENNAN, M., O'SHEA, P. M., O'KEEFFE, S. T. & MULKERRIN, E. C. 2019. Spontaneous Insufficiency Fractures. *J Nutr Health Aging*, 23, 758-760.
7. BUNDESGESUNDHEITSMINISTERIUM (BMG). 2024. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1) Stand: 20. Februar 2024* [Online]. Available: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte> [Accessed 01.03.2024].
8. CHEN, C. W., HUANG, T. L., SU, L. T., KUO, Y. C., WU, S. C., LI, C. Y., CHEN, K. B. & SUNG, F. C. 2013. Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years. *J Trauma Acute Care Surg*, 74, 317-21.
9. CHOI, H. G., KIM, D. S., LEE, B., YOUK, H. & LEE, J. W. 2021. High Risk of Hip and Spinal Fractures after Distal Radius Fracture: A Longitudinal Follow-Up Study Using a National Sample Cohort. *Int J Environ Res Public Health*, 18.
10. COSMAN, F., DE BEUR, S. J., LEBOFF, M. S., LEWIECKI, E. M., TANNER, B., RANDALL, S. & LINDSAY, R. 2014. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 25, 2359-81.
11. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2017. *S3-Leitlinie, Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern des DVO - Langfassung* [Online]. Available: https://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf [Accessed 01.03.2024].

12. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2023. *S3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr des DVO - Langfassung* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001> [Accessed 01.03.2024].
13. DIONYSSIOTIS, Y. 2010. Management of osteoporotic vertebral fractures. *Int J Gen Med*, 3, 167-71.
14. DOBBS, M. B., BUCKWALTER, J. & SALTZMAN, C. 1999. Osteoporosis: the increasing role of the orthopaedist. *The Iowa orthopaedic journal*, 19, 43.
15. DRATVA, J., GÓMEZ REAL, F., SCHINDLER, C., ACKERMANN-LIEBRICH, U., GERBASE, M. W., PROBST-HENSCH, N. M., SVANES, C., OMENAAS, E. R., NEUKIRCH, F., WJST, M., MORABIA, A., JARVIS, D., LEYNAERT, B. & ZEMP, E. 2009. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause*, 16, 385-94.
16. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *Movymia (Teriparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)*. Letztes Update: 20.01.2022 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/movymia-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
17. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023a. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023)*. Letztes Update: 06.12.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023b. *Evenity (Romosozumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023)*. Letztes Update: 14.08.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eventy-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
19. FARHAT, G. N. & CAULEY, J. A. 2008. The link between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 5, 19-34.
20. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2013. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (MVV-RL): Osteodensitometrie bei Osteoporose*. Vom 21. Februar 2013 [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1655/2013-02-21_MVV-RL_Osteodensitometrie_BAnz.pdf [Accessed 01.03.2024].
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2020. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen)*. Vom 03. September 2020 [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4441/2020-09-03_AM-RL-XII_Romosozumab_D-516_BAnz.pdf [Accessed 01.03.2024].
22. HADJI, P., HARDTSTOCK, F., WILKE, T., JOERES, L., TOTH, E., MÖCKEL, L. & GILLE, P. 2020. Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. *Archives of Osteoporosis*, 15, 1-9.

23. HADJI, P., JACOB, L. & KOSTEV, K. 2016. Gender- and age-related treatment compliance in patients with osteoporosis in Germany. *Patient Prefer Adherence*, 10, 2379-2385.
24. HADJI, P., KLEIN, S., GOTHE, H., HÄUSSLER, B., KLESS, T., SCHMIDT, T., STEINLE, T., VERHEYEN, F. & LINDER, R. 2013. The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int*, 110, 52-7.
25. HÄUSSLER, B., GOTHE, H., GÖL, D., GLAESKE, G., PIENKA, L. & FELSEBERG, D. 2007. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int*, 18, 77-84.
26. HERNLUND, E., SVEDBOM, A., IVERGÅRD, M., COMPSTON, J., COOPER, C., STENMARK, J., MCCLOSKEY, E. V., JÖNSSON, B. & KANIS, J. A. 2013. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden: a report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Archives of osteoporosis*, 8, 1-115.
27. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2020. *IQWiG-Berichte – Nr. 925 Romosozumab (Osteoporose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Dossierbewertung* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3591/2020-03-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Romosozumab_D-516.pdf [Accessed 01.03.2024].
28. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *IQWiG-Berichte - Nr. 1451. Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Abschlussbericht. Auftrag: A19-10. Version: 1.0. Stand: 02.11.2022* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/download/a19-10_bisphosphonate-teriparatid-und-denosumab-bei-postmenopausaler-osteoporose_abschlussbericht_v1-0.pdf [Accessed 01.03.2024].
29. JOHNSON, N. A., STIRLING, E. R., DIVALL, P., THOMPSON, J. R., ULLAH, A. S. & DIAS, J. J. 2017. Risk of hip fracture following a wrist fracture-A meta-analysis. *Injury*, 48, 399-405.
30. KANIS J.A. ON BEHALF OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) SCIENTIFIC GROUP 2007. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK.
31. KASHFI, S. S., ABDOLLAHI, G., HASSANZADEH, J., MOKARAMI, H. & KHANI JEIHOONI, A. 2022. The relationship between osteoporosis and depression. *Scientific Reports*, 12, 11177.
32. KERR, C., BOTTOMLEY, C., SHINGLER, S., GIANGREGORIO, L., DE FREITAS, H. M., PATEL, C., RANDALL, S. & GOLD, D. T. 2017. The importance of physical function to people with osteoporosis. *Osteoporos Int*, 28, 1597-1607.
33. LASAITE, L. & KRASAUSKIENE, A. 2009. Psychological state, quality of life, and body composition in postmenopausal women with osteoporosis in Lithuania. *Arch Osteoporos*, 4, 85-90.
34. LEMS, W. F. & RATERMAN, H. G. 2017. Critical issues and current challenges in osteoporosis and fracture prevention. An overview of unmet needs. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 9, 299-316.

35. LEVINE, M. A. 2012. Assessing bone health in children and adolescents. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 16, S205.
36. LISCUM, B. 1992. Osteoporosis: the silent disease. *Orthopedic Nursing*, 11, 21-25.
37. LOMBARDI, I., OLIVEIRA, L. M., MAYER, A. F., JARDIM, J. R. & NATOUR, J. 2005. Evaluation of pulmonary function and quality of life in women with osteoporosis. *Osteoporosis International*, 16, 1247-1253.
38. MCCARTHY, J. & DAVIS, A. 2016. Diagnosis and Management of Vertebral Compression Fractures. *Am Fam Physician*, 94, 44-50.
39. MEYER, F., KÖNIG, H.-H. & HAJEK, A. 2019. Osteoporosis, Fear of Falling, and Restrictions in Daily Living. Evidence From a Nationally Representative Sample of Community-Dwelling Older Adults. *Frontiers in Endocrinology*, 10.
40. NUTI, R., CAFFARELLI, C., GUGLIELMI, G., GENNARI, L. & GONNELLI, S. 2014. Undiagnosed vertebral fractures influence quality of life in postmenopausal women with reduced ultrasound parameters. *Clin Orthop Relat Res*, 472, 2254-61.
41. PAOLUCCI, T. & SARACENI, V. M. 2016. Management of chronic pain in osteoporosis: challenges and solutions. *Journal of pain research*, 177-186.
42. PARK, J. H., LEE, S. M., SHIM, S. W., BAEK, S. N. & CHOI, Y. S. 2021. The Influence of Restrictive Pulmonary Dysfunction on Osteoporotic Thoracic Vertebral Fractures. *Asian Spine J*, 15, 659-663.
43. PLUSKIEWICZ, W., WILK, R., ADAMCZYK, P., HAJZYK, M., SWOBODA, M., SLADEK, A. & KOCZY, B. 2021. The incidence of arm, forearm, and hip osteoporotic fractures during early stage of COVID-19 pandemic. *Osteoporos Int*, 32, 1595-1599.
44. RACHNER, T. D., KHOSLA, S. & HOFBAUER, L. C. 2011. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 377, 1276-87.
45. RAPP, K., BECKER, C., TODD, C., ROTHENBACHER, D., SCHULZ, C., KÖNIG, H. H., LIENER, U., HARTWIG, E. & BÜCHELE, G. 2020. The Association Between Orthogeriatric Co-Management and Mortality Following Hip Fracture. *Dtsch Arztebl Int*, 117, 53-59.
46. SIDOR, P., GŁĄBSKA, D. & WŁODAREK, D. 2016. Analysis of the dietary factors contributing to the future osteoporosis risk in young Polish women. *Rocz Panstw Zakl Hig*, 67, 279-85.
47. SÖZEN, T., ÖZİŞİK, L. & BAŞARAN, N. Ç. 2017. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*, 4, 46.
48. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2023a. *Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen). Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2023* [Online]. Available: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186> [Accessed 01.03.2024].
49. STATISTISCHES BUNDESAMT (DESTATIS). 2023b. *Tabelle - Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre* [Online]. Available: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abrufabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1706633115931&auswahloperation=abrufabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0002&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb> [Accessed 01.03.2024].

50. VORDEMVENNE, T., WÄHNERT, D., KLINGEBIEL, S., LOHMAIER, J., HARTENSUER, R., RASCHKE, M. J. & ROSSLENBROIC, S. 2020. Differentiation of Traumatic Osteoporotic and Non-Osteoporotic Vertebral AO A3 Fractures by Analyzing the Posterior Edge Morphology-A Retrospective Feasibility Study. *J Clin Med*, 9.
51. WICK, J. Y. 2009. Spontaneous fracture: multiple causes. *Consult Pharm*, 24, 100-2, 105-8, 110-2.
52. WILSON, S., SHARP, C. A. & DAVIE, M. W. 2012. Health-related quality of life in patients with osteoporosis in the absence of vertebral fracture: a systematic review. *Osteoporos Int*, 23, 2749-68.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-20 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-6 bis 3-20 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abaloparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	80 µg, s. c., 1 x täglich	365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex^a				
Teriparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	20 µg, s. c., 1 x täglich	365	1
Romosozumab	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	210 mg, s. c., 1 x/Monat	12	1
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA^b				
Alendronsäure	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	70 mg, p. o., 1 x/Woche	52,1	1
Risedronsäure		5 mg, p. o., 1 x/Tag	365	1
		35 mg, p. o., 1 x/Woche	52,1	1
		75 mg, p. o., jeweils an 2 Tagen im Monat	12	2
Zoledronsäure		5 mg, i. v., 1 x/Jahr	1	1
Denosumab	60 mg, s. c., halbjährlich	2	1	
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>i. v.: intravenös; p. o.: peroral; s. c.: subkutan</p> <p>^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).</p> <p>^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Abaloparatid

Abaloparatid ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 80 µg einmal täglich als subkutane Injektion. Die maximale Gesamtdauer der Behandlung mit Abaloparatid sollte bei 18 Monaten liegen (European Medicines Agency (EMA), 2023a). Bezogen auf das erste Behandlungsjahr ergeben sich folglich 365 Behandlungstage, im zweiten Behandlungsjahr erfolgt die Therapie an 182,5 Behandlungstagen.

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex

Teriparatid

Teriparatid ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 20 µg einmal täglich als subkutane Injektion. Die maximale Therapiedauer beträgt 24 Monate. Diese 24-monatige Therapie sollte im Laufe des Lebens bei der gleichen Patientin nicht wiederholt werden (European Medicines Agency (EMA), 2022). Bezogen auf das erste Behandlungsjahr ergeben sich folglich 365 Behandlungstage, im zweiten Behandlungsjahr erfolgt die Therapie ebenfalls an 365 Behandlungstagen.

Romosozumab

Romosozumab ist zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 210 mg als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg einmal im Monat über einen Behandlungszeitraum von 12 Monaten. Nach Abschluss der Therapie ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten (European Medicines Agency (EMA), 2023b). Bezogen auf das erste Behandlungsjahr ergeben sich folglich 12 Behandlungstage mit Romosozumab. In den Folgejahren ist gemäß der Fachinformation von Romosozumab eine antiresorptive Therapie angebracht. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht der Fachinformation des jeweils gewählten antiresorptiven Arzneimittels.

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA

Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2). Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „*Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid*“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt. Angaben zu den Wirkstoffen Teriparatid und Romosozumab werden nicht erneut aufgeführt und entsprechen den Angaben der oben beschriebenen zVT aus Sicht von Theramex.

Alendronsäure

Alendronsäure ist zur Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg einmal pro Woche als Tablette zur oralen Einnahme. Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung ist nicht festgelegt (Aliud Pharma® GmbH, 2021). Da in der Fachinformation keine Angabe einer maximalen Therapiedauer angegeben ist und eine kontinuierliche Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Nutzens und den möglichen Risiken, insbesondere nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung, grundsätzlich möglich ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich 52,1 Behandlungstage.

Risedronsäure

Risedronsäure ist zur Behandlung der (manifesten) postmenopausalen Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Derzeit stehen drei verschiedene Wirkstärken in Deutschland zur Verfügung. Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung ist nicht festgelegt (Theramex Ireland Limited, 2022, Theramex Ireland Limited, 2018, Aliud Pharma® GmbH, 2020). Da in der Fachinformation keine Angabe einer maximalen Therapiedauer angegeben ist und eine kontinuierliche Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Nutzens und den möglichen Risiken, insbesondere nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung, grundsätzlich möglich ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

- 5-mg-Tablette: Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg einmal täglich als Tablette zur oralen Einnahme (Theramex Ireland Limited, 2022). Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich 365 Behandlungstage.
- 35-mg-Tablette: Die empfohlene Dosis beträgt 35 mg einmal pro Woche als Tablette zur oralen Einnahme (Theramex Ireland Limited, 2018). Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich 52,1 Behandlungstage.
- 75-mg-Tablette: Die empfohlene Dosis beträgt 75 mg als Tablette zur oralen Einnahme an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat (Aliud Pharma® GmbH, 2020). Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich 24 Behandlungstage.

Zoledronsäure

Zoledronsäure ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patientinnen mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur, indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 5 mg einmal jährlich als intravenöse Infusion. Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung ist nicht festgelegt (Aliud Pharma® GmbH, 2022). Da in der Fachinformation keine Angabe einer maximalen Therapiedauer angegeben ist und eine kontinuierliche Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Nutzens und den möglichen Risiken, insbesondere nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung, grundsätzlich möglich ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergibt sich 1 Behandlungstag.

Denosumab

Denosumab ist zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal alle 6 Monate als subkutane Injektion. Die optimale Gesamtdauer einer anti-resorptiven Behandlung der Osteoporose wurde nicht ermittelt (Amgen GmbH, 2023). Da in der Fachinformation keine Angabe einer maximalen Therapiedauer angegeben ist und eine kontinuierliche Therapie unter Berücksichtigung des patientenindividuellen Nutzens und den möglichen Risiken, insbesondere nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung, grundsätzlich möglich ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen. Bezogen auf ein Behandlungsjahr ergeben sich 2 Behandlungstage.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abaloparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	80 µg, s. c., 1 x täglich	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex^a			
Teriparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	20 µg, s. c., 1 x täglich	365
Romosozumab	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	210 mg, s. c., 1 x/Monat	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patientin pro Jahr (ggf. Spanne)
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA ^b			
Alendronsäure	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	70 mg, p. o., 1 x/Woche	52,1
Risedronsäure		5 mg, p. o., 1 x/Tag	365
		35 mg, p. o., 1 x/Woche	52,1
		75 mg, p. o., jeweils an 2 Tagen im Monat	24
Zoledronsäure		5 mg, i. v., 1 x/Jahr	1
Denosumab	60 mg, s. c., halbjährlich	2	
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>i. v.: intravenös; p. o.: peroral; s. c.: subkutan</p> <p>^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).</p> <p>^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patientin (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abaloparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	365	80 µg	80 µg * 365 = 29,2 mg (entsprechend 12,17 Fertigpens)
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex^a				
Teriparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	365	20 µg	20 µg * 365 = 7,3 mg (entsprechend 13,04 Fertigpens)
Romosozumab	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	12	210 mg	210 mg * 12 = 2.520 mg (entsprechend 24 Fertigpens)
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA^b				
Alendronsäure	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	52,1	70 mg	70 mg * 52,1 = 3.647 mg (entsprechend 52,1 Tabletten)
Risedronsäure - 5 mg		365	5 mg	5 mg * 365 = 1.825 mg (entsprechend 365 Tabletten)
- 35 mg		52,1	35 mg	35 mg * 52,1 = 1.823,5 mg (entsprechend 52,1 Tabletten)
- 75 mg		24	75 mg	75 mg * 24 = 1.800 mg (entsprechend 24 Tabletten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patientin (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zoledronsäure		1	5 mg	5 mg * 1 = 5 mg (entsprechend 1 Infusionslösung)
Denosumab		2	60 mg	60 mg * 2 = 120 mg (entsprechend 2 Fertigspritzen)

^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).

^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Abaloparatid

Die empfohlene Tagesdosis für Abaloparatid gemäß Fachinformation beträgt bei Erwachsenen 80 µg (European Medicines Agency (EMA), 2023a). Bei einer Gabe an 365 Tagen entspricht dies einem Jahresverbrauch von 29,2 mg pro behandelter Patientin im ersten Behandlungsjahr. Aufgrund der Begrenzung der maximalen Gesamtdauer der Behandlung mit Abaloparatid auf 18 Monate (European Medicines Agency (EMA), 2023a) beläuft sich der Verbrauch im zweiten Behandlungsjahr auf 14,6 mg (80 µg * 182,5 Tage).

Für Abaloparatid ist ein Fertipen mit der Wirkstärke von 80 µg/Dosis à 30 Dosen verfügbar. Damit ergibt sich im ersten Behandlungsjahr pro Patientin ein Verbrauch von 12,17 Fertigpens und im zweiten Behandlungsjahr von 6,08 Fertigpens.

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex

Teriparatid

Gemäß Fachinformation beträgt die Tagesdosis für Teriparatid bei Erwachsenen 20 µg (European Medicines Agency (EMA), 2022). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 365 Tagen einem Jahresverbrauch von 7,3 mg pro behandelter Patientin. Die maximale Therapiedauer mit Teriparatid ist auf 24 Monate begrenzt (European Medicines Agency (EMA), 2022), entsprechend ergibt sich im zweiten Behandlungsjahr bei einer erneuten Gabe an 365 Tagen ein Jahresverbrauch von 7,3 mg.

Für Teriparatid ist ein Fertigpen mit der Wirkstärke von 20 µg/Dosis à 28 Dosen verfügbar. Damit ergibt sich in beiden Behandlungsjahren pro Patientin ein Verbrauch von jeweils 13,04 Fertigpens.

Romosozumab

Gemäß Fachinformation beträgt die monatliche Dosis für Romosozumab bei Erwachsenen 210 mg (European Medicines Agency (EMA), 2023b). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 12 Tagen einem Jahresverbrauch von 2.520 mg pro behandelter Patientin. Die Behandlungsdauer von Romosozumab ist gemäß Fachinformation auf ein Jahr begrenzt. Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten (European Medicines Agency (EMA), 2023b). Der Jahresdurchschnittsverbrauch der im Anschluss an die Romosozumab-Behandlung gewählten antiresorptiven Therapie hängt vom gewählten Präparat ab.

Für Romosozumab ist ein Fertigpen mit der Wirkstärke von 105 mg verfügbar. Damit ergibt sich im ersten Behandlungsjahr pro Patientin ein Verbrauch von 24 Fertigpens (2 Fertigpens pro Anwendung an 12 Behandlungstagen).

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA

Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2). Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „*Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid*“. Zur Vollständigkeit sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt. Angaben zu den Wirkstoffen Teriparatid und Romosozumab werden nicht erneut aufgeführt und entsprechen den Angaben der oben beschriebenen zVT aus Sicht von Theramex.

Alendronsäure

Gemäß Fachinformation beträgt die wöchentliche Dosis für Alendronsäure bei Erwachsenen 70 mg (Aliud Pharma® GmbH, 2021). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 52,1 Tagen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.647 mg pro behandelter Patientin. Die Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformation nicht auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt (Aliud Pharma® GmbH, 2021).

Für Alendronsäure sind Tabletten mit der Wirkstärke von 70 mg verfügbar. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patientin ein Durchschnittsverbrauch von 52,1 Tabletten.

Risedronsäure

Für Risedronsäure stehen derzeit drei verschiedene Wirkstärken in Deutschland zur Verfügung. Gemäß jeweiliger Fachinformation beträgt die Dosis für Risedronat bei erwachsenen Patientinnen:

- 5 mg einmal täglich (Theramex Ireland Limited, 2022). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 365 Tagen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.825 mg. Für Risedronsäure sind Tabletten in der Wirkstärke 5 mg verfügbar. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patientin ein Durchschnittsverbrauch von 365 Tabletten.
- 35 mg einmal pro Woche (Theramex Ireland Limited, 2018). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 52,1 Tagen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.823,5 mg. Für Risedronsäure sind Tabletten in der Wirkstärke 35 mg verfügbar. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patientin ein Durchschnittsverbrauch von 52,1 Tabletten.
- 75 mg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen im Monat (Aliud Pharma® GmbH, 2020). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 24 Tagen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.800 mg. Für Risedronsäure sind Tabletten in der Wirkstärke 75 mg verfügbar. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patientin ein Durchschnittsverbrauch von 24 Tabletten.

Die Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformationen nicht auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt (Theramex Ireland Limited, 2022, Theramex Ireland Limited, 2018, Aliud Pharma® GmbH, 2020).

Zoledronsäure

Gemäß Fachinformation beträgt die einmal jährliche Dosis für Zoledronsäure 5 mg (Aliud Pharma® GmbH, 2022). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an einem Tag einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 5 mg pro behandelter Patientin. Die Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformation nicht auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt (Aliud Pharma® GmbH, 2022).

Für Zoledronsäure steht eine Infusionslösung mit der Wirkstärke von 5 mg zur Verfügung. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patientin ein Verbrauch von einer Infusionslösung.

Denosumab

Gemäß Fachinformation beträgt die halbjährliche Dosis 60 mg (Amgen GmbH, 2023). Bezogen auf ein Jahr entspricht dies bei einer Gabe an 2 Tagen einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 120 mg pro behandelter Patientin. Die Behandlungsdauer ist gemäß Fachinformation nicht auf einen bestimmten Zeitraum begrenzt (Amgen GmbH, 2023).

Für Denosumab steht eine Fertigspritze mit der Wirkstärke von 60 mg zur Verfügung. Damit ergibt sich pro Jahr und pro Patientin ein Verbrauch von 2 Fertigspritzen.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Abaloparatid (Eladynos®)	3 mg/Fertigpen: 487,40 € (1 Fertigpen, N1; PZN: 18829963) 3 mg/Fertigpen: 1.439,58 € (3 Fertigpens, N3; PZN: 18829986)	459,04 € [2,00 € ^c ; 26,36 € ^d] 1.358,50 € [2,00 € ^c ; 79,08 € ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex ^a		
Teriparatid (Movymia [®])	600 µg/Fertigpen: 1.264,18 € ^c (3 Fertigpens, N3; PZN: 15578816)	1.262,17 € [2,00 € ^c ; 0,01 € ^{f,g}]
Romosozumab (Evenity [®])	105 mg/Fertigpen: 1.783,20 € (3 x 2 Fertigpens, N3; PZN: 14367193)	1.682,65 € [2,00 € ^c ; 98,55 € ^d]
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA ^b		
Alendronsäure (z. B. Alendronsäure AL)	70 mg: 50,92 € ^f (12 Tabletten, N3; PZN: 01038571)	48,92 € [2,00 € ^c ; 0,00 € ^h]
Risedronsäure - 5 mg (z. B. Actonel [®] 5 mg) - 35 mg (z. B. Actonel einmal wöchentlich 35 mg) - 75 mg (z. B. Risedronat AL 75 mg)	5 mg: 64,40 € ^{f, i} (98 Filmtabletten, N3; PZN: 01888312) 35 mg: 59,94 € ^f (12 magensaftresistente Tabletten, N3; PZN: 13506675) 75 mg: 59,94 € ^f (6 Filmtabletten, N3; PZN: 09538126)	62,40 € [2,00 € ^c ; 0,00 € ^h] 54,09 € [2,00 € ^c ; 3,85 € ^h] 57,94 € [2,00 € ^c ; 0,00 € ^h]
Zoledronsäure (z. B. Zoledronsäure AL)	5 mg: 268,79 € ^c (1 Infusionslösung, N1; PZN: 14164691)	266,79 € [2,00 € ^c ; 0,00 € ^h]
Denosumab (Prolia [®])	60 mg: 360,49 € (1 Fertigspritze, N1; PZN: 06145082)	339,16 € [2,00 € ^c ; 19,33 € ^d]
<p>PZN: Pharmazentralnummer</p> <p>^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).</p> <p>^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.</p> <p>^c Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 €).</p> <p>^d Herstellerrabatt nach § 130a SGB V.</p> <p>^e Festbetrag Stufe I.</p> <p>^f Festbetrag Stufe III.</p> <p>^g Für das Arzneimittel Movymia[®] besteht ein Generikaabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V von 0,01 €. Für kein weiteres Arzneimittel mit dem Wirkstoff Teriparatid der Festbetragsgruppe der Stufe III fällt ein Generikaabschlag gemäß § 130a Abs. 3b SGB V an (s. auch Fußnote h).</p> <p>^h Gemäß § 130a Abs. 3b Satz 2 SGB V wird bei Festbetragsarzneimitteln ein bereits abgelöster bzw. reduzierter Generikaabschlag (durch Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer seit 01.01.2007) nicht erneut berücksichtigt. Es werden nur die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen tatsächlichen Herstellerrabatte berücksichtigt.</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-15 stellen die Apothekenverkaufspreise (AVP) (Taxe-Verkaufspreis inkl. 19 % Mehrwertsteuer) der wirtschaftlichsten, im Verkehr befindlichen Packungsgrößen dar und beziehen sich auf die kostengünstigsten Handelsformen und Packungen abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte. Die zweckmäßigen Vergleichstherapien sind, bis auf Romosozumab (und Denosumab¹, welches aus Sicht von Theramex nicht Bestandteil der zVT ist), Festbetragsgruppen zugeordnet. Zur Kostendarstellung wurde der jeweilige Festbetrag herangezogen. Packungen, deren AVP oberhalb des jeweils gültigen Festbetrags liegen, bleiben in der Kostendarstellung unberücksichtigt. Die Preisinformationen wurden der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.03.2024, Onlineversion) entnommen.

Zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten wurden folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, sofern zutreffend, vom jeweiligen AVP abgezogen:

- Temporärer Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % bzw. 6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V (10 % für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel)

Für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel, die Festbetragsgruppen zugeordnet sind, kann ein Abschlag nach § 130a Abs. 3b SGB V (Generikarabatt) grundsätzlich anfallen. Eine Absenkung des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers kann diesen reduzieren oder vollständig ablösen, wenn der Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers (APU) mindestens 30 % unter dem jeweils gültigen Festbetrag liegt, entfällt er. Für die Kostendarstellung werden nur die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen tatsächlichen Herstellerrabatte berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Abaloparatid

Der AVP für Abaloparatid (Eladynos®) beträgt 487,40 € für eine Packung mit 1 Fertigpen mit der Wirkstärke 3 mg pro Fertigpen (N1; PZN: 18829963). Nach Abzug des Herstellerrabatts in Höhe von 7 % vom APU gemäß § 130a Abs. 1 SGB V ($376,56 \text{ €} \times 0,07 = 26,36 \text{ €}$) und des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 459,04 € (= $487,40 \text{ €} - 26,36 \text{ €} - 2,00 \text{ €}$).

¹ Denosumab ist aus Sicht von Theramex nicht Bestandteil der zVT (vgl. Abschnitt 3.1.2), wird hier jedoch aufgrund der zVT-Herleitung des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs für Abaloparatid der Vollständigkeit halber ergänzend aufgeführt. Gleiches gilt für die nachfolgend mitaufgeführten Bisphosphonate.

Der AVP für Abaloparatid (Eladynos®) beträgt 1.439,58 € für eine Packung mit 3 Fertigpens mit der Wirkstärke 3 mg pro Fertigpen (N3; PZN: 18829986). Nach Abzug des Hersteller-rabatts in Höhe von 7 % vom APU gemäß § 130a Abs. 1 SGB V ($1.129,68 \text{ €} \times 0,07 = 79,08 \text{ €}$) und des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 1.358,50 € ($= 1.439,58 \text{ €} - 79,08 \text{ €} - 2,00 \text{ €}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex

Teriparatid

Der Festbetrag für Teriparatid (z. B. Movymia®) beträgt 1.264,18 € für eine Packung mit 3 Fertigpens mit der Wirkstärke 600 µg pro Fertigpen (N3; PZN: 15578816). Nach Abzug des tatsächlich anfallenden Generikarabatts für Movymia® gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (0,01 €) und des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 1.262,17 € ($= 1.264,18 \text{ €} - 0,01 \text{ €} - 2,00 \text{ €}$). Für andere N3-Packungen der Festbetragsgruppe mit dem Wirkstoff Teriparatid sind in der Lauer-Taxe keine Rabatte gemäß § 130a SGB V ausgewiesen.

Romosozumab

Der AVP für Romosozumab (Evenity®) beträgt 1.783,20 € für eine Packung mit 3-mal 2 Fertigpens mit der Wirkstärke 105 mg pro Fertigpen (N3; PZN: 14367193). Nach Abzug des Herstellerrabatts in Höhe von 7 % vom APU gemäß § 130a Abs. 1 SGB V ($1.407,81 \text{ €} \times 0,07 = 98,55 \text{ €}$) und des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 1.682,65 € ($= 1.783,20 \text{ €} - 98,55 \text{ €} - 2,00 \text{ €}$).

Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA

Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2). Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Zur Vollständigkeit sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt. Angaben zu den Wirkstoffen Teriparatid und Romosozumab werden nicht erneut aufgeführt und entsprechen den Angaben der oben beschriebenen zVT aus Sicht von Theramex.

Alendronsäure

Der Festbetrag für Alendronsäure (z. B. Alendronsäure AL) beträgt 50,92 € für eine Packung mit 12 Tabletten mit der Wirkstärke 70 mg (N3; PZN: 01038571). Nach Abzug des Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 48,92 € ($= 50,92 \text{ €} - 2,00 \text{ €}$). In der Lauer-Taxe sind für Packungen, deren Kosten den Festbetrag nicht übersteigen, keine Rabatte gemäß § 130a SGB V ausgewiesen.

Risedronsäure

Für Risedronsäure stehen derzeit drei verschiedene Wirkstärken in Deutschland zur Verfügung.

- Der Festbetrag für eine Packung Risedronsäure mit 98 Tabletten mit der Wirkstärke 5 mg (z. B. Actonel® 5 mg; N3; PZN: 01888312) beträgt 64,40 €. Nach Abzug des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 62,40 € (= 64,40 € - 2,00 €). In der Lauer-Taxe sind für Packungen, deren Kosten den Festbetrag nicht übersteigen, keine Rabatte gemäß § 130a SGB V ausgewiesen.
- Der Festbetrag für eine Packung Risedronsäure mit 12 Tabletten mit der Wirkstärke 35 mg (z. B. Actonel® einmal wöchentlich 35 mg; N3; PZN: 13506675) beträgt 59,94 €. Nach Abzug des Generikarabatts in Höhe von 10 % vom APU gemäß § 130a Abs. 3b SGB V (38,46 € x 0,1 = 3,85 €) und des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 54,09 € (= 59,94 € - 3,85 € - 2,00 €). Für andere N3-Packungen der Festbetragsgruppe mit dem Wirkstoff Risedronsäure in der Wirkstärke 35 mg sind in der Lauer-Taxe keine Rabatte gemäß § 130a SGB V ausgewiesen.
- Der Festbetrag für eine Packung Risedronsäure mit 6 Tabletten mit der Wirkstärke 75 mg (z. B. Risedronat AL; N3; PZN: 09538126) beträgt 59,94 €. Nach Abzug des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 57,94 € (= 59,94 € - 2,00 €). In der Lauer-Taxe sind keine Rabatte gemäß § 130a SGB V ausgewiesen.

Zoledronsäure

Der Festbetrag für Zoledronsäure (z. B. Zoledronsäure AL) beträgt 268,79 € für eine Packung mit 1 Infusionslösung mit der Wirkstärke 5 mg (N1; PZN: 14164691). Nach Abzug des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 266,79 € (= 268,79 € - 2,00 €). In der Lauer-Taxe sind für Packungen, deren Kosten den Festbetrag nicht übersteigen, keine Rabatte gemäß § 130a SGB V ausgewiesen.

Denosumab

Der AVP für Denosumab (Prolia®) beträgt 360,49 € für eine Packung mit 1 Fertigspritze mit der Wirkstärke 60 mg (N1; PZN: 06145082). Nach Abzug des Herstellerrabatts in Höhe von 7 % vom APU gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (276,17 € x 0,07 = 19,33 €) und des temporären Apothekenabschlags gemäß § 130 SGB V (2,00 €) ergeben sich GKV-Kosten von 339,16 € (= 360,49 € - 19,33 € - 2,00 €).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Abaloparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	n. a.	n. a.	n. a.
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex ^a				
Teriparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	n. a.	n. a.	n. a.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Romosozumab	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	n. a.	n. a.	n. a.
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA ^b				
Alendronsäure	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	n. a.	n. a.	n. a.
Risedronsäure		n. a.	n. a.	n. a.
Zoledronsäure		n. a.	n. a.	n. a.
Denosumab		n. a.	n. a.	n. a.
n. a.: nicht anwendbar				
^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).				
^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich erforderlichen Leistungen der GKV wurden den Fachinformationen von Abaloparatid sowie den Fachinformationen der jeweiligen Wirkstoffe der zVT im Anwendungsgebiet entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2022, European Medicines Agency (EMA), 2023b, Aliud Pharma® GmbH, 2021, Theramex Ireland Limited, 2022, Theramex Ireland Limited, 2018, Aliud Pharma® GmbH, 2020, Aliud Pharma® GmbH, 2022, Amgen GmbH, 2023).

Gemäß den Vorgaben des G-BA sind nur solche Kosten als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen,

- die mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen, und
- für die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Gemäß Fachinformation von Abaloparatid sollte vor Behandlungsbeginn der Blutdruck, der kardiale Status und ein Elektrokardiogram (EKG) ausgewertet werden (European Medicines Agency (EMA), 2023a). Für diese einmaligen Untersuchungen fallen keine Kosten an, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sodass sie als zusätzliche GKV-Leistungen nicht weiter zu berücksichtigen sind.

Gemäß Fachinformation von Zoledronsäure sollte vor jeder Verabreichung auf Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel die Kreatinin-Clearance berechnet werden (Aliud Pharma® GmbH, 2022). Für diese einmal jährlich anfallende Berechnung der Kreatinin-Clearance fallen keine Kosten an, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sodass sie als zusätzliche GKV-Leistungen nicht weiter berücksichtigt werden.

Gemäß Fachinformation von Denosumab wird vor jeder Anwendung eine klinische Kontrolle des Kalziumspiegels empfohlen (Amgen GmbH, 2023). Für diese halbjährlich anfallende Bestimmung fallen keine Kosten an, die über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, sodass sie als zusätzliche GKV-Leistungen nicht weiter berücksichtigt werden.

Während der Osteoporosetherapie mit Abaloparatid als auch den Wirkstoffen der zVT wird in den jeweiligen Fachinformationen eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D empfohlen (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2022, European Medicines Agency (EMA), 2023b, Aliud Pharma® GmbH, 2021, Theramex Ireland Limited, 2022, Theramex Ireland Limited, 2018, Aliud Pharma® GmbH, 2020, Aliud Pharma® GmbH, 2022, Amgen GmbH, 2023). Da Kosten für die Versorgung mit Kalzium und Vitamin D gleichermaßen für Abaloparatid als auch die Arzneimittel der zVT anfallen, werden diese nicht weiter aufgeführt und berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an, da die in den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels als auch der Arzneimittel der zVT empfohlenen Untersuchungen entweder gleichermaßen für alle Arzneimittel anfallen oder die im Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung anfallenden Kosten nicht übersteigen.

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patientin pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Abaloparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex^a			
Teriparatid	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	-	-
Romosozumab	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	-	-
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA^b			
Alendronsäure	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	-	-
Risedronsäure		-	-
Zoledronsäure		-	-
Denosumab		-	-
^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2). ^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

In Tabelle 3-19 sind die Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die Arzneimittel der zVT basierend auf den Angaben zum Jahresverbrauch aus Tabelle 3-14 und den jeweiligen Kosten aus Tabelle 3-15 ermittelt, um eine bessere Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten. Die jährlichen Arzneimittelkosten pro Patientin ergeben sich durch Multiplikation des Jahresverbrauchs mit dem jeweiligen Packungspreis zu Lasten der GKV.

Tabelle 3-19: Jährliche Arzneimittelkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahresverbrauch pro Patientin	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Benötigte Packungen pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abaloparatid (Eladynos®)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	29,2 mg bzw. 12,17 Fertigpens	1.358,50 €	4,06 (3 Fertigpens pro Packung)	5.515,51 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex ^a					
Teriparatid (Movymia®)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	7,3 mg bzw. 13,04 Fertigpens	1.262,17 €	4,35 (3 Fertigpens pro Packung)	5.490,44 € ^d
Romosozumab (Evenity®)	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	2.520 mg bzw. 24 Fertigpens	1.682,65 €	4 (3 x 2 Fertigpens pro Packung)	6.730,60 € ^e

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Jahresverbrauch pro Patientin	Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Benötigte Packungen pro Jahr	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA ^b					
Alendronsäure (z. B. Alendronsäure AL)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	3.647 mg bzw. 52,1 Tabletten	48,92 €	4,34 (12 Tabletten pro Packung)	212,31 €
Risedronsäure - 5 mg (z. B. Actonel® 5 mg)		1.825 mg bzw. 365 Tabletten	62,40 €	3,72 (98 Tabletten pro Packung)	232,13 €
- 35 mg (z. B. Actonel einmal wöchentlich 35 mg)		1.823,5 mg bzw. 52,1 Tabletten	54,09 €	4,34 (12 Tabletten pro Packung)	234,75 €
- 75 mg (z. B. Risedronat AL 75 mg)		1.800 mg bzw. 24 Tabletten	57,94 €	4 (6 Tabletten pro Packung)	231,76 €
Zoledronsäure (z. B. Zoledronsäure AL)		5 mg bzw. 1 Infusionslösung	266,79 €	1	266,79 €
Denosumab (Prolia®)	120 mg bzw. 2 Fertigspritzen	339,16 €	2 (1 Fertigspritze pro Packung)	678,32 €	

^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).

^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, ergänzend aufgeführt.

^c Die maximale Behandlungsdauer für Abaloparatid beträgt gemäß Fachinformation 18 Monate, entsprechend halbieren sich die Arzneimittelkosten für die GKV pro Patientin im zweiten Behandlungsjahr.

^d Die maximale Behandlungsdauer für Teriparatid beträgt gemäß Fachinformation 24 Monate, damit fallen im zweiten Behandlungsjahr identische Arzneimittelkosten für die GKV pro Patientin an.

^e 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.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patientin)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Abaloparatid (Eladynos®)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	5.515,51 € ^c	-	-	5.515,51 € ^c
Zweckmäßige Vergleichstherapie aus Sicht von Theramex^a					
Teriparatid (Movymia®)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	5.490,44 € ^d	-	-	5.490,44 € ^d
Romosozumab (Evenity®)	Postmenopausale Osteoporose mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko	6.730,60 € ^c	-	-	6.730,60 € ^c
Weitere Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus Sicht des G-BA^b					
Alendronsäure (z. B. Alendronsäure AL)	Postmenopausale Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko	212,31 €	-	-	212,31 €
Risedronsäure - 5 mg (z. B. Actonel® 5 mg)		232,13 €	-	-	232,13 €
- 35 mg (z. B. Actonel einmal wöchentlich 35 mg)		234,75 €	-	-	234,75 €
- 75 mg (z. B. Risedronat AL 75 mg)		231,76 €	-	-	231,76 €
Zoledronsäure (z. B. Zoledronsäure AL)		266,79 €	-	-	266,79 €
Denosumab (Prolia®)		678,32 €	-	-	678,32 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patientin pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patientin in Euro
<p>^a Aus Sicht von Theramex ist die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet eine osteoanabole medikamentöse Therapie mit „Teriparatid oder Romosozumab“ (vgl. Abschnitt 3.1.2).</p> <p>^b Der G-BA hat im Rahmen eines Beratungsgesprächs für das vorliegende Anwendungsgebiet die zVT wie folgt benannt: „Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder Teriparatid“. Der Vollständigkeit halber sind die Angaben zu den Wirkstoffen, die der G-BA als zVT benannt hat und welche aus Sicht von Theramex kein Bestandteil der zVT sind, mit aufgeführt.</p> <p>^c Die maximale Behandlungsdauer für Abaloparatid beträgt gemäß Fachinformation 18 Monate, entsprechend halbieren sich die Arzneimittelkosten für die GKV pro Patientin im zweiten Behandlungsjahr.</p> <p>^d 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>^e 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>					

Die jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV basieren auf den Angaben aus Tabelle 3-19. Da weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die Arzneimittel der zVT zusätzlich erforderliche GKV-Leistungen anfallen (s. Tabelle 3-16) entsprechen die jährlichen Arzneimittelkosten für die GKV den Angaben zur Ermittlung der Gesamtkosten für die GKV pro Patientin und Jahr.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungskontext

Mit Abaloparatid steht in Deutschland, neben Teriparatid und Romosozumab, das dritte osteoanabol wirkende Arzneimittel zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko zur Verfügung (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2022, European Medicines Agency (EMA), 2023b). In den letzten Jahren haben osteoanabol wirkende Arzneimittel aufgrund ihrer überlegenen fraktursenkenden Wirksamkeit im Vergleich zu den antiresorptiv wirkenden Substanzen einen immer größer werdenden Stellenwert in der Behandlung der Osteoporose erlangt (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). In der medizinischen Versorgung der Patientinnen mit Osteoporose stellen die osteoanabolen Arzneimittel somit einen wichtigen Bestandteil dar.

Trotz der überzeugenden klinischen Evidenz hinsichtlich einer Überlegenheit gegenüber den antiresorptiv wirkenden Bisphosphonaten und Denosumab, stellte die osteoanabole Therapie bislang einen eher geringen Anteil in der Versorgung von postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen allgemein dar. Die Verordnungen von osteoanabolen Arzneimitteln sind deutlich geringer als die von Bisphosphonaten oder Denosumab. Hintergrund für den deutlich geringeren Einsatz der osteoanabolen Therapien trotz deren überlegener fraktursenkender Wirksamkeit ist einerseits die erst seit der Aktualisierung der S3-Leitlinie im Jahr 2023 bestehende deutliche Therapieempfehlung für osteoanabole Arzneimittel, auch in der Erstlinientherapie, insbesondere bei Patientinnen mit hohem Frakturrisiko und andererseits der bislang bestehende breite Einsatz von Bisphosphonaten und Denosumab in der hausärztlichen Versorgung (Hadji et al., 2020). Es wird erwartet, dass die Verordnungen von osteoanabolen Arzneimitteln aufgrund des hervorgehobenen Stellenwerts in der aktuellen S3-Leitlinie ansteigen werden (Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (DVO), 2023). Dies deckt sich mit einer Analyse zu dem Ordnungsverhalten deutscher Ärzte und Ärztinnen in Bezug auf eine osteoanabole Therapie, nach der eine osteoanabole Therapie vorrangig von spezialisierten Fachärzten und Fachärztinnen, insbesondere Orthopäd:innen, verordnet wird und nur in geringem Ausmaß in der hausärztlichen Versorgung. Dieses Ordnungsverhalten unterstreicht die Differenzierung in der klinischen Praxis zwischen einer osteoanabolen und einer antiresorptiv wirkenden Therapie und die daraus

folgende Notwendigkeit einer Fokussierung der zVT für die vorliegende Bewertung auf die beiden osteoanabolen Wirkstoffe Teriparatid und Romosozumab (vgl. Abschnitt 3.1.2).

Kontraindikationen

In Tabelle 3-21 sind die Kontraindikationen von Abaloparatid im Vergleich zu den beiden anderen osteoanabolen Wirkstoffen Teriparatid und Romosozumab dargestellt (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2022, European Medicines Agency (EMA), 2023b). Im Vergleich zu Teriparatid liegen sehr vergleichbare Kontraindikationen vor, sodass hier eine Therapieentscheidung zwischen den beiden Substanzen nur in untergeordneter Rolle aufgrund von Kontraindikationen getroffen wird. Im Vergleich zu Romosozumab können die vorliegenden Kontraindikationen zu einer Therapieentscheidung sowohl für oder gegen Abaloparatid führen, eine quantitative Abschätzung ist allerdings nicht möglich. Insgesamt ist nicht davon auszugehen, dass die Kontraindikationen von Abaloparatid dessen Verordnung in großem Ausmaß einschränken werden.

Tabelle 3-21: Übersicht der Kontraindikationen osteoanaboler Arzneimittel

Kontraindikation gemäß Fachinformation	Abaloparatid	Teriparatid	Romosozumab
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile	X	X	X
<i>Schwangerschaft und Stillzeit^a</i>	X	X	
<i>Frauen im gebärfähigen Alter^a</i>	X		
Vorbestehende Hyperkalzämie	X	X	
Hypokalzämie			X
Schwere Nierenfunktionsstörung/ Niereninsuffizienz	X	X	
Ungeklärte Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum	X	X	
Patientinnen mit bekanntem Osteosarkomrisiko (z. B. Patientinnen, die zuvor eine externe Strahlentherapie oder Brachytherapie mit Skelettbeteiligung erhalten haben)	X	X	
Patientinnen mit malignen Erkrankungen des Skeletts oder Knochenmetastasen	X	X	
Metabolische Knochenkrankheiten (mit Ausnahme der prim. Osteoporose oder Glukokortikoid-induzierten Osteoporose)		X	
Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie			X
^a Im vorliegenden Anwendungsgebiet, der Behandlung postmenopausaler Frauen mit Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko, wird diese Kontraindikation als von untergeordneter Relevanz in der Versorgung angesehen.			

Präferenzen der Patientinnen

Präferenzen der Patientinnen können die Verordnungshäufigkeit von Abaloparatid beeinflussen, eine quantitative Abschätzung des Ausmaßes ist derzeit für den deutschen Versorgungskontext nicht möglich. Unter Berücksichtigung der Art der Anwendung und Handhabung der osteoanabolen Therapien ist davon auszugehen, dass aufgrund der fehlenden Notwendigkeit einer dauerhaften Kühlung des Fertigtens für Abaloparatid, d. h. einer einfacheren Handhabung bei gleicher Applikationsfrequenz und -art, eine höhere Präferenz der Patientinnen für Abaloparatid gegenüber Teriparatid vorliegen könnte (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2022, European Medicines Agency (EMA), 2023b). Im Vergleich zu Romosozumab könnte die Anwendungshäufigkeit (einmal täglich unter Abaloparatid vs. einmal monatlich unter Romosozumab) die Präferenz der Patientinnen beeinflussen (European Medicines Agency (EMA), 2023a, European Medicines Agency (EMA), 2022, European Medicines Agency (EMA), 2023b).

Insgesamt ist aufgrund der einfachen Handhabung, guten Verträglichkeit und hohen fraktursenkenden Wirksamkeit nicht davon auszugehen, dass die Verordnungsanteile von Abaloparatid aufgrund von Patientenpräferenzen relevant eingeschränkt werden.

Therapieabbrüche

Bislang stehen keine Daten zu den Therapieabbrüchen unter Abaloparatid für den deutschen Versorgungskontext zur Verfügung. In der pivotalen Studie ACTIVE brachen Patientinnen die Behandlung mit Abaloparatid nur selten aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab, die Compliance lag bei > 99 % (vgl. Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.2.1). Somit ist ein Einfluss der Therapieabbrüche auf die Verordnungshäufigkeit von Abaloparatid vernachlässigbar.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Behandlung der Osteoporose erfolgt i. d. R. im ambulanten Versorgungsbereich, sodass die Verordnung von spezifischen medikamentösen Therapien zur Behandlung der Osteoporose im stationären Bereich nur eine untergeordnete Rolle spielt. Besondere Anforderungen an die Handhabung von Abaloparatid bestehen nicht, sodass von einer primär ambulanten Versorgung mit Abaloparatid ausgegangen wird.

Fazit

Abaloparatid ist für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko indiziert. Aufgrund der einfachen Handhabung, der guten Verträglichkeit und fraktursenkenden Wirksamkeit ist davon auszugehen, dass Abaloparatid den therapeutischen Bedarf nach einer effektiven und einfach zu handhabenden osteoanabolen Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet decken und somit einen relevanten Anteil in der Versorgung spielen wird. Eine quantitative Abschätzung des Versorgungsanteils ist derzeit nicht möglich, relevante Einschränkungen hinsichtlich der Anwendbarkeit von Abaloparatid sind derzeit nicht zu erwarten.

Gleichwohl ist zu beachten, dass auch Abaloparatid als osteoanabole Therapie voraussichtlich vornehmlich von spezialisierten Fachärzten und Fachärztinnen, z. B. Orthopäd:innen, verordnet werden wird. Aufgrund der Differenzierung in der klinischen Praxis zwischen einer osteoanabolen und antiresorptiven Therapie ist eine Abgrenzung zu den antiresorptiven Arzneimitteln jedoch ohnehin nicht relevant (vgl. auch Abschnitt 3.1.2 zur zVT). Vielmehr wird die Therapieentscheidung und damit auch der Anteil in der Versorgung für Abaloparatid gegenüber den anderen beiden osteoanabolen Wirkstoffen Teriparatid und Romosozumab bei Patientinnen, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen, fallen. Aufgrund des bislang vorrangig von Fachärzt:innen verordneten spezifischen Einsatzes von osteoanabolen Therapien ist davon auszugehen, dass die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleiteten Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose sowie der Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation von Abaloparatid wahrscheinlich eine Überschätzung darstellen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine quantitative Abschätzung des Versorgungsanteils von Abaloparatid ist derzeit nicht möglich, sodass sich keine quantitative Änderung der geschätzten Größe der Zielpopulation gemäß Abschnitt 3.2.4 ergibt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die hergeleiteten Zahlen eine Überschätzung der tatsächlich mit Abaloparatid behandelten Patientinnen darstellen, da einerseits die Verordnung osteoanaboler Therapien derzeit vorrangig durch spezialisierte Fachärzte und Fachärztinnen erfolgt und bislang nur einen geringen Anteil in der Versorgung der postmenopausalen Osteoporose allgemein hat, und andererseits die drei osteoanabolen Therapien, Abaloparatid, Teriparatid und Romosozumab, miteinander um Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, die für eine osteoanabole Therapie in Frage kommen, konkurrieren werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung und zum Behandlungsmodus wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden der Lauer-Taxe (Datenstand: 01.03.2024) entnommen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALIUD PHARMA® GMBH. 2020. *Fachinformation Risedronat AL 75 mg Filmtabletten. Letztes Update: Juni 2020* [Online]. Available: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/risedronatal75mgfilmtabletten.pdf> [Accessed 01.03.2024].
2. ALIUD PHARMA® GMBH. 2021. *Fachinformation Alendronsäure AL 70 mg Tabletten. Letztes Update: November 2021* [Online]. Available: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/alendronsäureal70mgtabletten.pdf> [Accessed 01.03.2024].
3. ALIUD PHARMA® GMBH. 2022. *Fachinformation Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml Infusionslösung. Letztes Update: April 2022* [Online]. Available: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/zoledronsäureal5mg100mlinfusionslösung.pdf> [Accessed 01.03.2024].
4. AMGEN GMBH. 2023. *Fachinformation Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Letztes Update: Juli 2023* [Online]. Available: https://www.proliarm.de/x_download.php?id=116 [Accessed 01.03.2024].
5. DACHVERBAND DER DEUTSCHSPRACHIGEN WISSENSCHAFTLICHEN OSTEOLOGISCHEN GESELLSCHAFTEN E.V. (DVO). 2023. *S3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr des DVO - Langfassung* [Online]. Available: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001> [Accessed 01.03.2024].
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *Movymia (Teriparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022). Letztes Update: 20.01.2022* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/movymia-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
7. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023a. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 06.12.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
8. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023b. *Evenity (Romosozumab): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023). Letztes Update: 14.08.2023* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/evenity-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].
9. HADJI, P., HARDTSTOCK, F., WILKE, T., JOERES, L., TOTH, E., MÖCKEL, L. & GILLE, P. 2020. Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. *Archives of Osteoporosis*, 15, 1-9.
10. THERAMEX IRELAND LIMITED. 2018. *Fachinformation Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten. Letztes Update: November 2018*

[Online]. Available:

<https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/39bcb93f-daf0-48c2-ab90-5e70d894d7fb.pdf> [Accessed 01.03.2024].

11. THERAMEX IRELAND LIMITED. 2022. *Fachinformation Actonel® 5 mg Filmtabletten. Letztes Update: November 2018* [Online]. Available: <https://www.fachinfo.de> [Accessed 01.03.2024].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen sind der Fachinformation von Abaloparatid (Eladynos®) entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung (gemäß der Fachinformation)

Die empfohlene Dosis beträgt 80 µg einmal täglich. Die maximale Gesamtdauer der Behandlung mit Abaloparatid sollte bei 18 Monaten liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Die Patientinnen sollten zusätzlich Kalzium und Vitamin D erhalten, sofern die Aufnahme über die Ernährung unzureichend ist. Nach Abschluss der Therapie mit Abaloparatid können die Patientinnen anderen Osteoporosebehandlungen wie mittels Bisphosphonaten zugeführt werden.

Versäumte Dosen

Wenn eine Patientin vergisst oder nicht in der Lage ist, ihre Dosis zum üblichen Zeitpunkt zu verabreichen, kann sie innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt injiziert werden. Die Patientinnen dürfen sich nicht mehr als eine Injektion an demselben Tag verabreichen und nicht versuchen, eine versäumte Dosis nachzuholen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patientinnen

Eine Dosisanpassung nach Alter ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Abaloparatid darf bei Patientinnen mit schwerer Nierenfunktionsstörung einschließlich terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation). Bei Patientinnen mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patientinnen nicht erforderlich, da es unwahrscheinlich ist, dass eine Leberfunktionsstörung einen signifikanten Einfluss auf die Abaloparatid-Exposition hat (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Abaloparatid darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Die erste(n) Injektion(en) durch die Patientin oder die Betreuungsperson sollte(n) unter Anleitung einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Patientinnen und/oder ihre Betreuungspersonen sind in die subkutane Verabreichung von Abaloparatid einzuweisen (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation). Jeder Packung liegt eine ausführliche Gebrauchsanweisung bei, in der die Patientinnen in die korrekte Anwendung des Injektions-Pens eingewiesen werden.

Abaloparatid ist in den Unterbauch zu injizieren. Die Injektionsstelle ist täglich zu wechseln. Die Injektionen sind täglich etwa zur gleichen Zeit zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen (gemäß der Fachinformation)

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation)
- Frauen in gebärfähigem Alter (siehe Abschnitte 4.6 und 5.3 der Fachinformation)
- vorbestehende Hyperkalzämie
- schwere Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation)
- Ungeklärte Erhöhungen der alkalischen Phosphatase im Serum
- Patientinnen mit bekanntem Osteosarkomrisiko, z. B. Patientinnen, die zuvor eine externe Strahlentherapie oder eine Brachytherapie mit Skelettbeteiligung erhalten haben (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation)
- Patientinnen mit malignen Erkrankungen des Skeletts oder Knochenmetastasen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß der Fachinformation)

Orthostatische Hypotonie und erhöhte Herzfrequenz

Orthostatische Hypotonie und vorübergehende Episoden eines Anstiegs der Herzfrequenz können bei Abaloparatid auftreten, typischerweise innerhalb von 4 Stunden nach der Injektion. Zu den Symptomen können Schwindel, Palpitationen, Tachykardie oder Übelkeit gehören, die sich durch Hinlegen der Patientin bessern können. Die erste(n) Injektion(en) von Abaloparatid sollte(n) unter Anleitung einer entsprechend qualifizierten medizinischen Fachkraft erfolgen, die die Patientin in der ersten Stunde nach der Injektion überwachen kann. Abaloparatid sollte grundsätzlich dort verabreicht werden, wo die Patientin sitzt oder sich gegebenenfalls hinlegen kann.

Abaloparatid kann eine gefäßerweiternde Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur und positive chronotrope/inotrope Wirkungen auf den Herzmuskel haben. Hier ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung wichtig. Vor Beginn der Behandlung mit Abaloparatid sollten der Blutdruck, der kardiale Status und ein EKG ausgewertet werden. Patientinnen mit Herzerkrankung sind auf eine Verschlechterung ihrer Erkrankung zu überwachen. Wenn eine schwere orthostatische Hypotonie oder schwere kardiovaskuläre Symptome auftreten, ist die Behandlung abzubrechen.

Hyperkalzämie

Bei normokalzämischen Patientinnen wurden nach der Abaloparatid-Injektion vorübergehende Erhöhungen der Serumkalziumkonzentration beobachtet. Die Kalziumkonzentration im Serum erreicht etwa 4 Stunden nach jeder Dosis ein Maximum und kehrt bis 24 Stunden nach der Gabe auf den Ausgangswert zurück. Wenn Blutproben für Serumkalziummessungen entnommen werden, sollte dies daher etwa 24 Stunden nach der letzten Injektion geschehen. Eine routinemäßige Kalziumüberwachung während der Behandlung ist bei Patientinnen ohne zusätzliche Risikofaktoren für Hyperkalzämie nicht erforderlich.

Hyperkalziurie und Urolithiasis

Abaloparatid kann Hyperkalziurie verursachen. Es ist nicht bekannt, ob Abaloparatid eine Urolithiasis bei Patientinnen mit aktiver oder früherer Urolithiasis verschlimmern kann. Bei Verdacht auf aktive Urolithiasis oder vorbestehende Hyperkalziurie sollte eine Messung der Kalziumausscheidung im Urin erwogen werden.

Dauer der Behandlung

Die maximale Gesamtdauer der Behandlung mit Abaloparatid sollte bei 18 Monaten liegen. Studien an Ratten deuten auf eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen bei langfristiger Verabreichung von Abaloparatid hin (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß der Fachinformation)

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Abaloparatid durchgeführt. In Anbetracht der pharmakokinetischen Eigenschaften von Abaloparatid wird seine Wechselwirkungsneigung als gering erachtet.

Es gibt keine Daten über die Wirksamkeit von Abaloparatid bei Patientinnen mit vorheriger oder gleichzeitiger Behandlung mit Bisphosphonaten oder Glukokortikoiden.

Die gleichzeitige Anwendung von vasoaktiven Arzneimitteln kann zu orthostatischer Hypotonie führen, da die blutdrucksenkende Wirkung von Abaloparatid verstärkt werden kann (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Sporadische Fallberichte deuten darauf hin, dass eine Hyperkalzämie Patientinnen für eine Digitalistoxizität prädisponieren kann. Da Abaloparatid nachweislich das Serumkalzium erhöht, sollte es bei Patientinnen, die Digitalis einnehmen, mit Vorsicht angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß der Fachinformation)

Dieses Arzneimittel ist bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht angezeigt. Es darf nicht bei Frauen angewendet werden, die schwanger sind oder sein könnten oder die stillen (siehe Abschnitte 4.1 und 4.3 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Abaloparatid ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Abaloparatid in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Abaloparatid ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Abaloparatid auf die menschliche Fertilität vor. Studien an Ratten mit Abaloparatid haben keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher Ratten gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Abaloparatid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Verabreichung von Abaloparatid kann vorübergehend orthostatische Hypotonie oder Schwindel auftreten. (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Diese Patientinnen sollten auf das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen verzichten, bis die Symptome abgeklungen sind.

4.9 Überdosierung (gemäß der Fachinformation)

Anzeichen und Symptome

In klinischen Studien wurde Abaloparatid subkutan in Einzeldosen von bis zu 320 Mikrogramm und in wiederholten Dosen von bis zu 120 Mikrogramm/Tag über 7 Tage verabreicht. Die primäre dosislimitierende Nebenwirkung war posturaler Schwindel.

Zu den zu erwartenden Wirkungen einer Überdosierung gehören vorübergehende Hyperkalziurie, Hyperkalzämie, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Palpitationen, orthostatische Hypotonie und Kopfschmerzen.

In dem klinischen Programm mit einem früheren Pen-Design wurde eine versehentliche Überdosierung bei einer Patientin gemeldet, die an einem Tag 400 Mikrogramm (das 5-Fache der empfohlenen klinischen Dosis) erhielt. Die Patientin zeigte Asthenie, Kopfschmerzen, Übelkeit und Vertigo. Das Serumkalzium wurde am Tag der Überdosierung nicht bestimmt, aber am folgenden Tag lag der Serumkalziumwert der Patientin im Normbereich.

Behandlung einer Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Abaloparatid. Die Behandlung einer vermuteten Überdosierung kann das vorübergehende Absetzen der Behandlung, die Überwachung des Serumkalziums und die Durchführung geeigneter unterstützender Maßnahmen, wie Flüssigkeitszufuhr, umfassen.

6.2 Inkompatibilitäten (gemäß der Fachinformation)

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit (gemäß der Fachinformation)

3 Jahre

Nach der ersten Verwendung oder nach der Entnahme aus dem Kühlschrank den Pen unter 25 °C aufbewahren. Er muss innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung (gemäß der Fachinformation)

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses (gemäß der Fachinformation)

Patrone (silikonisiertes Glas Typ I) mit einem Kolben (Chlorbutylkautschuk), Bördelschutzkappe (Dichtung aus Brombutylkautschuk)/Aluminium, zusammengesetzt zu einem Einweg-Pen.

Eladynos ist in Packungsgrößen von 1 oder 3 Fertigpens erhältlich.

Jeder Fertigpen enthält 1,5 ml Lösung (30 Dosen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung (gemäß der Fachinformation)

Jeder Pen ist von nur einer Patientin zu verwenden. Für jede Injektion muss eine neue, sterile Nadel verwendet werden. Der Pen darf ausschließlich mit 8-mm-Nadeln mit einer Stärke von 31 Gauge verwendet werden. Dem Arzneimittel sind keine Nadeln beigelegt. Den Pen nicht mit eingesetzter Nadel aufbewahren.

Eladynos darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung trüb oder gefärbt ist oder Partikel enthält.

Vor der erstmaligen Verwendung des Pens sollte die Patientin die Hinweise zum Gebrauch des Pens lesen und verstehen. Detaillierte Hinweise für den Gebrauch sind im Umkarton des Pens enthalten.

In Tabelle 3-22 wird die Injektion von Abaloparatid (Eladynos®) detailliert beschrieben.

Tabelle 3-22: Eladynos injizieren

Schritt 1	<p>Den Eladynos-Pen überprüfen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prüfen Sie vor der Anwendung des Pens grundsätzlich das Etikett, um sicherzustellen, dass es der richtige Pen ist. • Notieren Sie das Datum des 1. Tages der Verwendung in der auf dem Umkarton vorgesehenen Fläche. Verwenden Sie den Pen nicht mehr als 30 Tage hintereinander. Entsorgen Sie den Pen 30 Tage nach der ersten Verwendung. • Ziehen Sie die Pen-Schutzkappe vom Pen. • Die Eladynos-Patrone überprüfen. Die Flüssigkeit muss klar, farblos und frei von Partikeln sein – ist dies nicht der Fall, dürfen Sie sie nicht verwenden. Kleinere Luftblasen können sich in der Flüssigkeit befinden. Dies ist normal.
Schritt 2	<p>Die Nadel in den Eladynos-Pen einsetzen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernen Sie die Schutzfolie von einer neuen Nadel. • Stecken Sie die noch in den Nadelschutzkappen befindliche Nadel gerade auf den Pen und drehen Sie sie, bis sie fest sitzt. Achten Sie darauf, dass die Nadel gerade ist, damit sie sich beim Einsetzen nicht verbiegt. Der Pen wird nicht funktionieren, wenn die Nadel nicht ordnungsgemäß eingesetzt wurde. Drehen Sie sie nicht zu fest ein, da sich die Nadel sonst nur schwer entfernen lässt. • Ziehen Sie die äußere Nadelschutzkappe von der Nadel ab und bewahren Sie sie für den Gebrauch nach der Injektion auf. • Ziehen Sie die innere Nadelschutzkappe vorsichtig ab und entsorgen Sie sie.

Schritt 3	<p>Nur Tag 1 – Test eines Eladynos-Pens vor der ersten Injektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • In dem Pen befindet sich eine Arzneimittelmenge für 30 Tage sowie eine kleine Menge, die reicht, um jeden Pen einmal testen zu können, um seine Funktionstüchtigkeit zu bestätigen. • Achtung: Wenn die Patientin den Pen vor jeder Injektion testet, wird die Arzneimittelmenge in dem Pen vorzeitig verbraucht sein. Daher darf Schritt 3 für jeden Pen nur einmal an Tag 1 vor der ersten Injektion durchgeführt werden. • Testen Sie den Pen an Tag 2 bis Tag 30 nicht erneut, sondern gehen Sie direkt zu Schritt 4, um die Dosis für die Injektion festzulegen. • Drehen Sie das Dosierrädchen am Pen bis zum Anschlag von sich weg (im Uhrzeigersinn). Im Dosisfenster erscheint „•80“. • Halten Sie den Pen so, dass die Pen-Nadel nach oben zeigt. • Drücken Sie den grünen Injektionsknopf, bis es nicht mehr weitergeht. Aus der Nadelspitze tritt Flüssigkeit in Form eines Tropfens oder Strahls aus. Sollte keine Flüssigkeit austreten, siehe die Problembehebung in „Hinweise für den Gebrauch“ am Ende der Packungsbeilage. • Im Dosisfenster erscheint „•0“.
Schritt 4	<p>Einstellen der Dosis auf dem Eladynos-Pen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Drehen Sie den weißen Knopf am Pen von sich weg (im Uhrzeigersinn), bis der Knopf anhält und „•80“ im Dosisfenster steht. Der Pen ist nun bereit für die Injektion.
Schritt 5	<p>Auswahl und Reinigung der Injektionsstelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Injektionen sollten in den unteren Bauch verabreicht werden. Vermeiden Sie den direkten Bereich um den Bauchnabel von ca. 5 cm Breite. • Wählen Sie jeden Tag für jede Injektion eine andere Injektionsstelle am Bauch. Injizieren Sie nur in gesunde Haut. Injizieren Sie nicht in Bereiche des Bauches, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet, schuppig oder verhärtet ist. Vermeiden Sie Bereiche mit Narben oder Dehnungsstreifen. • Wischen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie sie trocknen. • Berühren Sie die Injektionsstelle nach der Reinigung nicht, fächeln oder blasen Sie nicht darauf. • Hinweis: Es kann empfehlenswert sein, die Hautstelle, an der die Injektion gesetzt wird, zusammenzukneifen. Sobald die Nadel in die Haut eindringt, kann die Haut losgelassen werden.
Schritt 6	<p>Verabreichung Ihrer Injektion mit dem Eladynos-Pen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Führen Sie die Nadel gerade in die Haut ein. • Drücken Sie den grünen Knopf und HALTEN Sie ihn gedrückt, bis ALLE folgenden Ereignisse abgeschlossen sind und „•0“ angezeigt wird. • Halten Sie ihn für 10 Sekunden, um die volle Dosis zu verabreichen, ziehen Sie den Pen aus der Haut und lassen Sie DANN den Knopf los.
Schritt 7	<p>Die Pen-Nadel entnehmen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setzen Sie die äußere Nadelschutzkappe vorsichtig wieder auf die Nadel. Drücken Sie dann vorsichtig auf die äußere Nadelschutzkappe, bis sie einrastet und fest sitzt. • Schrauben Sie die mit Nadelschutzkappe gesicherte Nadel ab (wie den Deckel einer Flasche). Um die mit Nadelschutzkappe gesicherte Nadel abzuschrauben, drücken Sie die Schutzkappe am unteren Teil gegen die Nadel und drehen Sie sie mindestens 8 Mal, bevor Sie vorsichtig daran ziehen, bis sich die Nadel löst. • Hinweis: Drücken Sie die äußere Nadelschutzkappe nicht nach unten, während Sie die Nadel abschrauben. • Hinweis: Es sollte zu sehen sein, dass sich der Spalt zwischen der äußeren Nadelschutzkappe und dem Pen vergrößert, während Sie die Nadel abschrauben.

Schritt 8	<p>Nach Ihrer Injektion</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setzen Sie die Pen-Schutzkappe wieder fest auf den Pen. • Lassen Sie die Pen-Schutzkappe zwischen den Injektionen auf dem Eladynos-Pen. • Bei der Patientin kann eine leichte Blutung auftreten; das ist normal. Reiben Sie die Injektionsstelle nicht. Falls eine leichte Blutung auftritt, drücken Sie bei Bedarf einen Wattebausch oder einen Mulltupfer auf die Injektionsstelle, um die Blutung zu stoppen. Die Patientin kann die Stelle auch mit einem kleinen Pflaster abdecken.
-----------	--

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt B und Punkt C) der Produktinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben sind dem Anhang II (Punkt D) der EPAR-Produktinformation entnommen (European Medicines Agency (EMA), 2023).

D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („*proposed risk minimization activities*“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Zusammenfassung des Risk-Management-Plans ist im „*EU Risk Management Plan For Eladynos 80 micrograms/dose solution for injection in pre-filled pen (abaloparatide)*“ der EMA enthalten und nachfolgend dargestellt (European Medicines Agency (EMA), 2022).

Risiken im Zusammenhang mit dem Arzneimittel und Maßnahmen zur Minimierung oder weiteren Charakterisierung der Risiken

Wichtige Risiken von Abaloparatid 80 Mikrogramm/Dosis Injektionslösung im Fertigpen, zusammen mit Maßnahmen zur Minimierung dieser Risiken, und die vorgeschlagenen Studien werden im Folgenden beschrieben.

Maßnahmen zur Minimierung der für Arzneimittel ermittelten Risiken können sein:

- Spezifische Informationen in der Packungsbeilage und der Fachinformation für Patienten, wie z. B. Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen und Ratschläge zur richtigen Anwendung;
- Wichtige Hinweise auf der Verpackung des Arzneimittels;
- Die zugelassene Packungsgröße – die Menge des Arzneimittels in einer Packung ist so gewählt, dass die Arzneimittel korrekt verwendet wird;
- Der rechtliche Status des Medikaments – die Art und Weise, wie ein Medikament an den Patienten abgegeben wird (z. B. mit oder ohne Verschreibungspflicht) kann dazu beitragen, die Risiken zu minimieren.

Zusammen stellen diese Maßnahmen Routinemaßnahmen zur Risikominimierung dar.

Zusätzlich zu diesen Maßnahmen werden kontinuierlich Informationen über unerwünschte Reaktionen gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich der PSUR-Bewertung, so dass erforderlichenfalls sofortige Maßnahmen ergriffen werden können. Diese Maßnahmen stellen Routineaktivitäten im Bereich der Pharmakovigilanz dar.

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Wichtige Risiken von Abaloparatid 80 Mikrogramm/Dosis Injektionslösung im Fertigpen sind Risiken, die besondere Risikomanagementmaßnahmen zur weiteren Erforschung oder Minimierung des Risikos erfordern, damit das Arzneimittel sicher angewendet werden kann. Wichtige Risiken können als identifiziert oder potenziell betrachtet werden. Erkannte Risiken sind Bedenken, für die es einen hinreichenden Nachweis eines Zusammenhangs mit der

Anwendung von Abaloparatid 80 Mikrogramm/Dosis Injektionslösung im Fertigen gibt. Potenzielle Risiken sind Bedenken, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung dieses Arzneimittels möglich ist, dieser Zusammenhang aber noch nicht nachgewiesen ist und weiter untersucht werden muss. Fehlende Informationen beziehen sich auf Informationen über die Unbedenklichkeit des Arzneimittels, die derzeit noch fehlen und gesammelt werden müssen (z. B. über die langfristige Verwendung des Arzneimittels).

Tabelle 3-23: Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen

Liste der wichtigen Risiken und fehlenden Informationen	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Osteosarkom; schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (d. h. MACE, Arrhythmie)
Fehlende Informationen	Keine

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten

Sicherheitsbedenken	Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Keine		
Wichtige potenzielle Risiken		
Osteosarkom	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.3, 4.4 und 5.3 Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3 Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	keine
Schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (d. h. MACE, Arrhythmie)	Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 und 5.3 Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4. Rechtlicher Status: Verschreibungspflichtiges Arzneimittel.	keine
Fehlende Informationen		
keine	-	-

Pharmakovigilanzplan

Zur Bewertung des potenziellen Risikos schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall, Gesamtmortalität einschließlich kardiovaskulärer Todesfälle und Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Abaloparatid in der

klinischen Routinepraxis im Vergleich zu anderen verfügbaren Osteoporose-Medikamenten, ist eine europäische, multinationale, datenbankübergreifende, vergleichende PASS-Studie geplant und wird als zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivität durchgeführt. Der finale Studienbericht soll im Jahr 2029 – 2030 eingereicht werden. Mit dieser Studie werden die potenziellen Sicherheitsbedenken zu schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen adressiert und die Sicherheit von Abaloparatid im Postmarketing-Einsatz untersucht.

Umsetzung der Maßnahmen durch Theramex

Die im RMP vorgeschlagenen Risikominimierungsmaßnahmen wurden durch Aufnahme entsprechender Formulierungen in der Fachinformation und Gebrauchsinformation von Abaloparatid umgesetzt. Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung wurden für Abaloparatid nicht gefordert.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen, da der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen die gesamte Patientenpopulation umfasst.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren, über die Angaben der Fachinformation, EPAR-Produktinformation und des EU-RMP hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Abaloparatid.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen umfasst die gesamte Zielpopulation, sodass keine abweichenden Anforderungen bestehen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Für die in diesem Abschnitt dargestellten Informationen wurden die Fachinformation und EPAR-Produktinformation sowie die Zusammenfassung des EU-RMP herangezogen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *EU Risk Management Plan For Eladynos 80 micrograms/dose solution for injection in pre-filled pen (abaloparatide)* [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/eladynos-epar-risk-management-plan_en.pdf [Accessed 01.03.2024].
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023)*. Letztes Update: 06.12.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Einmalige Auswertung des Blutdrucks, des kardialen Status und eines EKG	Vor Beginn der Behandlung mit Abaloparatid sollten der Blutdruck, der kardiale Status und ein EKG ausgewertet werden. (Seite 4, Abschnitt 4.4)	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der aktuelle Stand der Fachinformation von Abaloparatid ist der 06.12.2023 (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023)*. Letztes Update: 06.12.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf [Accessed 01.03.2024].