

Abaloparatid (Osteoporose)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-41

Version: 1.0

Stand: 02.07.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1820

DOI: 10.60584/A24-41

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Abaloparatid (Osteoporose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.04.2024

Interne Projektnummer

A24-41

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-41>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abaloparatid (Osteoporose); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-41>.

Schlagwörter

Abaloparatid, Osteoporose – Postmenopausale, Nutzenbewertung

Keywords

Abaloparatide, Osteoporosis – Postmenopausal, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochen Schneider

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Philip Böhler
- Katharina Frangen
- Tatjana Hermanns
- Jona Lilienthal
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Min Ripoll
- Claudia Selbach

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Abaloparatid ist zugelassen für die Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abaloparatid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.04.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schneider, Jochen	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.8
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.9
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.12
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13
I 6 Literatur	I.14
I Anhang A Suchstrategien.....	I.15
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.16

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid.....	I.5
Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid.....	I.8
Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.13

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical Practice (gute klinische Praxis)
IE	Internationale Einheit
FSH	follikelstimulierendes Hormon
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Abaloparatid gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b	<ul style="list-style-type: none">▪ Alendronsäure oder▪ Risedronsäure oder▪ Zoledronsäure oder▪ Denosumab oder▪ Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder▪ Teriparatid

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU benennt ausschließlich Romosozumab und Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Dies ist insofern ohne weitere Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU in seiner Informationsbeschaffung alle vom G-BA angegebenen Optionen berücksichtigt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Monaten herangezogen.

Ergebnisse

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ACTIVE

Die Studie ACTIVE ist eine abgeschlossene, dreiarmlige, randomisierte, teilverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Abaloparatid mit entweder Teriparatid oder Placebo bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Der Abaloparatid-Arm und der Placeboarm waren verblindet, während der Teriparatid-Arm unverblindet war. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 85 Jahren mit Osteoporose.

In die Studie wurden insgesamt 2463 Frauen eingeschlossen und durch unstratifizierte Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Abaloparatid (N = 824), Teriparatid (N = 818) oder Placebo (N = 821) zugeteilt. Im Rahmen regulatorischer Audits wurden in 2 Studienzentren Abweichungen von Grundsätzen der guten klinischen Praxis (GCP) festgestellt. Die EMA hat daher im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vorgegeben, diese 2 Studienzentren von der Auswertung der Studie auszuschließen. Dies führte zu einer Verringerung der Analysepopulation auf 2070 Teilnehmerinnen (Abaloparatid-Arm N = 696, Teriparatid-Arm N = 686, Placeboarm N = 688). Der pU stellt in Modul 4 A seines Dossiers sowohl die Ergebnisse der Analysepopulation exklusive dieser 2 Studienzentren als auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie dar.

Nach Abschluss einer Behandlung über 18 Monate im Rahmen der Studie ACTIVE konnten Patientinnen des Abaloparatid-Arms und des Placeboarms, nicht jedoch des Teriparatid-Arms, in die anschließende Verlängerungsstudie ACTIVExtend eingeschlossen werden. Bei dieser handelt es sich um eine abgeschlossene, nicht randomisierte, offene Studie, in deren Rahmen die Patientinnen für bis zu 24 Monate mit Alendronsäure behandelt werden konnten. Patientinnen des Teriparatid-Arms der Studie ACTIVE konnten in die Studie ACTIVExtend nicht eingeschlossen werden und wurden nicht weiter beobachtet.

Studie für Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie ACTIVE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Mindestdauer von 24 Monaten nicht umgesetzt ist. Abweichend davon betrachtet der pU Studien mit einer Mindestdauer von 18 Monaten als relevant und begründet dies damit, dass dies die maximale Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid gemäß Fachinformation vollständig abbildet. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Eine sachgerechte Mindestdauer von 24 Monaten hätte ungeachtet der maximalen Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid erreicht werden können, wenn die Beobachtung im Rahmen der Studie unter adäquater Folgetherapie fortgesetzt worden wäre. Zudem kann die Vergleichstherapie Teriparatid gemäß Fachinformation für eine maximale Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten eingesetzt werden. Patientinnen des Teriparatid-

Arms der Studie ACTIVE wurden jedoch nach 18 Monaten im Rahmen der Studie nicht weiter mit Teriparatid behandelt und nicht weiter beobachtet. Die maximale Gesamtbehandlungsdauer mit Teriparatid konnte daher im Rahmen der Studie ACTIVE nicht ausgeschöpft werden. Daher ist die Studie ACTIVE für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In die an ACTIVE anschließende Verlängerungsstudie ACTIVEExtend konnten Patientinnen des Teriparatid-Arms nicht eingeschlossen werden. Zudem könnte durch einen im Studienprotokoll vorgegebenen Wechsel von Teriparatid zu Alendronsäure nach 18 Monaten die gemäß Fachinformation mögliche maximale Behandlungsdauer mit Teriparatid von 2 Jahren nicht erreicht werden. Daher liegen auch unter Berücksichtigung der Studie ACTIVEExtend insgesamt keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Abaloparatid.

Tabelle 3: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronsäure oder ▪ Risedronsäure oder ▪ Zoledronsäure oder ▪ Denosumab oder ▪ Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder ▪ Teriparatid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Abaloparatid

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b	<ul style="list-style-type: none">▪ Alendronsäure oder▪ Risedronsäure oder▪ Zoledronsäure oder▪ Denosumab oder▪ Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder▪ Teriparatid
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU benennt ausschließlich Romosozumab und Teriparatid als zweckmäßige Vergleichstherapie und weicht damit von der Festlegung des G-BA ab. Dies ist insofern ohne weitere Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung, da der pU in seiner Informationsbeschaffung alle vom G-BA angegebenen Optionen berücksichtigt.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Monaten herangezogen. Dies entspricht den Vorgaben der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im vorliegenden Anwendungsgebiet [2]. Der pU schließt hingegen RCTs mit einer Mindestdauer von 18 Monaten ein.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Abaloparatid (Stand zum 16.02.2024)
- bibliografische Recherche zu Abaloparatid (letzte Suche am 16.02.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Abaloparatid (letzte Suche am 16.02.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Abaloparatid (letzte Suche am 16.02.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Abaloparatid (letzte Suche am 26.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde keine relevante Studie identifiziert. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die RCT ACTIVE [3] in seinen Studienpool einschließt und für die Bewertung heranzieht.

Vom pU vorgelegte Evidenz – Studie ACTIVE

Die Studie ACTIVE ist eine abgeschlossene, 3-armige, randomisierte, teilverblindete, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Abaloparatid mit entweder Teriparatid oder Placebo bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Der Abaloparatid-Arm und der Placeboarm waren verblindet, während der Teriparatid-Arm unverblindet war. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen im Alter von 50 bis einschließlich 85 Jahren mit Osteoporose. Der postmenopausale Status war definiert als Amenorrhö seit mindestens 5 Jahren und ein Serumwert des follikelstimulierenden Hormons (FSH) von ≥ 30 Internationalen Einheiten (IE)/l. Die Knochenmineraldichte musste einen T-Score¹ zwischen $-5,0$ und einschließlich $-2,5$ aufweisen. Zudem musste ein radiologischer Nachweis von ≥ 2 leichten oder ≥ 1 mittelschweren Lenden- oder Brustwirbelfrakturen vorliegen oder eine Vorgeschichte mit Unterarm-, Oberarm-, Kreuzbein-, Becken-, Hüft-, Oberschenkel- oder Schienbeinfrakturen mit geringem Trauma innerhalb der letzten 5 Jahre. Frauen über 65 Jahren konnten bei einem T-Score zwischen $-5,0$ und einschließlich $-3,0$ unabhängig von den oben genannten Frakturkriterien oder bei Erfüllung der oben genannten Frakturkriterien mit einem T-Score zwischen $-5,0$ und einschließlich $-2,0$ und in die Studie aufgenommen werden. Von der Studie ausgeschlossen wurden Frauen mit

¹ Bei dem T-Score handelt es sich um die in Standardabweichungen angegebene Abweichung der Knochendichte von dem Durchschnittswert junger Frauen [4].

mehr als 4 leichten oder mittelschweren Wirbelkörperfrakturen oder jeglichen schweren Wirbelkörperfrakturen oder bilateralem Hüftgelenkersatz.

In die Studie wurden insgesamt 2463 Frauen eingeschlossen und durch unstratifizierte Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 einer Behandlung mit Abaloparatid (N = 824), Teriparatid (N = 818) oder Placebo (N = 821) zugeteilt. Im Rahmen regulatorischer Audits wurden in 2 Studienzentren Abweichungen von Grundsätzen der guten klinischen Praxis (GCP) festgestellt. Die EMA hat daher im Rahmen des europäischen Zulassungsverfahrens vorgegeben, diese 2 Studienzentren von der Auswertung der Studie auszuschließen. Dies führte zu einer Verringerung der Analysepopulation auf 2070 Teilnehmerinnen (Abaloparatid-Arm N = 696, Teriparatid-Arm N = 686, Placeboarm N = 688). Der pU stellt in Modul 4 A seines Dossiers sowohl die Ergebnisse der Analysepopulation exklusive dieser 2 Studienzentren als auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie dar.

Primärer Endpunkt der Studie war das Auftreten einer oder mehrerer neuer Wirbelfrakturen. Patientenrelevante weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erfasst.

Nach Abschluss einer Behandlung über 18 Monate im Rahmen der Studie ACTIVE konnten Patientinnen des Abaloparatid-Arms und des Placeboarms, nicht jedoch des Teriparatid-Arms, in die anschließende Verlängerungsstudie ACTIVEExtend [5] eingeschlossen werden. Bei dieser handelt es sich um eine abgeschlossene, nicht randomisierte, offene Studie, in deren Rahmen die Patientinnen für bis zu 24 Monate mit Alendronsäure behandelt werden konnten. Die Studie ACTIVEExtend wird in Modul 4 A des Dossiers des pU nicht diskutiert. Patientinnen des Teriparatid-Arms der Studie ACTIVE konnten in die Studie ACTIVEExtend nicht eingeschlossen werden und wurden nicht weiter beobachtet.

Studie für Nutzenbewertung nicht geeignet

Die vom pU vorgelegte Studie ACTIVE ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Grund hierfür ist, dass die Mindestdauer von 24 Monaten nicht umgesetzt ist. Diese Mindestdauer entspricht den Vorgaben der EMA zur Untersuchung medikamentöser Interventionen bei Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, um Daten hinsichtlich Frakturen und Sicherheit zu erheben [2].

Abweichend davon betrachtet der pU Studien mit einer Mindestdauer von 18 Monaten als relevant und begründet dies damit, dass dies die maximale Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid gemäß Fachinformation [6] vollständig abbildet.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie ist die Osteoporose in der überwiegenden Zahl der Fälle langfristig therapiebedürftig, weshalb

bereits bei erster Therapieinitiierung Therapiesequenzen berücksichtigt werden sollten [4]. Auch die Fachinformation von Abaloparatid weist auf eine Anschlusstherapie mit Bisphosphonaten hin [6]. Vor diesem Hintergrund hätte eine sachgerechte Mindestdauer von 24 Monaten ungeachtet der maximalen Gesamtbehandlungsdauer von Abaloparatid erreicht werden können, wenn die Beobachtung im Rahmen der randomisierten Studie unter adäquater Folgetherapie (wie z. B. Alendronsäure) fortgesetzt worden wäre. Zudem kann die Vergleichstherapie Teriparatid gemäß Fachinformation für eine maximale Gesamtbehandlungsdauer von 24 Monaten eingesetzt werden [7]. Patientinnen des Teriparatid-Arms der Studie ACTIVE wurden jedoch nach 18 Monaten im Rahmen der Studie nicht weiter mit Teriparatid behandelt und nicht weiter beobachtet. Die maximale Gesamtbehandlungsdauer mit Teriparatid konnte daher im Rahmen der Studie ACTIVE nicht ausgeschöpft werden. Daher ist die Studie ACTIVE für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

In die an ACTIVE anschließende Verlängerungsstudie ACTIVEExtend konnten Patientinnen des Teriparatid-Arms nicht eingeschlossen werden. Zudem könnte durch einen im Studienprotokoll vorgegebenen Wechsel von Teriparatid zu Alendronsäure nach 18 Monaten die gemäß Fachinformation mögliche maximale Behandlungsdauer mit Teriparatid von 2 Jahren nicht erreicht werden. Daher liegen auch unter Berücksichtigung der Studie ACTIVEExtend insgesamt keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Abaloparatid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Abaloparatid im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alendronsäure oder ▪ Risedronsäure oder ▪ Zoledronsäure oder ▪ Denosumab oder ▪ Romosozumab (Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko) oder ▪ Teriparatid 	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. European Medicines Agency. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products in the Treatment of Primary Osteoporosis [online]. 2007 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf.
3. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: a Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 316(7): 722-733. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11136>.
4. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften. S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001>.
5. Cosman F, Miller PD, Williams GC et al. Eighteen Months of Treatment With Subcutaneous Abaloparatide Followed by 6 Months of Treatment With Alendronate in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Results of the ACTIVExtend Trial. Mayo Clin Proc 2017; 92(2): 200-210. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.10.009>.
6. Theramex. Eladynos 80 Mikrogramm/Dosis, Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2023 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Theramex. Livogiva 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung im Fertigpen [online]. 2020 [Zugriff: 16.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
abaloparatide OR BA-058 [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
abaloparatid* OR BA-058 OR BA058 OR (BA 058)

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

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

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

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	II.11
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung.....	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.15
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.5
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr	II.15

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Dose (definierte Tagesdosen)
DVO	Dachverband Osteologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Osteoporose stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Gemäß Fachinformation ist Abaloparatid angezeigt zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko [1]. Der pU gibt das Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation korrekt wieder und liefert eine Operationalisierung für ein erhöhtes Frakturrisiko, die in Abschnitt II 1.3.2 adressiert wird.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass bisherige therapeutische Optionen Limitationen in der Handhabung aufweisen und darüber hinaus u. a. aufgrund von Kontraindikationen oder Einschränkungen im Behandlungsmodus nicht bei allen betroffenen Patientinnen eingesetzt werden könnten. Nach Aussage des pU liegt im Anwendungsgebiet ein therapeutischer Bedarf nach Arzneimitteln vor, die ein günstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen und einfach in der Handhabung sind.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Frauen mit Osteoporose im Jahr 2016	-	2 976 042
2	postmenopausale Frauen mit Osteoporose	-	2 801 720
3	postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, für die eine osteoanabole Therapie infrage kommt	19,73	552 779
4	GKV-Anteil	87,63	484 400

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Frauen mit Osteoporose im Jahr 2016

Für die Ermittlung der Anzahl der Frauen mit Osteoporose zieht der pU eine Publikation von Hadji et al. zu einer GKV-Routinedatenanalyse heran, die Ergebnisse u. a. zur Prävalenz der Osteoporose im Jahr 2016 berichtet [2]. Der Datensatz basiert auf anonymisierten Routinedaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS, welcher ca. 3,2 Millionen Versicherte aus den Regionen Sachsen und Thüringen umfasst. Im Datensatz sind Angaben zu stationären und ambulanten Behandlungen sowie zu Arzneimittelverordnungen enthalten, wobei der Erhebungszeitraum der vorliegenden Routinedatenanalyse die Jahre 2010 bis 2016 umfasst. Patientinnen wurden als prävalent erfasst, wenn sie die nachfolgenden Aufgreifkriterien erfüllten:

- mindestens 1 gesicherte ambulant und / oder stationär gestellte M80.- (Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.- Diagnose (Osteoporose ohne pathologische Fraktur) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) im Jahr 2016 und
- durchgehende Versicherung bei der AOK PLUS in den Jahren 2015 bis 2016, wobei die einzige Ausnahme der Tod der Versicherten war.

Anschließend wurden die aus der Analyse gewonnenen Ergebnisse auf die deutsche Gesamtbevölkerung im Jahr 2016 unter Zugrundelegung der Angaben des statistischen Bundesamtes extrapoliert [2]. Auf dieser Basis gibt der pU eine Anzahl von 2 976 042 prävalenten Patientinnen mit Osteoporose im Jahr 2016 in Deutschland an.

Schritt 2: postmenopausale Frauen mit Osteoporose

Der pU gibt auf Basis der Publikation von Dratva et al. (2009) [3] an, dass Frauen im europäischen Durchschnitt im Alter von 54,3 Jahren postmenopausal sind (bezieht sich auf den Zeitpunkt 12 Monate nach der letzten Monatsblutung). Um die postmenopausalen Frauen zu erfassen, schränkt der pU die Anzahl der Patientinnen in diesem Schritt auf Frauen im Alter von ≥ 55 Jahren ein. Auf Basis der Routinedatenanalyse aus Schritt 1 [2] gibt der pU eine Anzahl von 2 801 720 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose in der deutschen Gesamtbevölkerung an.

Schritt 3: postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, für die eine osteoanabole Therapie infrage kommt

In diesem Schritt zieht der pU zunächst die Leitlinie des Dachverband Osteologie (DVO) für Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr in der aktualisierten Fassung aus dem Jahr 2023 heran [4]. Nach Operationalisierung des pU geht ein erhöhtes Frakturrisiko im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einer Indikation für eine osteoanabole Therapie einher. Den Angaben der Leitlinie zufolge soll für die Abschätzung des Frakturrisikos das dort neu entwickelte

Risikomodell verwendet werden. Mit dem Risikomodell sind Therapieindikationsschwellen definiert worden, welche sich auf das 3-Jahres-Frakturrisiko beziehen und die Voraussetzung für die Verordnung einer medikamentösen Therapie an ein Frakturrisiko knüpfen, das oberhalb dieser Schwellen liegt. Mit Verweis auf die DVO-Leitlinie [4] geht der pU in diesem Zusammenhang davon aus, dass eine osteoanabole Therapie dann angezeigt ist, wenn ein 3-Jahres-Frakturrisiko für Wirbelkörperfrakturen und Schenkelhalsfrakturen oberhalb von 10 % liegt. Nach Aussage des pU liegen aktuell keine exakten Zahlen zum Anteil der Patientinnen mit erhöhtem Frakturrisiko vor, für die eine osteoanabole Therapie infrage kommt, weswegen er erneut auf die bereits beschriebene Routinedatenanalyse [2] zurückgreift und sich nachfolgend auf die dort beschriebene Auswertung zur Hochrisikokohorte II bezieht. Für diese Kohorte mussten die Patientinnen die folgenden Aufgreifkriterien erfüllen:

- durchgehende Versicherung bei der AOK PLUS in den Jahren 2010 bis 2016, wobei die einzige Ausnahme der Tod der Versicherten nach der 1. Osteoporose-Diagnose war
- mindestens 1 gesicherte ambulant und / oder stationär gestellte M80.- oder M81.- ICD-10-Diagnose im Jahr 2016 (siehe Schritt 1)
- im Alter von ≥ 55 Jahren im Jahr 2016 und zusätzlich entweder
 - mit glukokortikosteroidinduzierter Osteoporose und mit einer anderen (nicht femoralen / vertebralem) Fraktur im Zeitraum von 2010 bis 2016 oder
 - ohne glukokortikosteroidinduzierte Osteoporose, aber mit einer neuen¹ vertebralem / femoralen Fraktur in den Jahren 2014 bis 2016 oder
 - ohne glukokortikosteroidinduzierte Osteoporose und ohne vertebrale / femorale Fraktur in den Jahren 2014 bis 2016, aber mit Osteoporose-Medikation im Jahr 2016 und entweder
 - mit einer vertebralem / femoralen Fraktur in den Jahren 2010 bis 2013 oder
 - mit einer anderen (nicht femoralen / vertebralem) Fraktur in den Jahren 2010 bis 2016 [5]

Für die vertebralem, femoralen und anderen (nicht femoral / vertebral) Frakturen wurden dabei die folgenden ambulant oder stationär gestellten Diagnosen gemäß ICD-10 berücksichtigt:

¹ Eine neue Fraktur wurde definiert als eine Fraktur, die mindestens 6 Monate vor der beobachteten Fraktur nicht mit demselben ICD-10-Code diagnostiziert wurde.

- vertebrale Frakturen: S12.- (Fraktur im Bereich des Halses), S22.- (Fraktur der Rippe[n], des Sternums und der Brustwirbelsäule), S32.- (Fraktur der Lendenwirbelsäule und des Beckens), T08.- (Fraktur der Wirbelsäule, Höhe nicht näher bezeichnet)
- femorale Frakturen: S72.- (Fraktur des Femurs)
- andere Frakturen: S42.- (Fraktur im Bereich der Schulter und des Oberarmes), S52.- (Fraktur des Unterarmes), S62.- (Fraktur im Bereich des Handgelenkes und der Hand), S82.- (Fraktur des Unterschenkels, einschließlich des oberen Sprunggelenkes)

Zur Identifikation der Patientinnen mit Osteoporose-Medikation sind der Publikation zur Routinedatenanalyse die folgenden Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)²-Codes als Aufgreifkriterien zu entnehmen:

- M05BA Bisphosphonate, M05BB Bisphosphonate, Kombinationen
- M05BX Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation
- G03C Estrogene
- G03F Gestagene und Estrogene in Kombination
- G03XC01 Raloxifen
- G03XC02 Bazedoxifen
- H05AA02 Teriparatid

Die glukokortikosteroidinduzierte Osteoporose wurde über die folgenden Kriterien erfasst:

- 1 stationäre oder 2 ambulante Diagnosen gemäß den ICD-10-Codes M80.4.- (Arzneimittelinduzierte Osteoporose mit pathologischer Fraktur) oder M81.4.- (Arzneimittelinduzierte Osteoporose) in den Jahren 2015 bis 2016 in Kombination mit ≥ 2 Verschreibungen oraler Kortikosteroide (ATC-Code H02: Kortikosteroide zur systemischen Anwendung) in 3 aufeinanderfolgenden Quartalen in den Jahren 2015 bis 2016

Den Ausführungen des pU zufolge sind Patientinnen mit glukokortikosteroidinduzierter Osteoporose nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, weswegen er diese Patientinnen nachfolgend aus seinen Berechnungen ausschließt.

² Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des DIMDI. [Anmerkung der Redaktion: Das BfArM und wesentliche Funktionseinheiten des DIMDI wurden am 26. Mai 2020 unter dem Dach des BfArM zu einer Behörde zusammengeführt.] Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2016.

Abschließend gibt der pU an, dass sich nach Ausschluss derjenigen mit glukokortikosteroidinduzierter Osteoporose eine Anzahl von 552 779 Patientinnen für diesen Schritt ergibt, was einem Anteilswert von 19,73 % aller postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (Schritt 2) entspricht.

Schritt 4: GKV-Anteil

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,63 % [6,7] ermittelt der pU eine Anzahl von 484 400 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch auch Unsicherheitsfaktoren vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation, unter Berücksichtigung der Unsicherheiten, tendenziell unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe hierfür werden nachfolgend erläutert.

Zu Schritt 1: Frauen mit Osteoporose im Jahr 2016

Der pU geht davon aus, dass die Ergebnisse der von ihm herangezogene Routinedatenanalyse als repräsentativ für die gesamte Versorgungssituation in Deutschland angesehen werden können, weswegen für die Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung nur eine Adjustierung nach Alter und Geschlecht erfolgt. Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass Unsicherheiten hinsichtlich der Repräsentativität bestehen, da es sich bei der AOK PLUS um eine einzelne regionale Krankenkasse handelt. Außerdem erfolgt für die Schätzung der Anzahl der Patientinnen keine Extrapolation auf das aktuelle Betrachtungsjahr 2024, für das der pU wiederum an anderer Stelle seines Dossiers eine höhere Prävalenz der Osteoporose annimmt. Dies bedingt eine tendenzielle Unterschätzung in diesem Schritt.

Zu Schritt 2: postmenopausale Frauen mit Osteoporose

Für die Eingrenzung auf Patientinnen in der Postmenopause setzt der pU eine Altersgrenze von 55 Jahren an. Der Eintritt in die Menopause ist jedoch individuell unterschiedlich, sodass auch Frauen im Alter von < 55 Jahren postmenopausal sein können.

Zu Schritt 3: postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, für die eine osteoanabole Therapie infrage kommt

Gemäß der Fachinformation ist Abaloparatid angezeigt zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko [1]. Die vom pU gewählte Hochrisikokohorte II aus der Publikation [2] berücksichtigt neben Patientinnen mit einer neuen Fraktur in den Jahren 2014 bis 2016 insbesondere Patientinnen mit Frakturen in der Vorgeschichte. Der pU zieht diese Kohorte heran, da er ein erhöhtes Frakturrisiko über das Vorliegen von Frakturen operationalisiert, die aktuell oder in der Vorgeschichte aufgetreten

sind. Hierbei ist zu beachten, dass das Anwendungsgebiet Frakturen in der Vorgeschichte allerdings nicht zwingend voraussetzt.

Das Heranziehen der Hochrisikokohorte II begründet der pU auf Basis der DVO-Leitlinie [4], welcher ein neues Risikomodell zu entnehmen ist, welches ein 3-Jahres-Frakturrisiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen berechnet. Das Risikomodell berücksichtigt dabei das Ergebnis der Knochendichtemessung, das Alter, das Geschlecht sowie, wenn vorhanden, bis zu 2 klinischen Risikofaktoren zur Berechnung des Frakturrisikos. Mit dem Risikomodell sind des Weiteren Therapieindikationsschwellen definiert worden, welche sich auf das 3-Jahres-Frakturrisiko beziehen und die Voraussetzung für die Verordnung einer medikamentösen Therapie an ein Frakturrisiko knüpfen, das oberhalb dieser Schwellen liegt. Vor diesem Hintergrund ist es grundsätzlich nachvollziehbar, dass der pU sich für die Herleitung der GKV-Zielpopulation auf das Vorhandensein von aktuellen Frakturen bzw. Frakturen in der Vorgeschichte stützt. Dem Risikorechner aus der Leitlinie [4] sind jedoch noch weitere Risikofaktoren für ein Frakturrisiko zu entnehmen, wie beispielsweise Diabetes mellitus, die in der Routinedatenanalyse nicht berücksichtigt wurden. Es bleibt insgesamt unklar, inwiefern die in der Routinedatenanalyse aufgegriffenen Patientinnen jene Patientinnen darstellen, die ein erhöhtes Frakturrisiko nach dem neuen Risikomodell aufweisen.

Darüber hinaus ist der Publikation eine höhere Anzahl an postmenopausalen Patientinnen abzüglich derer mit glukokortikosteroidinduzierter Osteoporose mit Frakturen in der Vorgeschichte zu entnehmen als die vom pU in Schritt 2 angegebene Anzahl an Patientinnen (eigene Berechnung: 587 257 vs. pU: 552 779).

Einordnung der Patientenzahlen im Vergleich zu vorangegangenen Verfahren

In einem vorangegangenen Verfahren zu Romosozumab aus dem Jahr 2020 [8] wurde die Anzahl der postmenopausalen Patientinnen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko vom damaligen pU mit 475 455 Patientinnen in der GKV-Zielpopulation beziffert. Die Datengrundlage stellte ebenfalls die gleiche Routinedatenanalyse [2] dar, die der pU auch im aktuellen Verfahren heranzieht. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation wurde aufgrund des damaligen Vorgehens im Verfahren zu Romosozumab unter Berücksichtigung der Unsicherheitsfaktoren ebenfalls als Unterschätzung bewertet, unter anderem aufgrund einer ebenfalls fehlenden Extrapolation der Prävalenz auf das aktuelle Betrachtungsjahr sowie Einschränkungen in der Herleitung der Patientenzahlen, die sich nicht aus dem Anwendungsgebiet der damaligen Fachinformation ergeben haben [8]. Da das damalige Anwendungsgebiet zusätzlich auf die manifeste Osteoporose sowie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko eingeschränkt war und somit enger gefasst ist, ist es zwar nachvollziehbar, dass die Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation niedriger liegt als im aktuellen Verfahren. Jedoch ist aufgrund der oben

genannten Gründe auch für die Anzahl der Patientinnen im aktuellen Verfahren von einer Unterschätzung auszugehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen

Der pU geht in den kommenden 5 Jahren von einer steigenden Inzidenz sowie Prävalenz aus. Für diese Annahme greift er näherungsweise auf die Prävalenz und Inzidenz für das Jahr 2016 aus der Routinedatenanalyse [2] zurück und prognostiziert mithilfe der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung steigende Inzidenzen und Prävalenzen für die Jahre 2024 bis 2029.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen ^a	Kommentar
Abaloparatid	postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko	484 400	Die Angaben des pU sind tendenziell unterschätzt. Maßgebliche Gründe hierfür sind: <ul style="list-style-type: none">▪ fehlende Extrapolation der Prävalenz auf das aktuelle Betrachtungsjahr▪ fehlende Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren für Frakturen

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien benannt:

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

Darüber hinaus wird eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt.

Für die Wirkstoffe, deren Behandlungsdauer zeitlich begrenzt ist, aber über 1 Jahr hinaus geht (Abaloparatid und Teriparatid) macht der pU sowohl Angaben für das 1. als auch für das 2. Behandlungsjahr, die nachfolgend kommentiert werden.

Für Risedronsäure macht der pU Angaben für die 1-mal tägliche, 1-mal wöchentliche und 2-mal monatliche Gabe, die nachfolgend dargestellt werden [9-11].

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,9-16].

Da in den Fachinformationen zu Alendronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure und Denosumab [9-14] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Gemäß den Fachinformationen beträgt die maximale Behandlungsdauer für Romosozumab 12 Monate [15], für Teriparatid 24 Monate [16] und für Abaloparatid 18 Monate [1]. Dies entspricht den Angaben des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen weitgehend den Fachinformationen [1,9-16]. Für Abaloparatid und Teriparatid [1,16] berücksichtigt der pU jedoch nicht den Verwurf

der letzten Packung im 2. Behandlungsjahr, der aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer entsteht.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Abaloparatid geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2024, der erstmaligen Listung, wieder. Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben weitgehend korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024 wieder. Hierbei ist jedoch Folgendes zu beachten:

Für die Wirkstoffe Alendronsäure, Risedronsäure (ausschließlich beim Präparat für die 2-mal monatliche Gabe) sowie Zoledronsäure berücksichtigt der pU nicht den Rabatt auf Basis des Festbetrags und überschätzt deswegen die Kosten. Für Teriparatid berücksichtigt der pU nicht den korrekten Rabatt auf Basis des Festbetrags und überschätzt auch hier die Kosten.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Romosozumab, Alendronsäure und Risedronsäure veranschlagt der pU in Übereinstimmung mit den Fachinformationen [9-12,15] keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Für Abaloparatid, Zoledronsäure und Teriparatid fallen verschiedene zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (beispielsweise Nadeln für die Injektion oder Kosten für die Dauer der Infusion) gemäß der Fachinformationen [1,13,16] an, die der pU nicht berücksichtigt.

Der pU weist die Kosten für eine Versorgung mit Kalzium und Vitamin D nicht aus, da sie gleichermaßen für Abaloparatid sowie für die Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Abaloparatid Jahrestherapiekosten pro Patientin in Höhe von 5515,51 €. Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel. Für das 2. Behandlungsjahr unterschätzt der pU die Arzneimittelkosten, da er den Verwurf nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.2). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Für Alendronsäure und Risedronsäure (ausschließlich auf eine 2-mal monatliche Gabe bezogen) überschätzt der pU die Arzneimittelkosten, da er den Rabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3). Für Risedronsäure in der 1-mal täglichen sowie 1-mal wöchentlichen Gabe sind die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten plausibel.

Für Zoledronsäure sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten überschätzt, da er den Rabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3). Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten von Denosumab und Romosozumab sind plausibel.

Für Teriparatid sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr überschätzt, da der pU nicht den korrekten Rabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt (siehe Abschnitt II 2.3). Für das 2. Behandlungsjahr sind die Arzneimittelkosten, obwohl der pU den Verwurf nicht berücksichtigt, aufgrund des falschen Rabattes auf Basis des Festbetrags insgesamt überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Abaloparatid	postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko	5515,51 ^c	0	0	5515,51 ^c	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Behandlungsjahr plausibel und für das 2. Behandlungsjahr unterschätzt, da der pU den Verwurf nicht berücksichtigt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Alendronsäure	postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko	212,31	0	0	212,31	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Rabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt.
Risedronsäure						
1-mal täglich		232,13	0	0	232,13	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
1-mal wöchentlich		234,75	0	0	234,75	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
2-mal monatlich		231,76	0	0	231,76	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Rabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt.
Zoledronsäure		266,79	0	0	266,79	Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU den Rabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Denosumab		678,32	0	0	678,32	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Romosozumab ^b	6730,60 ^d	0	0	6730,60 ^d	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.	

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Teriparatid	postmenopausale Frauen mit Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko (Fortsetzung)	5490,44 ^e	0	0	5490,44 ^e	Die Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr sind überschätzt, da der pU nicht den korrekten Rabatt auf Basis des Festbetrags berücksichtigt. Für das 2. Behandlungsjahr sind die Arzneimittelkosten, obwohl der pU den Verwurf nicht berücksichtigt, aufgrund des falschen Rabattes auf Basis des Festbetrags insgesamt überschätzt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

a. Angaben des pU.

b. für Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko

c. Die maximale Behandlungsdauer für Abaloparatid beträgt gemäß Fachinformation [1] 18 Monate. Laut pU halbieren sich die Arzneimittelkosten pro Patientin im 2. Behandlungsjahr.

d. Die Behandlungsdauer für Romosozumab beträgt gemäß Fachinformation [15] 12 Monate.

e. Die maximale Behandlungsdauer für Teriparatid beträgt gemäß Fachinformation [16] 24 Monate. Laut pU fallen im 2. Behandlungsjahr identische Arzneimittelkosten pro Patientin an.

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU erwartet, dass osteoanabol wirkende Arzneimittel zunehmend an Bedeutung und somit auch an Verordnungen gewinnen werden. Eine quantitative Abschätzung des Versorgungsanteils von Abaloparatid sei laut pU jedoch nicht möglich. Er nennt die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Abaloparatid [1], geht jedoch nicht von einem großen Ausmaß dieser in Bezug auf die Verordnungen aus. Darüber hinaus sieht der pU die Behandlung mit Abaloparatid primär im ambulanten Bereich.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. European Medicines Agency. Eladynos (Abaloparatid): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023); Letztes Update: 06.12.2023 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/eladynos-epar-product-information_de.pdf.
2. Hadji P, Hardtstock F, Wilke T et al. Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. Archives of Osteoporosis 2020; 15: 1-9.
3. Dratva J, Gómez Real F, Schindler C et al. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. Menopause 2009; 16(2): 385-394. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31818aefef>.
4. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften. S3 Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr; Langfassung [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001>.
5. Hadji P, Hardtstock F, Wilke T et al. Epidemiology of osteoporosis and osteoporosis-related high fracture risk in Germany; Supplementary material. Archives of Osteoporosis 2020; 15: 127. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00800-w>.
6. Bundesgesundheitsministerium. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1); Stand: 20. Februar 2024 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte>.
7. Statistisches Bundesamt. Bevölkerungsstand - Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Romosozumab (Osteoporose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-24_romosozumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

9. Aliud Pharma. Fachinformation Risedronat AL 75 mg Filmtabletten; Letztes Update: Juni 2020 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/risedronatal75mgfilmtabletten.pdf>.
10. Theramex Ireland. Fachinformation Actonel einmal wöchentlich 35 mg magensaftresistente Tabletten; Letztes Update: November 2018 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Dokumente/39bcb93f-daf0-48c2-ab90-5e70d894d7fb.pdf>.
11. Theramex Ireland. Fachinformation Actonel 5 mg Filmtabletten; Letztes Update: November 2018 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. Aliud Pharma. Fachinformation Alendronsäure AL 70 mg Tabletten; Letztes Update: November 2021 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/alendronsäureal70mgtabletten.pdf>.
13. Aliud Pharma. Fachinformation Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml Infusionslösung; Letztes Update: April 2022 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aliudpharma/zoledronsäureal5mg100mlinfusionslösung.pdf>.
14. Amgen. Fachinformation Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Letztes Update: Juli 2023 [online]. [Zugriff: 01.03.2024]. URL: https://www.proliarm.de/x_download.php?id=116.
15. UCB Pharma. EVENITY 105 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
16. STADAPHARM. Movymia 20 Mikrogramm/80 Mikroliter Injektionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 29.05.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.