

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Fachausschuss der Bundesärztekammer



Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen)

Berlin, den 6. Juli 2020

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Romosozumab (Osteoporose, postmenopausale Frauen) zur

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 925,

Auftrag: A20-24, Version 1.0, Stand: 10.06.2020:

https://iqwig.de/download/A20-24_Romosozumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2020-03-15-D-516:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/529/>

Inhaltsverzeichnis

Arzneimittel.....	4
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie	4
Bewertung der AkdÄ.....	4
Vorgelegte Evidenz: Studiendesign	5
Bewertung der AkdÄ.....	7
Ergebnisse: Nutzen	7
Mortalität	7
Morbidität	7
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	8
Bewertung der AkdÄ.....	9
Ergebnisse: Schaden	9
Bewertung der AkdÄ.....	10
Klinische Aspekte	11
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	12
Fazit.....	13
Literaturverzeichnis	13

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Romosozumab (Evenity®) ist für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassen. Die Anwendung ist zugelassen für zwölf Monate, anschließend sollte ein antiresorptiv wirkendes Arzneimittel gegeben werden. Die Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen (1).

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2). Romosozumab hemmt Sklerostin, einen Botenstoff der Osteozyten, der als negativer Regulator der Knochenbildung fungiert. Dadurch wird aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (Cellulae vestientes osseorum), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und der Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen der Knochenaufbau gestärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren und hemmt dadurch den Knochenabbau. Der duale Wirkmechanismus – verstärkter Knochenaufbau und gehemmter Knochenabbau – soll zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse sowie zu einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit führen (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 8; Dossier pU, Modul 4A, S. 36–37]

Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Romosozumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko	Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D wird vorausgesetzt.

Bewertung der AkdÄ

Dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) aus den festgelegten Alternativen der ZVT Alendronsäure auswählt, ist nachvollziehbar, da hierzu die besten Daten vorliegen.

Die Festlegung der ZVT – Alendronsäure oder Risedronsäure oder Zoledronsäure oder Denosumab oder Teriparatid – ist zwar nach den formalen Kriterien der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel nachvollziehbar, aber aus klinischer Sicht nicht zweckmäßig. Alle genannten Arzneimittel sind – wie auch Romosozumab – zur Erstlinientherapie der

Osteoporose zugelassen, haben aber nicht denselben Stellenwert in der Behandlung der Osteoporose.

Die deutsche Leitlinie „Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose“ aus dem Jahr 2017 führt auf, dass die einzelnen Präparate zur Behandlung der Osteoporose Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik sowie im Preis zeigen. Zudem soll ihre Wirkung auf verschiedene Frakturarten sowie bezüglich der langfristigen Frakturreduktion bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Anwendung unterschiedlich gut belegt sein. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten laut Leitlinie daher die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die nachgewiesene Wirkungsdauer auch nach Absetzen des Präparates, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden (2).

Romosozumab wurde in der Studie ARCH als Mittel zur Erstlinientherapie der Osteoporose untersucht: De facto hatten ca. 9 % der Patientinnen eine spezifische Vortherapie, ca. 6 % waren mit Bisphosphonaten vorbehandelt (3).

Die deutsche Leitlinie nimmt an, dass Teriparatid eine effektivere Frakturreduktion gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten aufweist. Diese Annahme gilt nicht für nicht vertebrale Frakturen (2).

Andere Untersuchungen sprechen eher dafür, dass Teriparatid vor allem dann angezeigt ist, wenn die Indikation zu einem Substanzwechsel indiziert ist. In den seltenen Fällen, wenn bereits eine manifeste Glukokortikoid-induzierte Osteoporose mit mehreren Knochenbrüchen ohne eine adäquate Osteoporosetherapie (zum Beispiel nur Basistherapie ohne Bisphosphonat) nach mehrjähriger (> 2 Jahre) Glukokortikoidbehandlung vorliegt, kann auch der primäre Einsatz von Teriparatid erwogen werden. Teriparatid gilt demnach nur als ein Mittel der zweiten Wahl zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen, da es keine ausreichende Evidenz für eine stärkere frakturrisikosenkende Wirkung gegenüber Bisphosphonaten gibt (4).

Daher wäre es besonders relevant zu bewerten, ob Romosozumab gegenüber Teriparatid einen Zusatznutzen aufweist.

Vorgelegte Evidenz: Studiendesign

Für die Nutzenbewertung legt der pU die Studie ARCH vor (3), eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte Studie, in der die Wirkung von Romosozumab über zwölf Monate gefolgt von Alendronsäure mit Alendronsäure verglichen wurde. Eingeschlossen wurden postmenopausale Frauen (keine vaginale Blutung oder Schmierblutung innerhalb von zwölf Monaten vor dem Screening), die mindestens eines der folgenden Kriterien bezüglich der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) und Frakturen erfüllten: [IQWiG-Dossierbewertung, S. 9–19; Dossier pU, Modul 4A, S. 127–141]

- BMD T-Score $\leq -2,5$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens eine mittlere oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens zwei leichte vertebrale Frakturen *oder*

- BMD T-Score $\leq -2,0$ an der Hüfte oder am Oberschenkelhals und entweder mindestens zwei mittlere oder schwere vertebrale Frakturen oder eine Fraktur des proximalen Oberschenkels, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung aufgetreten war.

Die insgesamt 4093 Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach ihrem Alter (< 75 Jahre/ \geq 75 Jahre) entweder einer Behandlung mit Romosozumab für zwölf Monate (N = 2046) oder einer Behandlung mit Alendronsäure (N = 2047) zugeteilt. Ab dem Monat 13 erfolgte eine Behandlung mit Alendronsäure in beiden Studienarmen.

Als Begleitmedikation erhielten alle Patientinnen täglich mindestens 500–1000 mg Kalzium und 600–800 I.E. Vitamin D.

Ausgeschlossen waren Patientinnen mit einer Vorbehandlung über bestimmte Zeiten mit folgenden Osteoporosetherapien: Strontium oder Fluorid, orale und intravenöse Bisphosphonate, Denosumab, Teriparatid, orale oder transdermale Östrogene, selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren, Tibolon, Cinacalcet, Calcitonin, Hormonersatztherapie, orale Glukokortikoide \geq 5 mg Prednison-Äquivalent/Tag. Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese waren nicht ausgeschlossen.

Als primärer Endpunkt wurden die kumulative Inzidenz neuer vertebraler Frakturen zu Monat 24 und die kumulative Inzidenz neuer klinischer Frakturen (nicht vertebrale und symptomatische vertebrale Frakturen) zum Zeitpunkt der Primäranalyse erhoben. Die Primäranalyse erfolgte, nachdem klinische Frakturen bei \geq 330 Patienten aufgetreten waren.

Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. erhoben: die Knochendichte zu Monat 12 und 24 an Wirbelsäule, Gesamthüfte und Oberschenkelhals; die Inzidenz von nicht vertebrale Frakturen zum Zeitpunkt der Primäranalyse; die Inzidenz von Hüftfrakturen und typischen osteoporosebedingten Frakturen (major osteoporotic fractures, MOF; Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen).

3654 (89,3 %) Patientinnen haben die 12-Monate-Behandlungsphase abgeschlossen, 3150 (77,0 %) waren zum Zeitpunkt der primären Analyse noch in der Studie. Die eingeschlossenen Patientinnen waren im Durchschnitt 74 Jahre alt. 99 % hatten bereits osteoporotische Frakturen, 96 % hatten vertebrale Frakturen erlitten, von denen die Mehrzahl schwer war.

Das IQWiG weist darauf hin, dass die in der Studie ARCH definierten Kriterien für das Vorliegen eines deutlich erhöhten Frakturrisikos die Kriterien in der Leitlinie des Dachverband Osteologie (DVO) zwar abdecken, aber in der Studie etwas enger gefasst waren (2). Daher deckt aus Sicht des IQWiG die eingeschlossene Studienpopulation der Studie ARCH nicht alle Patientinnen ab, für die laut DVO-Leitlinie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko vorliegt und damit eine medikamentöse Therapie angezeigt ist. Als Beispiel dafür führt das IQWiG Patientinnen mit einem BMD T-Score $< -2,0$ und $\geq -2,5$ und einzelnen mittleren (Grad 2) oder schweren (Grad 3) oder multiplen leichten (Grad 1)

Wirbelkörperfrakturen auf, die von den Einschlusskriterien der Studie ARCH nicht umfasst werden. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 14–15]

Bewertung der AkdÄ

Aus Sicht der AkdÄ ist die Auswahl der ARCH-Studie nachvollziehbar. Das Studiendesign ist dafür geeignet, den Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber Alendronsäure zu beurteilen. Für einen direkten Vergleich von Romosozumab mit anderen osteoanabolen Arzneimitteln wie Teriparatid werden vom pU keine Daten vorgelegt.

Ergebnisse: Nutzen

Mortalität

Die Ergebnisse zur Mortalität für die Gesamtstudienperiode sind in Tabelle 2 dargestellt. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 20–26; Dossier pU, Modul 4A, S. 142–245]

Tabelle 2: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Mortalität

Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040) n (%)	ALN (N = 2014) n (%)	ROM/ALN vs. ALN HR (95 % CI) ^a p-Wert
Gesamtmortalität	101 (5,0)	103 (5,1)	0,98 (0,74–1,29) 0,87

a: Berechnung des IQWiG
ALN: Alendronsäure; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; ROM: Romosozumab

Morbidität

Die Ergebnisse zur Morbidität in der Primäranalyse bzw. zu Monat 24 sind in Tabelle 3 dargestellt

Tabelle 3: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Morbidität

Endpunkt	ROM/ALN (N = 2046) n (%)	ALN (N = 2047) n (%)	ROM/ALN vs. ALN HR (95 % CI) ^a p-Wert
Monat 24			
klinische vertebrale Frakturen	18 (0,9)	44 (2,1)	RR 0,41 (0,24–0,71) < 0,001 ^a
Primäranalyse			
nicht vertebrale Frakturen	178 (8,7)	217 (10,6)	0,81 (0,66–0,99) 0,037
schwere nicht vertebrale Frakturen	146 (7,1)	196 (9,6)	0,73 (0,59–0,90) 0,004

Endpunkt	ROM/ALN (N = 2046)	ALN (N = 2047)	ROM/ALN vs. ALN
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^a p-Wert
Hüftfrakturen	41 (2,0)	66 (3,2)	0,62 (0,42–0,92) 0,015
Beckenfrakturen	5 (0,2)	17 (0,8)	0,29 (0,11–0,78) 0,009
typische osteoporosebedingte Frakturen (MOF) ^b	146 (7,1)	209 (10,2)	0,68 (0,55–0,84) < 0,001
klinische Frakturen ^c	190 (9,5)	256 (12,8)	0,72 (0,60–0,87) < 0,001

a: Berechnung des IQWiG

b: Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen

c: alle symptomatischen Frakturen, einschließlich nicht vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen

ALN: Alendronsäure; CI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; MOF: major osteoporotic fractures; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; ROM: Romosozumab; RR: relatives Risiko

Zum Endpunkt „schwere nicht vertebrale Frakturen“ zeigten sich bezüglich distaler Oberschenkelfrakturen, proximaler Schienbeinfrakturen, Rippenfrakturen, proximaler Oberarmfrakturen und Unterarmfrakturen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Weiterhin reicht der pU Daten zum Gesundheitszustand anhand des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) und der visuellen Analogskala (VAS) ein.

Aus Sicht des IQWiG liegen dazu allerdings keine verwertbaren Daten vor, da mehr als 30 % der Patientinnen in der relevanten Analyse zur Änderung des EQ-5D VAS im Vergleich zum Ausgangswert nicht berücksichtigt wurden. Zudem ist die Validität eines Responsekriteriums von 10 Punkten für den EQ-5D VAS nicht belegt, da der pU keine geeignete Literatur einreicht, um dies zu zeigen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, die mittels EQ-5D-5L, Osteoporosis Assessment Questionnaire Short Version (OPAQ-SV) sowie mittels eines Items des Modified Brief Pain Inventory Short Form (mBPI-SF) zur Beurteilung des stärksten Schmerzes innerhalb der letzten 24 Stunden (stärkster Schmerz) sowie mittels Limited Activity Days(LAD)-Fragebogen erhoben wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich diesbezüglich allerdings nur für die Änderung der Dimension „Physische Funktionalität“ des OPAQ-SV bezüglich einer klinisch bedeutsamen Veränderung nach 12 und 24 Monaten im Vergleich zur Baseline.

Aus Sicht des IQWiG wurde in der Studie ARCH kein geeignetes Instrument zur Abbildung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Bezüglich des mBPI-SF liegen aus Sicht des IQWiG keine verwertbaren Daten vor, da mehr als 30 % der Patientinnen in der Analyse nicht berücksichtigt wurden.

Der OPAQ-SV wird vom IQWiG als nicht geeignet eingestuft, um die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu erheben. Die Validität des OPAQ-SV lässt sich für das IQWiG aus den vom pU vorgelegten Quellen nicht beurteilen. Insbesondere sei dabei nicht klar, ob bei der Reduktion der Ursprungsversion mit 102 Items auf die verkürzte Version (SV) mit 34 Items noch alle patientenrelevanten Aspekte abgebildet sind.

Der LAD-Fragebogen ist für das IQWiG nicht als Instrument anzusehen, sondern besteht aus drei Einzelfragen zu Hospitalisierung, Bettlägerigkeit und Aktivitätseinschränkungen. Damit ist der LAD nicht geeignet, das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden, allenfalls werden Aspekte der Morbidität behandelt. Die genaue Formulierung der Einzelfragen sei unbekannt, zudem bleibe unklar, nach welcher Auswertungsmethode die so erhobenen Daten analysiert wurden.

Das IQWiG berücksichtigt die vom pU vorgelegten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht für die Nutzenbewertung.

Bewertung der AkdÄ

Romosozumab senkte im Vergleich zur Alendronsäure statistisch signifikant das Risiko neuer vertebraler Frakturen sowie klinischer Frakturen (symptomatische vertebrale und nicht vertebrale Frakturen). Auch das Risiko für klinisch relevante Frakturen – Hüft- und Beckenfrakturen – wurde statistisch signifikant gesenkt. Verwertbare Daten zur Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen nicht vor.

Ergebnisse: Schaden

Die Ergebnisse zu den Schadensendpunkten sind für die Gesamtstudienperiode in Tabelle 4 dargestellt: [IQWiG-Dossierbewertung, S. 27, S. 31; Dossier pU, Modul 4A, S. 246–293]

Tabelle 4: Ergebnisse zur Endpunktkategorie Schaden

Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040)	ALN (N = 2014)	ROM/ALN vs. ALN
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^a p-Wert
UE ^a	1761 (86,3)	1776 (88,2)	–
SUE ^a	568 (27,8)	553 (27,5)	1,01 (0,92–1,12) 0,806
Abbruch wegen UE ^a	142 (7,0)	152 (7,5)	0,92 (0,74–1,15) 0,505
spezifische UE, die vom IQWiG für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen werden			
Osteonekrose des Kiefers	2 (<0,1)	1 (<0,1)	1,97 (0,18–21,76) < 0,999
symptomatische atypische Oberschenkel-frakturen	keine Daten	keine Daten	–

Endpunkt	ROM/ALN (N = 2040)	ALN (N = 2014)	ROM/ALN vs. ALN
	n (%)	n (%)	HR (95 % CI) ^a p-Wert
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE)	777 (38,1)	796 (39,5)	0,96 (0,89–1,04) 0,350
spezifische UE, die vom pU für die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen werden ^b			
Harnwegsinfektionen (UE)	196 (9,6)	255 (12,7)	0,76 (0,64–0,90) 0,002
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC, SUE)	130 (6,4)	174 (8,6)	0,72 (0,57–0,91) 0,007
Reaktionen an der Injektionsstelle	90 (4,4)	53 (2,6)	1,71 (1,21–2,41) 0,002
zerebrovaskuläres Ereignis ^c	47 (2,3)	27 (1,3)	1,74 (1,08–2,80) 0,025
kardiales ischämisches Ereignis ^{c,d}	32 (1,6)	25 (1,2)	1,27 (0,75–2,15) 0,424

a: Berechnungen des IQWiG ohne Erfassung von osteoporotischen Ereignissen wie PT „Knochenschmerzen“, „Wirbelsäulenschmerz“ und „Fraktur des Fußes“, die der pharmazeutische Unternehmer in seinen Angaben nicht herausrechnet, obwohl bei diesen Ereignissen mit hoher Wahrscheinlichkeit ebenfalls ein Bezug zur Grunderkrankung besteht.

b: Dargestellt sind nur UE mit statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen für die Gesamtstudienperiode.

c: adjudizierte schwerwiegende kardiovaskuläre UE

d: Ergänzend dargestellt, der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist nicht statistisch signifikant.

ALN: Alendronsäure; CI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen; n: Anzahl Patientinnen mit Ereignis; PT: bevorzugter Begriff; ROM: Romosozumab; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschte Ereignisse; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegende UE

Das IQWiG weist auf eine Diskrepanz bezüglich des Endpunkts Osteonekrose des Kiefers hin. In der Tabelle 4 sind die Ereignisse dargestellt, für die der pU eine MedDRA-Abfrage gemäß PT-Liste (PT: bevorzugter Begriff) prädefiniert hat und die durch ein Adjudizierungskomitee bewertet wurden. Zudem gibt der pU in Modul 4A an, dass auch Ereignisse, die nach Sichtung der Prüfbogen identifiziert und durch ein Adjudizierungskomitee zugeordnet wurden, erfasst wurden.

Es sollen aber diskrepante Angaben zwischen dem Registereintrag zur Studie und dem Modul 4A vorliegen. Aus dem Registereintrag geht laut IQWiG hervor, dass im Vergleichsarm je eine Patientin mit Ereignis der PT „Osteonekrose“, „Osteonekrose des Kiefers“, „Kieferschmerzen“ und „Osteomyelitis“ dokumentiert sei. Für den Interventionsarm sollen laut Registereintrag keine Ereignisse aufgetreten sein. Aufgrund der geringen Ereignisse ist diese Diskrepanz aus Sicht des IQWiG allerdings nicht relevant für die Nutzenbewertung. [IQWiG-Dossierbewertung, S. 27]

Bewertung der AkdÄ

Der pU und das IQWiG beurteilen das Sicherheitsprofil von Romosozumab als positiv und seine Verträglichkeit als gut, da sich bezüglich der unerwünschten Ereignisse (UE),

schwerwiegenden UE (SUE) sowie des Abbruchs wegen UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten.

Aus Sicht der AkdÄ ist die kardiovaskuläre Sicherheit von Romosozumab nicht ausreichend berücksichtigt worden. Patientinnen mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese waren nicht aus der Studie ausgeschlossen. Ihr Anteil soll aber nur 6,1 % betragen, was vom IQWiG als für die Nutzenbewertung ohne Konsequenz eingestuft wird. Trotzdem zeigte sich in der Studie ARCH ein Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse: Im ersten Jahr erlitten 2,5 % der Patientinnen unter Romosozumab ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis (Herzinfarkt, Schlaganfall) vs. 1,9 % unter Alendronsäure. Schwere kardiale Komplikationen (major adverse cardiac event, MACE) traten bei 2,6 % der Patientinnen unter Romosozumab bzw. 1,6 % der Patientinnen unter Alendronsäure auf (Hazard Ratio (HR) 1,7; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,1–2,6) (5). Dieses Ungleichgewicht zeigte sich auch in der offenen Verlängerungsphase bis Monat 24, war allerdings nur für zerebrovaskuläre Ereignisse statistisch signifikant. Um diesem Risiko Rechnung zu tragen, wurde die Indikation von Romosozumab auf Frauen ohne Herzinfarkte und Schlaganfälle in der Anamnese eingeschränkt, weil die EMA davon ausgeht, dass dadurch das Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen verringert ist.

Das IQWiG berücksichtigt die statistisch signifikante Zunahme zerebrovaskulärer Ereignisse um 1 % in zwei Jahren unter Romosozumab nicht. Die kardialen ischämischen Ereignisse waren in den ersten zwölf Monaten – in denen Romosozumab gegeben wurde – zudem um 0,5 % numerisch – aber nicht statistisch signifikant – häufiger.

Klinische Aspekte

Die sequenzielle Therapie mit Romosozumab und anschließend Alendronsäure erscheint sowohl bei vertebrealen als auch bei nicht vertebrealen Frakturen im Vergleich zu der derzeitigen Standardbehandlung mit einem Bisphosphonat wie Alendronsäure in der zulassungskonformen Patientenpopulation besser wirksam. Für einen direkten Vergleich von Romosozumab mit anderen osteoanabolen Arzneimitteln wie Teriparatid bzw. anti-resorptiven Arzneimitteln wie Denosumab liegen keine Daten vor. Zudem gibt es Beobachtungen, die eine Anwendung von Romosozumab bei TNF- α -vermittelten Erkrankungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn) oder bei immunkompromittierten Patienten (z. B. nach Transplantationen, mit Glukokortikoid-Dauertherapie) ohne vorliegende weitere Studien ungünstig erscheinen lassen (6).

Romosozumab ist daher als Ausweichbehandlung bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko und ohne kardio- oder zerebrovaskuläre Risiken zu sehen. Es sollte nicht bei renaler Osteopathie, nierentransplantierten oder dialysepflichtigen Patienten, sowie TNF- α -vermittelten Erkrankungen oder immunkompromittierten Patienten angewendet werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 5: Zusatznutzen von Romosozumab – Bewertung durch das IQWiG und den pU

Indikation ^a	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
Behandlung von postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ^b	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
a: In der Studie ARCH wurde Romosozumab ausschließlich gefolgt von Alendronsäure untersucht. b: Bezogen auf Patientinnen mit manifester Osteoporose und bedeutsam erhöhten Frakturrisiko wie in der Studie ARCH definiert		

Diese Einstufung kann aber nur dann gelten, wenn die Gabe von Romosozumab von einer Alendronsäure-Behandlung gefolgt wird und nur für Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko ohne kardio- oder zerebrovaskuläre Risiken. Dies muss sich entsprechend in den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung widerspiegeln.

Zudem besteht ein Zusatznutzen für Romosozumab lediglich gegenüber Alendronsäure aber nicht gegenüber Denosumab oder Teriparatid, da hierzu keine Daten vorgelegt wurden. Auch wenn alle diese Antiosteoporotika ähnliche relative und absolute Frakturrisikoreduktion aufweisen, haben sie unterschiedliche Nebenwirkungen und einen unterschiedlichen Stellenwert in der Osteoporosebehandlung.

Die Einleitung einer Osteoporosetherapie erfolgt stets mit einer Kalzium-Vitamin-D-Basistherapie plus einem (häufig oral einzunehmenden) Bisphosphonat. Bei Unverträglichkeiten, z. B. gastrointestinalen Beschwerden, kann ein intravenöses Bisphosphonat oder eine s. c. Therapieform der Osteoporose indiziert sein. Teriparatid und Denosumab sind als Mittel der ferneren Wahl einzustufen.

Die absolute Risikoreduktion für Hüft- und Beckenfrakturen liegt im Bereich um 1 % und für alle klinisch relevanten Frakturen zusammen um ca. 3 %. Die absolute Risikoreduktion für klinische Frakturen, d. h. für alle symptomatischen Frakturen zusammen, betrug etwa 3 % (siehe Tabelle 3). Zudem bleibt weiterhin eine Unsicherheit bez. der kardiovaskulären Sicherheit bestehen, vor allem für die Anwendung von Romosozumab in der breiteren Versorgung im ambulanten Bereich. Das Thema kardiovaskuläre Sicherheit ist aus Sicht der AkdÄ in der IQWiG-Dossierbewertung nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Aus Sicht der AkdÄ lässt sich davon – insbesondere im Hinblick auf fehlende Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und noch nicht abschließend zu bewertender kardiovaskulärer Sicherheit – höchstens **ein geringer Zusatznutzen** im Vergleich zu Alendronsäure feststellen.

Aufgrund der Größe und der methodischen Güte der Studie ARCH ist für die AkdÄ die Einstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens als **Hinweis** adäquat.

Ein Vergleich zu Teriparatid fehlt, obwohl im umfangreichen Zulassungsprogramm auch ein direkter – wenn auch offener und mit unzureichender Patientenzahl – Vergleich zu Teriparatid durchgeführt wurde (7).

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ besteht für Romosozumab für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen** gegenüber Alendronsäure.

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A.: Fachinformation "Evenity® 105 mg Injektionslösung im Fertigen und Evenity® 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2019.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-001l_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf (letzter Zugriff: 25. Juni 2020). AWMF-Register-Nummer: 183/001. Langversion 2017, Stand: 21. Februar 2019.
3. Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al.: Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417-1427.
4. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW et al.: Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005; 26: 688-703.
5. European Medicines Agency (EMA): Evenity® - Romosozumab: CHMP extension of indication variation assessment report (EPAR) (Assessment Report): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/evenity-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 25. Juni 2020). Amsterdam, 17. Oktober 2019.
6. Kasperk HC: Zweckmäßige Diagnostik und medikamentöse Therapie der Osteoporose. *Arzneiverordnung in der Praxis (AVP)* 2020; 47: 26-37.
7. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB et al.: Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 390: 1585-1594.