



**Bisphosphonate, Teriparatid
und Denosumab zur
Behandlung der
postmenopausalen
Osteoporose**

Berichtsplan

Auftrag: A19-10
Version: 1.0
Stand: 03.12.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.01.2019

Interne Auftragsnummer

A19-10

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

Schlagwörter: Diphosphonate, Alendronat, Ibandronsäure, Risedronsäure, Zoledronsäure, Teriparatid, Denosumab, Osteoporose – postmenopausale, Nutzenbewertung, Systematische Übersicht

Keywords: Diphosphonates, Alendronate, Ibandronic Acid, Risedronic Acid, Zoledronic Acid, Teriparatide, Denosumab, Osteoporosis – Postmenopausal Benefit Assessment, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
2 Fragestellung	4
3 Projektverlauf	5
4 Methoden	6
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	6
4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.4 Studientypen	7
4.1.5 Studiendauer	8
4.1.6 Publikationssprache	8
4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss	8
4.1.8 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	9
4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen.....	9
4.2 Umfassende Informationsbeschaffung	10
4.2.1 Informationsquellen.....	10
4.2.2 Selektion relevanter Studien.....	11
4.3 Informationsbewertung und Synthese	12
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	12
4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse.....	12
4.3.3 Netzwerk-Metaanalysen	13
4.3.4 Sensitivitätsanalysen	16
4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	16
4.3.6 Aussagen zur Beleglage	17
5 Literatur	18
Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFF	atypische Femurfraktur
BMD	Bone mineral Density (Knochendichte)
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronic obstructive pulmonary Disease (chronische obstruktive Lungenerkrankung)
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DVO	Dachverband Osteologie e. V.
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
NMA	Netzwerk-Metaanalyse
ONJ	Osteonecrosis of the Jaw (Osteonekrose des Kiefers)
QCT	Quantitative computed Tomography
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SMD	Standardized Mean Difference (standardisierte Mittelwertdifferenz)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

Ursache und Verlauf der postmenopausalen Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochendichte und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen [1-5]. Durch altersbedingten Knochenabbau steigt beim Menschen die Prävalenz der Osteoporose mit zunehmendem Alter [6]. Da durch die Menopause der Östrogenspiegel sinkt, beschleunigt sich der Knochenabbau bei postmenopausalen Frauen zusätzlich [7].

Definition und Diagnose der postmenopausalen Osteoporose

Bei einer Knochendichtemessung mit einem T-Wert in der Dual-Energy-X-ray-Absorptiometry (DXA)-Messung von $\leq -2,5$ Standardabweichungen vom Mittelwert einer 20- bis 29-jährigen Frau liegt gemäß den weithin verwendeten Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Osteoporose vor [2,5,8]. Zentrale DXA-Messorte sind dabei die Lendenwirbelsäule und / oder das proximale Femur [2]. Innerhalb der zentralen Messtechniken können neben der gängigen DXA auch andere Techniken wie die Quantitative computed Tomography (QCT) zum Einsatz kommen und werden den peripheren Messtechniken beispielsweise am Unterarm vorgezogen [2,4,5]. Messungen am proximalen Femur werden bevorzugt, da insbesondere bei älteren Menschen Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule durch altersbedingt degenerierte Wirbelkörper für die Osteoporose nur eingeschränkt interpretierbare Werte liefern können [1].

Die postmenopausale Osteoporose gehört zu der primären Osteoporose, der keine anderen Erkrankungen, Immobilisation oder Nebenwirkungen medikamentöser Therapien zugrunde liegen [1]. Die klinische Bedeutung der Osteoporose liegt im Auftreten von Knochenbrüchen (Frakturen) und deren Folgen [1,5]. Diese Frakturen betreffen am häufigsten die Wirbelsäule bzw. die Wirbelkörper (Vertebrae), den Unterarm bzw. das Handgelenk (distaler Radius) und die Hüfte (proximales Femur), aber auch den Oberarm (Humerus), das Becken (Pelvis), die Rippen und andere Knochen [1,6,8,9].

Neben der Knochendichte spielen andere Knocheneigenschaften wie die Mikroarchitektur und der Mineralisierungsgrad bei der Knochenstabilität eine Rolle [1,2]. Aufgrund verminderter Knochenstabilität kann bereits ein niedrig traumatisches Ereignis wie ein Sturz aus Steh- oder Sitzhöhe zu einer Fraktur führen [2]. Tritt eine Fraktur nach einem niedrigtraumatischen Ereignis auf, wird eine manifeste Osteoporose festgestellt [5,10]. Bei vielen Frauen besteht jedoch beim Auftreten solcher Frakturen keine Knochendichte (BMD) $\leq -2,5$ (Definitionsgrenze der WHO [1]). Die BMD allein kann somit das Risiko für Knochenbrüche nicht zuverlässig vorhersagen [1,8,9,11]. Die Operationalisierung der Definition der Osteoporose basierend auf den WHO-Kriterien greift den Behandlungsleitlinien folgend zu kurz. Demnach ergibt sich die Behandlungsbedürftigkeit aus dem geschätzten Frakturrisiko, das nicht allein auf die Knochendichte zurückzuführen ist [5,10].

Frakturrisiko und Therapieindikation

Bei einem deutlich erhöhten Risiko von Knochenbrüchen sollte eine medikamentöse Behandlung zur Verringerung des Frakturrisikos erfolgen [5]. Die Therapieindikation sollte das absolute Frakturrisiko berücksichtigen und nicht allein auf dem Wert des BMD basieren [2,4,5]. Leitlinien nennen verschiedene Risikovorhersagemodelle wie den Q-Fracture-Risikoscore, das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX), den Garvan-Frakturrisikokalkulator oder das Modell des Dachverbands Osteologie e. V. (DVO-Modell) [12]. Diese Modelle ziehen unterschiedliche Risikofaktoren heran [12]. Zusätzlich zum Alter, Body-Mass-Index (BMI), zu Frakturen in der (Familien-)Anamnese, Alkohol- und Tabakkonsum sowie sekundären Ursachen der Osteoporose (z. B. spezielle Grunderkrankungen wie rheumatoide Arthritis und medikamentöse Behandlungen wie Glukokortikoidtherapie) werden je nach Risikovorhersagemodell weitere Faktoren berücksichtigt, die das Frakturrisiko zusätzlich beeinflussen können [12]. Der DVO nennt beispielsweise die Häufung intrinsischer Stürze oder Immobilität als weitere Risikofaktoren [5]. Eine klare Überlegenheit eines Modells gegenüber einem anderen ist nicht gezeigt [5,8,9,13]. Sowohl Leitlinien als auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) empfehlen, das absolute 10-Jahres-Frakturrisiko heranzuziehen [1,5,9,12]. Je nach ermitteltem 10-Jahres-Risiko wird bereits ab einer BMD < -2 , unter besonderen Umständen auch ≥ -2 , eine Therapie der Osteoporose empfohlen [5,10]. Dabei wird das 10-Jahres-Risiko für radiografische Frakturen an Wirbelkörpern oder Femurfrakturen größer als 30 % nach DVO-Modell dem Risiko für „major fractures“ (klinische Frakturen der Wirbelkörper sowie Frakturen der Hüfte, des Humerus oder des Handgelenks [8]) von 14 % nach FRAX für die Behandlungsindikation gleichgesetzt [5].

Ziele der Behandlung

Ziel der Erkennung der Osteoporose und folgenden Intervention ist die Vermeidung von Frakturen. Frakturen sind mit Schmerzen, teils erheblichen und / oder dauerhaften Funktionseinschränkungen und Einbußen gesundheitsbezogener Lebensqualität verbunden. Frauen, die eine Hüftfraktur, eine vertebrale Fraktur oder andere größere, nicht vertebrale Frakturen erleiden, haben ein erhöhtes Sterberisiko [1,2,8]. Die Abnahme der Knochendichte allein ist selbst nicht spürbar und im Anwendungsgebiet der Osteoporose auch kein geeignetes Surrogat für die Senkung der Frakturinzidenz [1]. Daher ist die Vermeidung von Frakturen das primäre Therapieziel [5,10].

Therapie der Osteoporose und Leitlinienempfehlungen

Die Therapie der postmenopausalen Osteoporose kann über Arzneimittel sowohl zur Verminderung des Knochenabbaus (antiresorptive Substanzen wie Bisphosphonate [auch als Diphosphonate bezeichnet] und Denosumab) als auch zur Knochenneubildung (Teriparatid als Fragment des Parathormons) erfolgen. Es stehen weitere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, z. B. Bazedoxifen, Raloxifen und Östrogene [5]. Auf genügend Bewegung sowie eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D sollte während einer Therapie der postmenopausalen Osteoporose geachtet werden [5,14].

Zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) standen in Deutschland zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose die Bisphosphonate Alendronat, Ibandronat, Risedronat und Zoledronat (inklusive Kombinationen mit Alfacalcidol, Colecalciferol oder Kalzium) zur Verfügung. Darüber hinaus umfasst der Auftrag des G-BA auch die Wirkstoffe Teriparatid und Denosumab.

In amerikanischen und britischen Leitlinien wird zum Zeitpunkt der Erstellung des Berichtsplans eine Behandlung mit einem oralen Bisphosphonat (Alendronat, Risedronat oder Ibandronat) als Erstlinientherapie empfohlen. Für Patientinnen, bei denen Kontraindikationen oder Intoleranzen gegenüber oralen Bisphosphonaten bestehen, stellen Bisphosphonate in intravenös zu verabreichender Formulierung (Zoledronat und Ibandronat) sowie Denosumab eine Alternative dar [9,10]. Der anabole Wirkstoff Teriparatid wird bei hohem Frakturrisiko bzw. zur Sekundärprävention bei bestehenden Frakturen empfohlen. Die Leitlinie für den deutschsprachigen Raum enthält keinen genauen Therapiealgorithmus. Vielmehr wird eine patientenindividuelle Abwägung unter Berücksichtigung von beispielsweise möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, der nachgewiesenen Wirkungsdauer nach Absetzen der Präparate und von Anwendungsmodalitäten empfohlen [5]. Durch die häufig langen Erkrankungsdauern gewinnen Therapiesequenzen als Behandlungsstrategie an Bedeutung [15,16].

Verschiedene Netzwerk-Metaanalysen (NMAs) haben untersucht, wie sich unterschiedliche Osteoporosemedikamente im Vergleich untereinander in verschiedenen Patientenkollektiven in Bezug auf Frakturen verhalten [17-22]. Bislang ist unklar, wie sich die oben genannten Prüfsubstanzen untereinander bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose mit Blick auf patientenrelevante Endpunkte über die Frakturen hinaus verhalten.

2 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

- die Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab im Vergleich untereinander

zur Behandlung von Frauen mit postmenopausaler Osteoporose hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Eine Bewertung der Bisphosphonate untereinander ist dabei von der Fragestellung umfasst.

3 Projektverlauf

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17.01.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose beauftragt.

In die Bearbeitung des Projekts werden externe Sachverständige eingebunden.

Während der Erstellung des Berichtsplans wurden am 12.09.2019 Betroffene zur Diskussion von patientenrelevanten Endpunkten und relevanten Subgruppen konsultiert. Die Selbstangaben der Betroffenen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang A dargestellt.

Der vorliegende Berichtsplan (Version 1.0) wird zur Anhörung gestellt. Hierzu können schriftlich Stellungnahmen eingereicht werden. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf der Website des IQWiG (www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können alle interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften abgeben. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen. Diese sind ebenfalls auf der Website des IQWiG dargelegt. Kommt es durch die Anhörung zu einer Änderung der Berichtsmethodik, wird ein überarbeiteter Berichtsplan erstellt und veröffentlicht. Die Dokumentation der Anhörung zum Berichtsplan wird auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

Auf Basis des Berichtsplans wird die vorläufige Bewertung vorgenommen. Diese wird in einem Vorbericht veröffentlicht, der zur Anhörung gestellt wird. Der Vorbericht wird gegebenenfalls zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Anhörung zum Vorbericht erstellt das IQWiG einen Abschlussbericht. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und grundsätzlich 8 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht. An selber Stelle wird auch die Dokumentation der Anhörung zum Vorbericht veröffentlicht.

Der Zeitplan für alle Arbeitsschritte der Berichterstellung für dieses Projekt ist auf der Website des IQWiG dargelegt.

4 Methoden

Diese Bewertung wird auf Grundlage der Allgemeinen Methoden 5.0 [23] erstellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1 Population

Für die Nutzenbewertung zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose werden Studien berücksichtigt, in die postmenopausale Frauen eingeschlossen wurden, bei denen eine Behandlungsindikation der Osteoporose besteht. Dabei basiert die Definition der Population nicht ausschließlich auf der Knochendichtemessung, sondern bezieht klinische Faktoren mit ein (z. B. Alter, Frakturen in der [Familien-]Anamnese).

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose sollen untereinander verglichen werden und sind damit sowohl Prüf- als auch Vergleichsintervention. Zum Zeitpunkt der Beauftragung durch den G-BA sind dies folgende Wirkstoffe:

- Bisphosphonate¹
 - Alendronat
 - Ibandronat
 - Risedronat
 - Zoledronat
- Teriparatid
- Denosumab

Um die Wirkstoffe innerhalb einer gemeinsamen Analyse auch indirekt untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 der genannten Wirkstoffe direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die 1 Wirkstoff mit 1 möglichen Brückenkomparator vergleichen. Als mögliche Brückenkomparatoren kommen Brückenkomparatoren 1. Grades infrage. Ein Brückenkomparator 1. Grades ist eine Intervention (inklusive Placebo), für die ein direkter Vergleich sowohl mit einer Prüf- / Vergleichsintervention als auch in einer weiteren Studie mit einer anderen Prüf- / Vergleichsintervention vorliegt. Ein solcher Brückenkomparator leistet damit einen Beitrag zur Bildung eines Netzwerks für einen indirekten Vergleich. Die konkrete Festlegung von Brückenkomparatoren, die für die Nutzenbewertung herangezogen werden, kann daher erst anhand des Studienpools erfolgen.

¹ inklusive Fixkombinationen mit Alfacalcidol, Colecalciferol und Kalzium

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen muss im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

Bisphosphonate werden regelhaft primär als ein Knoten im Netzwerk betrachtet, sofern die der Netzwerk-Metaanalyse zugrunde liegenden Annahmen zur Strukturqualität erfüllt sind (siehe Abschnitt 4.3.3).

4.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung werden folgende patientenrelevante Endpunkte betrachtet:

- Gesamtmortalität
- Frakturen
 - Frakturen im Bereich der Hüfte
 - distale Radiusfrakturen
 - symptomatische Wirbelkörperfrakturen
 - andere symptomatische Frakturen
- Schmerzen
- Funktionseinschränkung
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
 - Osteonekrosen des Kiefers (ONJs)
 - symptomatische atypische Femurfrakturen (AFFs)
 - UEs des Gastrointestinaltrakts

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) werden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel validierten Skalen) erfasst wurden.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Für alle unter 4.1.2 genannten Interventionen und alle unter 4.1.3 genannten Endpunkte ist eine Evaluation im Rahmen von RCTs möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht werden daher RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

Es werden sowohl RCTs mit einem direkten Vergleich der in Abschnitt 4.1.2 genannten Wirkstoffe eingeschlossen als auch RCTs, die diese Wirkstoffe mit einem möglichen Brückenkompator vergleichen (siehe Abschnitt 4.1.2).

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen werden Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren [1].

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation muss in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen müssen, um in die Bewertung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	postmenopausale Frauen, bei denen aufgrund von Knochendichtemessungen und klinischer Faktoren von einer Osteoporose auszugehen ist und für die eine Behandlungsindikation besteht (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Bisphosphonaten, Teriparatid, Denosumab (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Vergleichsintervention: Behandlung mit Bisphosphonaten, Teriparatid, Denosumab (siehe auch Abschnitt 4.1.2) ▪ Brückenkomparator: Um die genannten Wirkstoffe innerhalb einer gemeinsamen Analyse untereinander vergleichen zu können, werden neben Studien, die 2 genannte Wirkstoffe direkt untereinander vergleichen, auch Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen, die die genannten Wirkstoffe mit einem möglichen Brückenkomparator vergleichen (siehe auch Abschnitt 4.1.2)
E4	patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientyp: RCT
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
E8	Studiendauer mindestens 2 Jahre (24 Monate)
<p>a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [24] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.</p> <p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

4.1.8 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der zu bewertenden Interventionen ergeben, werden die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst. Die jeweils vorgenommenen Änderungen werden im Vorbericht beziehungsweise im Abschlussbericht explizit vermerkt.

4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie) reicht es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patientinnen diese Kriterien erfüllt sind. Liegen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen vor, die die Einschlusskriterien erfüllen, wird auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als 80 % erfüllt sind, werden nur dann eingeschlossen, wenn Subgruppenanalysen für Patientinnen vorliegen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.2 Umfassende Informationsbeschaffung

4.2.1 Informationsquellen

Für die umfassende Informationsbeschaffung wird eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten durchgeführt. Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken werden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
 - MEDLINE
 - Embase
 - Cochrane Central Register of Controlled Trials
 - Cochrane Database of Systematic Reviews
- Studienregister
 - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
 - European Medicines Agency. EU Clinical Trials Register
 - PharmNet.Bund. Arzneimittel-Informationssystem

▪ Herstelleranfragen

Die Herstelleranfragen ermöglichen den Überblick über alle von Herstellern durchgeführten Studien unabhängig vom Publikationsstatus. Für potenziell relevante Studien aus dieser Übersicht werden vollständige Studienunterlagen (i. d. R. vollständige Studienberichte) angefordert und in die Bewertung einbezogen. Sofern erforderlich werden Zusatzanalysen angefordert. Alle Informationen zur Methodik und zu Ergebnissen, die in die Nutzenbewertung eingehen, werden im Bericht des IQWiG veröffentlicht. Angefragt werden folgende Hersteller:

- AMGEN GmbH (Denosumab)
- Atnahs Pharma UK Limited (Ibandronat)
- Gedeon Richter Plc (Teriparatid)
- Lilly Deutschland GmbH (Teriparatid)
- MSD SHARP & DOHME GmbH (Alendronat)
- Novartis Pharma GmbH (Zoledronat)
- Recordati Pharma GmbH (Alendronat)
- STADA Arzneimittel AG (Teriparatid)

- Theramex Ireland Limited (Risedronat)

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Zulassungsbehörden
 - European Medicines Agency
 - Food and Drug Administration
- G-BA-Website und IQWiG-Website
- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
- Anhörungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- Autorenanfragen

Generikahersteller werden in diesem Kontext nicht berücksichtigt, da regelhaft ausschließlich Äquivalenzstudien zu erwarten sind.

4.2.2 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer werden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts geprüft. Um als ein potenziell relevantes Dokument zum Thema erachtet zu werden, müssen die folgenden minimalen Einschlusskriterien erfüllt sein: Indikation (ohne Einschränkungen wie z. B. Schweregrad), Intervention (ohne Einschränkungen wie z. B. Dosis), Humanstudie (Beobachtung am Menschen, Originalarbeit) oder relevante Sekundärpublikation. Die resultierenden Dokumente werden in einem 2. Schritt abermals anhand ihres Titels und Abstracts (sofern vorhanden) bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 1) bewertet. Potenziell relevante Dokumente werden in einem 3. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

Alle Bewertungen erfolgen durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen werden durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus Studienregistern werden von 2 Personen unabhängig voneinander in Bezug auf ihre Relevanz bewertet. Rechercheergebnisse aus den darüber hinaus berücksichtigten Informationsquellen werden von 1 Person in Bezug auf Studien gesichtet. Die identifizierten Studien werden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wird anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, werden diese jeweils durch Diskussion zwischen den beiden aufgelöst.

4.3 Informationsbewertung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen werden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Dabei werden beispielsweise für Studien ohne geeigneten Brückenkomparator, die daher in keine weiteren Prüf- oder Analyseschritte einbezogen werden, ausschließlich Studien- und Interventionscharakteristika dargestellt. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokuments selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wird dies an den entsprechenden Stellen im Ergebnisteil des Berichts dargestellt.

In die Nutzenbewertung einfließende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten werden im Bericht vergleichend dargestellt und endpunktspezifisch pro Studie auf ihr Verzerrungspotenzial überprüft (siehe Abschnitt 4.3.2). Anschließend werden die Informationen zusammengeführt und analysiert. Wenn möglich werden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unter 4.3.3 bis 4.3.5 beschriebenen Verfahren eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt in jedem Fall.

Ergebnisse fließen in der Regel nicht in die Nutzenbewertung ein, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patientinnen basieren, das heißt, wenn der Anteil der Patientinnen, die nicht in der Auswertung berücksichtigt werden, größer als 30 % ist.

Die Ergebnisse werden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Patientinnen zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte ist.

4.3.2 Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wird endpunktspezifisch für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie, die mehrere Prüfinterventionen direkt miteinander vergleicht, bewertet. Für Studien, die ausschließlich einen indirekten Vergleich von Prüfinterventionen ermöglichen, erfolgt die Bewertung des Verzerrungspotenzials nur dann, wenn es als Faktor bei der Überprüfung der Strukturqualität zu untersuchen oder für die Ableitung der Beleglage ausschlaggebend ist. Ausschlaggebend für die Beleglage ist das Verzerrungspotenzial bei einem statistisch signifikanten Unterschied auf Basis eines indirekten Vergleichs, bei dem für mindestens 1 Prüfintervention nur 1 Studie vorliegt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials werden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Kriterien systematisch extrahiert und bewertet:

A: Kriterien für die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patientin sowie der behandelnden Personen
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

B: Kriterien für die endpunktspezifische Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

Für die Ergebnisse randomisierter Studien wird das Verzerrungspotenzial zusammenfassend als niedrig oder hoch eingestuft. Wird bereits hinsichtlich der unter (A) aufgeführten Kriterien ein endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial festgestellt, gilt dieses damit für alle Ergebnisse aller Endpunkte als hoch, unabhängig von der Bewertung endpunktspezifischer Aspekte. Andernfalls finden anschließend die unter (B) genannten Kriterien pro Endpunkt Berücksichtigung.

4.3.3 Netzwerk-Metaanalysen

Um die Prüfinderventionen innerhalb einer gemeinsamen Analyse vergleichen zu können, werden bevorzugt NMAs eingesetzt. Dadurch werden auch solche Vergleiche ermöglicht, für die keine direkt vergleichende Evidenz vorliegt. Ist die Durchführung einer NMA nicht möglich, beruht die Analyse ausschließlich, falls vorhanden, auf direkten Vergleichen von 2 der genannten Prüfinderventionen. Sollte keine NMA möglich sein und sollten keine direkten Vergleiche von Prüfinderventionen vorliegen, werden paarweise adjustierte indirekte Vergleiche nach der Methode von Bucher [26] durchgeführt. Für die statistische Auswertung werden die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet.

Die therapeutisch vergleichbare Wirkstoffgruppe der Bisphosphonate wird für die Nutzenbewertung zum vorliegenden Auftrag primär als ein Knoten im Netzwerk betrachtet, sofern die nachfolgend genannten Annahmen zur Strukturqualität nicht offensichtlich verletzt sind. Sollten diese Annahmen verletzt sein, wird gegebenenfalls eine differenzielle Betrachtung zur Beurteilung einzelner Bisphosphonate untereinander vorgenommen (siehe auch Aufzählungspunkt 4 unten).

Die Voraussetzung dafür, eine NMA oder indirekte Vergleiche durchzuführen und zu interpretieren, ist eine ausreichende Strukturqualität. Diese liegt vor, wenn jeweils die Annahme von Ähnlichkeit, Homogenität und Konsistenz erfüllt ist:

1) Überprüfung der Ähnlichkeitsannahme

Ähnlichkeit liegt vor, wenn Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Effektschätzungen in allen Studien vergleichbar ausgeprägt sind. Dazu zählen:

- Studiencharakteristika (z. B. Studiendauer)
- Patientencharakteristika (z. B. Alter, Abstammung)
- Krankheitscharakteristika (z. B. Frakturen und BMD unter Berücksichtigung der Messtechnik, jeweils zu Studienbeginn)
- Interventionscharakteristika (z. B. Begleittherapien)
- Endpunktoptimalisierung (z. B. Effektmaß)

Sind Faktoren, die auf Ähnlichkeit geprüft werden, in einem bedeutsamen Ausmaß unterschiedlich ausgeprägt, wird nicht mehr von einer ausreichenden Ähnlichkeit ausgegangen und es erfolgt keine gemeinsame Analyse. Stattdessen werden für Teilmengen von Studien, in denen vergleichbare Ausprägungen vorliegen, jeweils Analysen durchgeführt. Beispielsweise können Teilnetzwerke oder nur einzelne Vergleiche betrachtet werden.

2) Überprüfung der Homogenitätsannahme

Homogenität liegt vor, wenn für jeden Vergleich die Ergebnisse der direkt vergleichenden Studien (Vergleich einer Prüfintervention mit einer oder mehreren anderen Prüfinerventionen oder mit einem Brückenkomparator) homogen sind. Von homogenen Effekten wird ausgegangen, wenn durch den entsprechenden statistischen Test [27] keine bedeutsame Heterogenität angezeigt wird. Falls heterogene Effekte vorliegen, wird untersucht, welche Faktoren (unter anderem klinische und methodische) diese Heterogenität möglicherweise erklären können (siehe Aufzählungspunkt 4). Es können außerdem weitere Ergebnisse aus Regressions- und Subgruppenanalysen einbezogen werden, wenn entsprechende Daten verfügbar sind. Gegebenenfalls erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Einflussfaktoren.

3) Überprüfung der Konsistenzannahme

Für valide Ergebnisse ist die Konsistenz innerhalb des Netzwerks notwendig. Diese liegt vor, wenn die Schätzungen aus direkten und indirekten Vergleichen übereinstimmen. Die Konsistenz wird mit der Methode der Knotenteilung (Node Splitting [28]) überprüft: Wenn für einen Vergleich von 2 Prüfinerventionen direkte Evidenz vorliegt, der diesbezügliche Effekt aber auch indirekt geschätzt werden kann, dann werden 2 Effektschätzungen betrachtet: Die Effektschätzung aus direkter Evidenz wird mit der Effektschätzung verglichen, die sich aus der NMA unter Ausschluss dieser direkten Evidenz ergibt. Falls ein Test auf Gleichheit beider Effekte keinen statistisch signifikanten Unterschied (Niveau $\alpha = 0,05$) nachweist, wird davon ausgegangen, dass an der betrachteten Stelle des Netzwerks keine Inkonsistenz vorliegt.

Werden Unterschiede festgestellt, wird die Ähnlichkeit der Studien nochmals überprüft und das Netzwerk gegebenenfalls angepasst (siehe Aufzählungspunkt 4).

4) Vorgehen bei bedeutsamer Heterogenität oder Inkonsistenz

Liegt bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz vor, wird in den ersten Schritten untersucht, ob Faktoren, für die bei Überprüfung der Ähnlichkeit der Studien Unsicherheiten entstanden, erklärende Faktoren für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz sein können. Diese Faktoren werden nacheinander untersucht (zum Beispiel Alter, den Krankheitsverlauf beeinflussende Faktoren). Sind diese Faktoren keine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz, werden nachfolgend weitere Faktoren separat und nacheinander untersucht, die im Berichtsplan für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien spezifiziert waren. Ist keiner der Faktoren, die für die Prüfung der Ähnlichkeit der Studien berücksichtigt wurden, eine mögliche Erklärung für bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz, wird das Verzerrungspotenzial als möglicher erklärender Faktor untersucht. Wird mindestens 1 Studie in einem Prüfschritt ausgeschlossen, wird für den so reduzierten Studienpool erneut die Homogenitäts- und Konsistenzannahme (sofern auf Basis der Studienlage möglich) geprüft.

NMAs und indirekte Vergleiche werden zwar auch durchgeführt, wenn nicht alle Annahmen der Strukturqualität überprüfbar sind, weil beispielsweise keine ausreichende Anzahl von Studien vorliegt. In keinem Fall sollte aber eine der Annahmen offensichtlich verletzt sein.

NMAs werden vorzugsweise mit frequentistischen Methoden (Modelle mit zufälligen Effekten) berechnet [29,30]. Bayessche Verfahren werden ersatzweise verwendet. Die Auswahl der Modelle für die jeweiligen Metaanalysen erfolgt gemäß den Kriterien, die in den Allgemeinen Methoden 5.0 [23] genannt sind. Als Ergebnisse der jeweiligen Analysen werden die resultierenden gemeinsamen (gepoolten) geschätzten Effekte inklusive Konfidenzintervallen dargestellt.

Als Effektmaß wird für stetige Variablen die Mittelwertdifferenz herangezogen. Wenn aus der finalen NMA mindestens 1 statistisch signifikanter Effekt resultiert und keine validierte bzw. etablierte skalenspezifische Irrelevanzschwelle vorliegt, wird in einer anschließenden Analyse als Effektmaß die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, in Form von Hedges' g) verwendet. In diese anschließende Analyse werden dieselben Studien der finalen NMA einbezogen. Dabei wird von einem relevanten Effekt ausgegangen, wenn das 95 %-Konfidenzintervall (KI) eines Effekts vollständig unterhalb von $-0,2$ beziehungsweise vollständig oberhalb von $0,2$ liegt.

Bei binären Variablen werden Analysen primär anhand des relativen Risikos durchgeführt. In begründeten Ausnahmefällen kommen auch andere Effektmaße zum Einsatz. Bei kategorialen Variablen wird ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet [31]. Falls die für eine Analyse notwendigen Schätzungen für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, werden diese nach

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt.

In der Regel werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausreichend ähnliche Operationalisierungen, Analysearten und Zeitpunkte berücksichtigt, die mehrheitlich in den eingeschlossenen Studien vorliegen.

Im Kontext der NMAs werden folgende Begriffe verwendet:

- Vorläufige Analyse: 1. Analyse auf Basis eines Studienpools, der aus der Ähnlichkeitsprüfung hervorgegangen ist und für den keine bedeutsame Heterogenität oder Inkonsistenz beobachtet wird (sofern die Prüfungen möglich sind). An die vorläufige Analyse können sich Sensitivitätsanalysen anschließen (Abschnitt 4.3.4).
- NMA: finale Analyse für einen Endpunkt, auf der die Ableitung der Beleglage basiert

Forest Plots werden für die vorläufige Analyse dargestellt, allerdings ausschließlich bei bedeutsamer Heterogenität. Der verwendete Programmcode wird im Vorbericht veröffentlicht.

4.3.4 Sensitivitätsanalysen

Bestehen Zweifel an der Robustheit von Ergebnissen wegen methodischer Faktoren, die beispielsweise durch die Wahl bestimmter Cut-off-Werte, Ersetzungsstrategien für fehlende Werte, Erhebungszeitpunkte oder Effektmaße begründet sein können, ist geplant, den Einfluss solcher Faktoren in Sensitivitätsanalysen zu untersuchen. Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufteffekt kann zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen (höheren) Nutzen attestiert wird (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse werden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht. Ziel ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte ist die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung werden die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen. Außerdem erfolgen eigene Analysen in Form von Metaregressionen oder Metaanalysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in 1 der Subgruppen aufgetreten sind. Es ist vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter

- Abstammung
- Schwere der Erkrankung
 - Frakturen zu Studienbeginn
 - BMD

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren erfolgt gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen. Beispielsweise kann der Beleg eines (höheren) Nutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patientinnen eingeschränkt werden (zur Ableitung von Aussagen zur Beleglage siehe Abschnitt 4.3.6).

4.3.6 Aussagen zur Beleglage

Für jeden Endpunkt wird eine Aussage zur Beleglage des (höheren) Nutzens und (höheren) Schadens getroffen. Dabei sind 4 Abstufungen der Aussagesicherheit möglich: Es liegt entweder ein Beleg (höchste Aussagesicherheit), ein Hinweis (mittlere Aussagesicherheit), ein Anhaltspunkt (schwächste Aussagesicherheit) oder keine dieser 3 Situationen vor. Der letzte Fall tritt ein, wenn keine Daten vorliegen oder die vorliegenden Daten keine der 3 übrigen Aussagen zulassen. In diesem Fall wird die Aussage „Es liegt kein Anhaltspunkt für einen (höheren) Nutzen oder (höheren) Schaden vor“ getroffen.

Die Aussagesicherheit für den Nachweis eines höheren Nutzens oder höheren Schadens wird bei einer NMA für jeden Vergleich der genannten Wirkstoffe unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit der direkten und der indirekten Evidenz bewertet.

Die Aussagesicherheit eines direkten Vergleichs richtet sich nach der Anzahl verfügbarer Studien, der qualitativen und quantitativen Sicherheit ihrer Ergebnisse sowie der Homogenität der Ergebnisse bei mehreren Studien. Die qualitative Ergebnissicherheit ist abhängig vom Design der Studie zu beurteilen. Ergebnisse randomisierter Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial haben eine hohe, Ergebnisse randomisierter Studien mit hohem Verzerrungspotenzial eine mäßige qualitative Ergebnissicherheit.

Die Aussagesicherheit eines Vergleichs aus einer NMA hängt neben den vorhergehend beschriebenen Aspekten von der Strukturqualität ab. Indirekte Vergleiche, die ausschließlich auf Basis indirekter Evidenz erfolgen, weisen bei guter Strukturqualität und einer ausreichenden Zahl von Studien mit niedrigem Verzerrungspotenzial höchstens eine mäßige Aussagesicherheit auf. Sind einzelne Aspekte der Strukturqualität nicht bewertbar, ist die Ergebnissicherheit eines indirekten Vergleichs höchstens gering.

5 Literatur

1. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis [online]. 16.11.2006 [Zugriff: 02.08.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-treatment-primary-osteoporosis_en.pdf.
2. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level: report of a WHO Scientific Group [online]. 2007 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf.
3. National Institutes of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17(1): 1-45.
4. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, Diacinti D, Gatti D, Giannini S et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. Reumatismo 2016; 68(1): 1-39.
5. Dachverband Osteologie. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern: Langfassung [online]. 21.02.2019 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/183-0011_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf.
6. National Clinical Guideline Centre. Osteoporosis: fragility fracture risk; assessing the risk of fragility fracture [online]. 08.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. (NICE Clinical Guidelines; Band 146). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg146/evidence/full-guideline-pdf-186818365>.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteoporose: Ursachen [online]. 04.10.2018 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/osteoporose.2610.de.html - ursachen>.
8. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2019; 30(1): 3-44.
9. Compston J, Cooper A, Cooper C, Gittoes N, Gregson C, Harvey N et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. Arch Osteoporos 2017; 12: 43.
10. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Clarke BL, Harris ST, Hurley DL et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2016. Endocr Pract 2016; 22(Suppl 4): 1-42.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteoporose: Diagnose [online]. 04.10.2018 [Zugriff: 09.07.2019]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/osteoporose.2610.de.html - diagnose>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Leitliniensynopse für ein DMP Osteoporose: Rapid Report; Auftrag V17-02 [online]. 10.04.2018 [Zugriff: 11.05.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 609). URL: https://www.iqwig.de/download/V17-02_Rapid-Report_DMP-Osteoporose_V1-0.pdf.

13. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim YW, Gellad WF, Booth MJ et al. Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161(10): 711-723.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Osteoporose: Behandlung [online]. 04.10.2018 [Zugriff: 10.07.2019]. URL: <https://www.gesundheitsinformation.de/osteoporose.2610.de.html - behandlung>.
15. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386(9999): 1147-1155.
16. Lorentzon M. Treating osteoporosis to prevent fractures: current concepts and future developments. *J Intern Med* 2019; 285(4): 381-394.
17. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5): 1623-1630.
18. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S et al. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013; 24(1): 209-217.
19. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F et al. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2011; 12: 209.
20. Jansen JP, Bergman GJ, Huels J, Olson M. The efficacy of bisphosphonates in the prevention of vertebral, hip, and nonvertebral-nonhip fractures in osteoporosis: a network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 40(4): 275-284.e2.
21. Migliore A, Broccoli S, Massafra U, Cassol M, Frediani B. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(5): 658-667.
22. Murad MH, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA et al. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6): 1871-1880.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
24. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3; current step 4 version [online]. 30.11.1995 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf.

25. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c869.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-944.
29. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Syn Meth* 2012; 3(4): 312-324.
30. Schwarzer G, Carpenter JR, Rucker G. *Meta-analysis with R*. Cham: Springer International Publishing; 2015.
31. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Anhang A – Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte von Betroffenen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Betroffenen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Potenzielle Interessenkonflikte der eingebundenen Betroffenen

Name; Institution	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Gisela Klatt; Bundesselbsthilfeverband für Osteoporose e. V.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ (Version 11/2016) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen 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 einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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